

Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ

М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, А. Д. Деев*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

* Список участников исследования:

Екатеринбург (И. С. Барац, И. А. Батанова, Ю. О. Верховцева, А. П. Гетманов, Н. Ц. Дымбрылова, А. Г. Желомская, И. А. Еременко, Н. В. Изможерова, И. В. Петрова, Э. Р. Прокотьева, С. Ю. Пулатова, Н. Н. Силкина, А. Ю. Степанова, Е. М. Хурс, С. Н. Шилоносов); Казань (И. Н. Арсентьева, Р. В. Ахметзянов, Г. Х. Калимуллина, Т. А. Набиуллина, Г. Х. Садреев, Н. М. Шакиров, Ю. П. Шамитов, И. Г. Яковлева); Москва и Московская область (Ю. В. Артамонова, Ш. В. Ахадов, Е. А. Ашуркова, А. А. Базарнова, Е. А. Безлюдова, М. Р. Бузиашивили, О. В. Глушенкова, Е. В. Горбачева, О. П. Диденко, Т. П. Захарова, Д. С. Исламова, М. С. Ёрмарк, А. Ю. Кулагина, И. В. Молчанова, И. А. Новичихина, Ф. Н. Палеев, С. А. Рокина, О. В. Сабитова, А. Н. Садчикова, Т. Ю. Титова, О. А. Фурман, Е. А. Целых, И. В. Чугунова, Т. В. Шашкова, Е. П. Яковенко); Краснодар (Ю. В. Архипова, О. А. Алухьянц, Г. С. Арустамян, М. П. Ивочкина, Н. В. Клименко, А. Н. Клыкова, М. В. Колодина, Е. Д. Космачева, О. А. Лебедь, А. Л. Мачкалян, А. Н. Сиротенко, Т. В. Тарасова, С. Н. Тышкевич, И. Ю. Хут, Н. В. Юрина); Новосибирск (Е. В. Антонова, Е. Н. Багдулина, Н. В. Коротина, А. А. Мануйлова, С. В. Палата, Е. А. Печенкина, И. В. Пошинова); Ростов-на-Дону (Н. Б. Афанасьева, С. В. Гребенюк, В. С. Гришина, А. В. Колосова, С. А. Ляшенко, И. П. Простов, С. В. Собин, Г. О. Тренева, В. А. Юдин); Санкт-Петербург (Н. П. Абараджи, А. М. Алейникова, Е. В. Бугаева, А. Ю. Бушкова, Н. М. Васильева, Л. Б. Васильева, А. Н. Варнакова, В. П. Гордина, А. К. Ефимова, Е. В. Кобелев, В. А. Кузьмина, Е. А. Мелдова, Н. Н. Омельчук, И. В. Пекина, Н. А. Петрович, И. Г. Ришко, О. В. Самарина, И. Ю. Сердюк, Т. Н. Синопина, Б. П. Степанов, А. Д. Стржакова, М. А. Цылина, Ю. А. Шатова, В. В. Шуник, А. Г. Ямилова); Самара (В. Ю. Капелович); Ставрополь (Э. Ю. Лобжанидзе, О. В. Пономарева); Тюмень (С. Г. Бердинских, И. А. Велижанина, А. М. Вершинина, М. А. Гибельгаус, И. П. Григоренко, Т. В. Дубова, И. А. Жевагина, С. В. Зубаилова, О. В. Евдакимова, Н. Ю. Савельева, Е. Н. Семухина, Н. К. Шатырко, Н. П. Шуркевич, О. В. Юрерова)

Абстракт

Цель. Изучить назначение и приверженность терапии статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) и коронарной болезнью сердца (КБС).

Материал и методы. Исследование проводилось с 2010 по 2011 год на базе учреждений практического здравоохранения. В исследование было включено 959 пациентов в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст $68,9 \pm 0,2$ года), из них 47,5% женщины.

Результаты. Когорта пожилых пациентов, страдающих ГЛП и КБС, характеризовалась высокой распространенностью коронарных факторов риска (ФР): у 93% пациентов имелась артериальная гипертензия, у 82,2% – гипертрофия левого желудочка, у 59,6% – ожирение, у 24,6% – сахарный диабет 2 типа. 20,4% пациентов курили и 97,7% пациентов были физически неактивными. Перенесли инфаркт миокарда 31,6% пациентов и инсульт – 9,1% пациентов, страдали хронической сердечной недостаточностью 56,5% пациентов. Статины рекомендовались 77% пожилым пациентам, из них 18,7% отказались от их приема и 41,5% при-

нимали курсами. Среди основных причин низкой приверженности пожилых терапии статинами были страх перед развитием нежелательного явления (НЯ) у 46% пациентов, отсутствие мотивации к лечению у 29,4%, полипрагмазия у 27,6%, ухудшение памяти у 26,5% и низкая эффективность лечения у 18,8%. Реально только 11,7% пожилых пациентов отказались от приема статинов из-за развития НЯ; мышечные и сухожильные НЯ легкой и умеренной выраженности были у 9,2%, а бессимптомное повышение креатинфосфокиназы (КФК) у 0,83%. Стоимость препарата ограничивала прием статина только у 13,5% пожилых пациентов.

Заключение. Российская программа ЭФФОРТ, включающая пожилых пациентов, выявила высокую распространенность у них ФР, плохой их контроль, определила показатели низкой приверженности терапии статинами.

Ключевые слова: статины, приверженность, пожилые.

Statins in routine clinical care in elderly with hyperlipidemia and coronary heart disease. Russian program EFFORT

M. G. Bubnova, D. M. Aronov, A. D. Deev*

National medical research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

* List of participants:

Yekaterinburg (I. S. Baratz, I. A. Batanova, Yu. O. Verkhovtseva, A. P. Getmanov, N. C. Dymbrylova, L. G. Zhelomskaya, I. A. Eretenko, N. V. Izmozherova, I. V. Petrova, E. R. Prokopyeva, S. Yu. Pulatova, N. N. Silkina, A. Yu. Stepanova, E. M. Hurs, S. N. Shilonosov); Kazan (I. N. Arsentieva, R. V. Akhmetzyanov, G. Kh. Kalimullina, T. A. Nabiullina, G. Kh. Sadreev, N. M. Shakirov, Yu. P. Shamitov, I. G. Yakovleva); Moscow and Moscow Region (Yu. V. Artamonova, Sb. V. Akhadov, E. A. Ashurkova, A. A. Bazarnova, E. A. Bezlyudova, M. R. Buziashevili, O. V. Glushenkova, E. V. Gorbacheva, O. I. Didenko, T. I. Zakharova, D. S. Islamova, M. S. Jormark, L. Yu. Kulagina, I. V. Molchanova, I. A. Novichikhina, F. N. Paleev, S. A. Rokina, O. V. Sabitova, A. N. Sadchikova, T. Yu. Titova, O. A. Furman, E. A. Tselikh, I. V. Chugunova, T. V. Shashkova, E. I. Yakovenko); Krasnodar (Yu. V. Arkhipova, O. A. Alukhyanyan, G. S. Arustamyan, M. I. Ivochkina, N. V. Klivenko, L. N. Klykova, M. V. Kolodina, E. D. Kosmacheva, O. A. Lebed, L. L. Machkalyan, L. N. Sirotenko, T. V. Tarasova, S. N. Tyshkevich, I. Yu. Khut, N. V. Yurina); Novosibirsk (E. V. Antonova, E. N. Bagdulina, N. V. Korotina, A. A. Manuilova, S. V. Palapa, E. A. Pechenkina, I. V. Poshinova); Rostov-on-Don (N. B. Afanasyeva, S. V. Grebenyuk, V. S. Grishina, A. V. Kolosova, S. A. Lyashenko, I. I. Prostop, S. V. Sobin, G. O. Treneva, V. A. Yudin); St. Petersburg (N. I. Abaradzhi, L. M. Aleynikova, E. V. Bugaeva, L. Yu. Bushkova, N. M. Vasilyeva, L. B. Vasilieva, L. N. Varnakova, V. I. Gordina, A. K. Efimova, E. V. Kobelev, V. A. Kuzmina, E. A. Meldova, N. N. Omelchuk, I. V. Pekina, N. A. Petrochenko, I. G. Rishko, O. V. Samarina, I. Yu. Serdyuk, T. N. Sinotova, B. P. Stepanov, L. D. Strezhakova, M. A. Cylina, Yu. A. Shatova, V. V. Shchunikh, A. G. Yamilova); Samara (V. Yu. Kapelovich); Stavropol (E. I. Lobzhanidze, O. Ponomareva); Tyumen (S. G. Berdinskikh, I. A. Velizhanina, A. M. Vershinina, M. A. Gibelgaus, I. I. Grigorenko, T. V. Dubova, I. A. Zhevagina, S. V. Zubayilova, O. V. Yevdakimova, N. Yu. Savelyeva, E. N. Semukhina, N. K. Shatyрко, N. P. Shurkevich, O. V. Yurerova).

Abstract

Aim. To investigate the use of statins and patients' adherence to statin therapy in elderly patients (pts) with hyperlipidemia (HL) and coronary heart disease (CHD) in real clinical practice.

Methods. The program was conducted in health care facilities from 2010 to 2011. 959 pts aged \pm 65 yrs (mean age 68.9 ± 0.2 yrs) with HL and CHD were enrolled into the program. There were 47.5% women participating in the program.

Results. The high prevalence of coronary risk factors was revealed in cohort of elderly pts with HL and CHD: arterial hypertension (93%), left ventricular hypertrophy (82%), abdominal obesity (59%), type 2 diabetes mellitus (25%). 20.4% of pts were smokers and 97.7% were physical inactive. Myocardial infarction and stroke have experienced 31.6% and 9.1% of the pts, respectively. Statins were recommended for 77% of the elderly pts; 18.7% of them refused to take statins and 41.5% took them as courses. The main reasons for low adherence to statin therapy in elderly included fear of adverse reactions (46%); a lack of motivation to be treated (29.4%); polypragmasia (27.6%), memory problems (26.5%), low-efficiency treatment (18.8%).

Actually only 11.7% of the elderly pts, who had taken the statins refused to use it because of adverse events (AEs) being developed. There were mild and moderate muscular/tensions AEs in 9.2% of all pts and an asymptomatic creatine phosphokinase increase in 0.83%. The cost of the drug restricted it's use to only 13.5% of the elderly pts.

Conclusions. *The Russian program EFFORT included a cohort of elderly pts has revealed the high prevalence of risk-factors among them and poor control, determined by low pts adherence to the statin therapy.*

Keywords: *statin, adherence, elderly.*

Выполненные на протяжении десятилетий крупные исследования разной направленности (эпидемиологические, рандомизированные клинические с гиполипидемическими вмешательствами, генетические, в т. ч. с «менделевской рандомизацией») подтвердили ключевую роль повышенного уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом [1–4]. Согласно современным рекомендациям, препаратами первого выбора в лечении гиперхолестеринемии (ГХС) и атеросклероза являются статины – селективные ингибиторы основного фермента эндогенного синтеза ХС – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) [2–3].

Крупный метаанализ СТТ (Cholesterol Treatment Trialists), включавший 170 000 пациентов и 26 рандомизированных клинических исследований (РКИ), показал, что каждое снижение уровня ХС ЛНП в плазме крови на 1 ммоль/л ведет к уменьшению всех случаев смертности на 10%, смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 20%, риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 23% и инсульта на 17% [5]. Статины доказали клиническую эффективность как у лиц без ССЗ (в первичной профилактике), так и у пациентов с установленными ССЗ атеросклеротического генеза (во вторичной профилактике). Современная профилактическая стратегия предусматривает использование статина в высокой или максимально переносимой дозах (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [2–3].

В реальной клинической практике статины часто назначаются в неадекватных дозах, что не позволяет достигать у большинства пациентов рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП. Другая проблема – низкая приверженность терапии статинами. Это объясняют как субъективными причинами (например, пациент не понимает важности длительного приема препарата), так и объективными, в частности, плохой переносимостью терапии, развитием нежелательных явлений (НЯ). По данным РКИ, мышечные симптомы встречаются редко, и их развитие зависит от типа статина, его дозы, сопутствующих факторов риска (ФР). В реальной клинической практике (по данным наблюдательных исследований и регистров) частота развития НЯ может составлять от 11 до 29% [6–8]. Пациенты могут сообщать о на-

личии мышечных болей или слабости умеренной интенсивности, которые часто не связаны с повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) и отличаются вариабельностью среди пациентов. Мышечные симптомы умеренной выраженности нередко просматриваются врачами, поэтому их встречаемость в разных когортах пациентов четко не определена.

Известно, что с возрастом риск заболеваний мышечно-скелетной системы достоверно возрастает: по данным ВОЗ (2015 года), более 50% пациентов старше 55 лет имеют определенные заболевания, ограничивающие активность мышц и суставов [9]. Количество пожилых людей в обществе с каждым годом увеличивается. Более 80% пациентов, умирающих от коронарной патологии, старше 65 лет. Число пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) старше 85 лет возросло в несколько раз [10]. Снижение риска у пациентов старше 65 лет является необходимым, поскольку у большинства имеются клинические проявления коронарной патологии или субклинический атеросклероз. Результаты мета-анализа с включением 24 674 пациентов старше 65 лет из восьми РКИ продемонстрировали, что лечение статинами снижало частоту развития ИМ (на 39%) и инсульта (на 24%) [11]. Другой мета-анализ (n = 170 000, 26 РКИ) показал достоверное снижение относительного риска (ОР) развития основных СС событий на терапии статинами во всех возрастных категориях пациентов: моложе 65 лет – на 22%, в группе 65–75 лет – на 22% и старше 75 лет – на 16% [12].

Согласно Европейским рекомендациям 2016 года (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) терапию статином пожилым пациентам рекомендуется начинать с низкой дозы и постепенно увеличивать ее до достижения целевых значений ХС ЛНП, которые такие же, как и у более молодых пациентов [3]. В Американских рекомендациях 2013 года (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) говорится об ограничении назначения высокоинтенсивной терапии статинами пациентам старше 75 лет как в первичной, так и во вторичной профилактике [7].

При назначении статинов пожилым вопросы безопасности и развития НЯ являются предметом пристального внимания. Пожилые пациенты имеют несколько сопутствующих заболеваний и получают

много лекарственных препаратов. Изменения фармакокинетики и фармакодинамики принимаемых лекарственных средств в организме пожилого человека увеличивают вероятность развития НЯ, включая риск появления миалгии без роста КФК, миопатий с подъемом КФК и редко – рабдомиолиза со значительным повышением КФК. У пациентов старше 65 лет также обсуждается серьезная проблема, связанная с лекарственной терапией, – нарушение комплаенса, т.е. недостаточное или неправильное выполнение предписанных врачом рекомендаций [3]. В связи с этим в когорте пожилых пациентов актуальным является исследование причин низкой приверженности терапии статинами.

Российская многоцентровая программа ЭФФОРТ включала эпидемиологическую часть и наблюдательное исследование (Протокол № CXUO320BRU03). Одной из целей программы ЭФФОРТ было изучение частоты назначения статинов, выяснение причин низкой приверженности антиатеросклеротическим воздействиям, а также анализ встречаемости мышечных НЯ на терапии статинами в реальной российской клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) и коронарной болезнью сердца (КБС).

Материал и методы

Исследование выполнялось в 2010–2011 годах на базе учреждений практического здравоохранения. В нем приняли участие врачи из 10 регионов России. В исследование было включено 959 пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), имеющих первичную ГЛП (IIa и IIb типа по классификации Фредриксона) и КБС, а также подписавшие информированное согласие. У включенных в программу пациентов была проанализирована история контроля уровня липидов крови, назначения терапии статинами и ее переносимость, приверженность рекомендациям врача как по амбулаторным историям болезни, так и при опросе пациентов посредством использования специально разработанных опросников.

Для регистрации развития мышечных НЯ у пациентов, когда-либо принимавших статины, использовался специальный опросник, ранее применяемый в рамках французского исследования PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions) [13].

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квинтилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ

в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

Результаты

Характеристика когорты пожилых пациентов

В программу ЭФФОРТ включались пожилые пациенты в возрасте 65 лет и старше (средний возраст – 68,9 года), среди которых было 47,5% женщин (Ж.) (табл. 1). 62,7% пациентов были в возрасте 65–69 лет, 26,3% – в возрасте 70–74 года, 8,7% в возрасте 75–79 лет и 2,3% – 80 лет и старше. Среди пациентов 75 лет и старше преобладали Ж. (64,8%). В когорте пожилых пациентов чаще встречались лица с высшим уровнем образования (57,3%).

Стенокардия имела у 721 пациента, из них 53,4% ($n = 385$) – мужчины (М.). В исследуемой когорте преобладали пациенты со стенокардией напряжения II функционального класса (ФК). У пожилых М. чаще (в 18,5%) выявлялась стенокардия более тяжелого течения (III ФК и покоя) по сравнению с пожилыми Ж. (в 13,4%, $p < 0,05$). Каждый третий пациент старше 65 лет перенес ИМ, чаще это были М. (табл. 1). Атеросклеротическое поражение сонных артерий встречалось у 45,5% пожилых, чаще у М. (52,3%), чем у Ж. (38%, $p = 0,001$). Периферический атеросклероз был диагностирован у 19,5% пожилых, чаще у М. (25,8%), чем у Ж. (12,5%, $p = 0,001$).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) чаще встречалась у М., чем у Ж. При этом I стадия ХСН по NYHA имела у 25% пациентов, II стадия – у 63,1% и III стадия – у 11,7%. Различные нарушения ритма сердца встречались у каждого третьего пожилого пациента, в равной степени у М. и Ж.

В обследуемой когорте пожилых пациентов выявлялась высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) с преобладанием 2 и 3 стадий болезни. У 9,1% пожилых АГ осложнилась перенесенным инсультом, а у 82,2% развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Каждый пятый пожилой пациент курил (чаще М.), отказались от курения 20% М. и 4,8% Ж. Около 60% пожилых пациентов страдали ожирением, и чаще это были Ж. Сахарный диабет (СД) 2 типа в два раза чаще был у пожилых Ж., чем у М. Почечная недостаточность имела у 7,4% пожилых пациентов. Заболевания щитовидной железы выявлялись у 13,1% пожилых пациентов и в 4 раза чаще у Ж. (21,1%), чем у М. (5,8%, $p = 0,001$).

Среди пациентов ≥ 65 лет регулярную физическую активность поддерживали только 3,3%. Потребляли алкоголь 30% пожилых пациентов и чаще М. (47,1% vs 11,3% Ж., $p = 0,001$). Большинство (87%) употребляло < 2 порций алкоголя в день (1 порция = 1 бокал вина = 1 бутылка пива 0,33 = 1 рюмка водки 25 г = 10 г чистого этилового спирта), а ≥ 4 порций в день только 1,9% пациентов, и это были М.

Таблица 1. Основная характеристика пожилых пациентов (≥ 65 лет) в программе

Показатели	Общая когорта (n = 958)	Мужчины (n = 503)	Женщины (n = 455)	P (М.-Ж.)
Возраст, лет	69,8 \pm 0,2	69,4 \pm 0,2	70,3 \pm 0,2	0,002
ФК стенокардии, %				
I	6,8	8,2	5,3	нд
II	53,2	51,3	55,4	нд
III	15,3	17,1	13,2	<0,05
Стенокардия покоя, %	2,4	4,4	0,2	<0,05
ИМ в анамнезе, %	31,6	40	22,4	0,001
ХСН, %	56,5	60,2	52,3	<0,01
Нарушения ритма сердца, %	32,5	33,8	31	нд
Артериальная гипертензия, %	93	91,5	94,8	<0,05
Инсульт в анамнезе, %	9,1	7,9	10,3	нд
Курение, %	20,4	33,4	5,9	0,001
Ожирение, %	59,6	53,8	66,8	0,001
Сахарный диабет 2 типа, %	24,6	19,1	30,8	0,001

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; нд – недостоверно здесь и в других таблицах.

Таблица 2. Уровни антропометрических, гемодинамических и биохимических параметров у пожилых пациентов (≥ 65 лет) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца

Показатели	Группы пациентов			P (М.-Ж.)
	Общая (n = 958)	Мужчины (n = 503)	Женщины (n = 455)	
Систолическое АД, мм рт. ст.	143,5 \pm 0,6	142,4 \pm 0,8	144,7 \pm 0,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,8 \pm 0,3	86,3 \pm 0,4	87,2 \pm 0,5	нд
ЧСС, уд/мин	72,8 \pm 0,3	72,2 \pm 0,4	73,3 \pm 0,4	<0,05
ИМТ, кг/м²	29,4 \pm 0,1	28,6 \pm 0,2	30,2 \pm 0,2	0,0001
Общий ХС, ммоль/л	6,85 \pm 0,04	6,77 \pm 0,05	6,95 \pm 0,06	<0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	4,62 \pm 0,04	4,52 \pm 0,05	4,73 \pm 0,06	<0,01
ТГ, ммоль/л	2,19 \pm 0,03	2,21 \pm 0,04	2,17 \pm 0,05	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,14 \pm 0,01	1,04 \pm 0,02	1,23 \pm 0,02	0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,71 \pm 0,04	5,62 \pm 0,06	5,81 \pm 0,06	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	90,6 \pm 0,8	92,6 \pm 1,1	88,1 \pm 1,2	<0,01

Примечание: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

Как видно из табл. 2, у исследуемых пожилых пациентов средние уровни систолического артериального давления (АД) находились в пределах от 140 до 150 мм рт. ст., а диастолического АД – от 80 до 90 мм рт. ст. Большинство пациентов получало антигипертензивные препараты. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла 72,8 \pm 0,3 уд/мин. При этом 63,2% пожилых пациентов принимали бета-адреноблокаторы (БАБ).

Чаще БАБ назначались М. (68,2%), чем Ж. (57,6%, $p=0,001$), что может объяснить наличие у них более высокой ЧСС.

Пожилые пациенты, включенные в программу ЭФФОРТ, относились к группе очень высокого СС риска, и у них выявлялись выраженные нарушения в системе транспорта ХС крови. Об этом свидетельствовал высокий уровень ХСЛНП, 4,62 \pm 0,04 ммоль/л (рекомендуемый для данной

категории СС риска – менее 1,8 ммоль/л), и триглицеридов (ТГ), $2,19 \pm 0,03$ ммоль/л (нормальный уровень менее 1,7 ммоль/л), а также низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) у пожилых М. ($1,04 \pm 0,02$ ммоль/л). У пожилых Ж., чаще страдающих СД, уровень глюкозы в крови был выше, чем у М.

Пожилые пациенты, помимо кардиологических препаратов, принимали противодиабетические препараты (14,5%), антиретровирусные препараты (0,73%), антидепрессанты (2%), анксиолитические препараты (0,94%), кортикостероиды (0,42%).

Выполнение пожилыми пациентами рекомендаций врача по питанию

В рамках Российской программы ЭФФОРТ среди пожилых пациентов проводилось изучение выполнения ими рекомендаций лечащего врача по контролю уровня липидов крови. Когда-либо уровень ХС в крови определялся у 88,7% пациентов (у 90,3% М. и 87,0% Ж.), у 6,2% пациентов он не определялся никогда (5,6% М. и 6,8% Ж.). В последний раз анализ крови на определение ХС в крови выполнялся менее 3 месяцев назад у 53,4% пациентов, от 3 до 6 месяцев – у 29,4%, от 6 до 12 месяцев – у 12,8% и более одного года назад – у 4,4%.

На вопрос: «Знаете ли вы свой уровень ХС?» 73,8% пожилых пациентов ответили утвердительно (73,6% М. и 74,1% Ж.). В то же время практически каждый четвертый пациент (26,2%) ответил отрицательно. При этом 7,4% пациентов врач сказал, что оснований для беспокойства нет,

83,3% пациентов рекомендовал диету в устной (58,7%) или письменной (41,3%) форме. Важно подчеркнуть, что устные рекомендации помнили только 17,9% пожилых пациентов, что говорит о целесообразности выдавать данной категории пациентов рекомендации в письменной форме. Не соблюдали рекомендации врача по диете 41,1% ($n=394$) пациентов, из них чаще М. (42,9%), чем Ж. (39,1%). Остальные (58,9%) стремились к этому. Модификация образа жизни пациентов не способствовала активному снижению выраженности атерогенной ГЛП. Анализ причин, мешающих придерживаться принципов антиатеросклеротического питания, представлен в табл. 3.

Установлено, что у 44,2% пожилых пациентов (в равной степени М. и Ж.) не хватало терпения и силы воли выполнять рекомендации по антиатеросклеротическому питанию. 25,9% пожилых пациентов считали, что характер питания существенно не повлияет на их здоровье (чаще так рассуждали М.). Каждый пятый указывал на отсутствие физической возможности приобретать необходимые продукты питания или осуществлять их рекомендуемую кулинарную обработку. На нехватку времени жаловались 16,5% пожилых пациентов (в два раза чаще об этом говорили М.). Оказалось, что 11,6% пожилых пациентов вообще не имеют желания заниматься своим питанием и что-либо менять в пищевом рационе (в два раза чаще так высказывались М.). Наименьшее количество пожилых пациентов говорили о нехватке денежных средств (6,6%) и недоверии к лечащему врачу (5,1%).

Таблица 3. Причины несоблюдения принципов антиатеросклеротического питания пожилыми пациентами (≥ 65 лет) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца

Причина	Группы пациентов			P (М.–Ж.)
	Общая (n = 394)	Мужчины (n = 216)	Женщины (n = 178)	
Нет желания заниматься своим питанием (не хочется ничего менять)	11,6	15,7	6,7	0,003
Недостаточно времени	16,5	22,2	9,6	0,001
Не хватает денежных средств	6,6	7,9	5,1	нд
Наличие мнения, что характер питания существенно не влияет на здоровье	25,9	29,2	21,9	<0,05
Есть желание выполнять рекомендации, но нет уверенности в том, что хватит терпения и силы воли	44,2	43,5	44,9	нд
Отсутствие физической возможности выполнять рекомендации (приобретать необходимые продукты питания или осуществлять соответствующую кулинарную обработку этих продуктов)	19,5	17,1	22,5	нд
Нет доверия к рекомендациям, которые дал лечащий врач	5,1	5,1	5,1	нд

Приверженность пожилых пациентов терапии статинами

Большинству ($n = 738$, это 77%) пожилых пациентов с атерогенной ГЛП и КБС врачи рекомендовали принимать статины (табл. 4). В пожилом возрасте статины чаще рекомендовались М. 18,1% ($n = 173$) пациентов, страдающих ГЛП и КБС, статины никогда не рекомендовались. Среди пожилых пациентов, которым статины были рекомендованы, только

39,8% ($n = 294$) принимали их регулярно (одинаково М. и Ж.). Остальные пациенты либо вообще не принимали статины (18,7%, $n = 138$), либо принимали их курсами (41,5%, $n = 306$). Чаще не принимали статины Ж. На вопрос: «Будете ли вы принимать статин, если он будет даваться бесплатно?», заданный участникам программы ЭФФОРТ, практически каждый четвертый пациент в возрасте ≥ 65 лет ответил: «Не уверен» или: «Нет» (табл. 4).

Таблица 4. Характер приема статинов пожилыми пациентами (≥ 65 лет) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца в реальной клинической практике

Характер приема статинов	Группы пациентов		
	Общая ($n = 958$)	Мужчины ($n = 503$)	Женщины ($n = 455$)
Статины рекомендовались к приему	77 ($n = 738$)	76,5 ($n = 385$)	70,6* ($n = 321$)
Из тех, кому рекомендовали прием статинов:			
никогда не принимали статины	18,7	17,5	20,1*
регулярно принимают статины	39,8	39,9	39,8
принимают статины курсами	41,5	42,6	40,1
Будет ли пациент принимать статин, если он будет бесплатным:			
– да	74,1	73,7	74,5
– не уверен	24,9	25,3	24,4
– нет	1	1	1,1

* $P < 0,05$ – достоверные различия между М. и Ж.

В российской клинической практике большинство (65,8%) пожилых пациентов высокого СС риска принимали статины в пределах 3 месяцев, от 4 мес. до 1 года – только 30,1% пациентов, а до 5 лет – 27,3% (рис. 1). На длительный прием статинов было настроено малое количество пациентов – только 6,9%, и здесь преобладали М. (8% vs 5,4% Ж., $p < 0,05$).

Высокоинтенсивную терапию статинами в реальной практике получали только 14,5% пожилых пациентов, из них 15,5% М. и 9,9% Ж. Симвастан в дозе 80 мг принимали 0,7% пациентов, аторвастатин 40–80 мг – 8,8% пациентов, розувастатин 20–40 мг – 5,0% пациентов. Остальные пациенты принимали умеренные или преимущественно низкие дозы статинов (симвастантин 10–40 мг, аторвастатин 10 мг, розувастатин 5–10 мг, флувастатин форте 80 мг, ловастантин 20 мг).

Пожилые пациенты, полностью отказавшиеся от рекомендуемого врачом статина или от его регулярного приема ($n = 446$, из них 240 М. и 204 Ж.), называли разные причины (табл. 5). Доминирующими причинами являлись: опасение развития побочных эффектов, о которых пациенты прочитали в инструкции к препарату (46%); отсутствие веры в то, что лекарство продлевает жизнь (29,4%),

чаще это было свойственно М.; прием большого количества таблеток (27,6%), чаще эту причину выдвигали Ж.; забывчивость (26,5%), которой чаще страдали Ж.

Среди других причин пожилые пациенты называли: плохой контроль ХС, несмотря на прием лекарства (18,8%), на это чаще жаловались Ж.; отсутствие знаний о необходимости постоянного приема препарата (17,3%); отмена препарата другим врачом (13,5%); реальное развитие НЯ на фоне приема статинов (11,7%), чаще у Ж. На нехватку денежных средств на приобретение статина пожаловались только 7,6% пожилых пациентов, чаще это мнение высказывали М.

Итак, основными причинами отказа пожилых пациентов от приема статинов являлись: опасение развития побочных эффектов, отсутствие мотивации к лечению и веры в препарат, полипрагмазия и ухудшение памяти. Снижение памяти (когнитивные расстройства) – одно из серьезных препятствий в ведении пожилых пациентов. Так, среди пожилых пациентов 7% вообще не могли назвать принимаемые препараты и их дозы, а 43% смогли вспомнить только часть принимаемых ими препаратов.

Анализ опросников показал, что 59,2% пожилых пациентов смирились с необходимостью

Рис. 1. Длительность приема статинов пожилыми пациентами (в %) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца в России

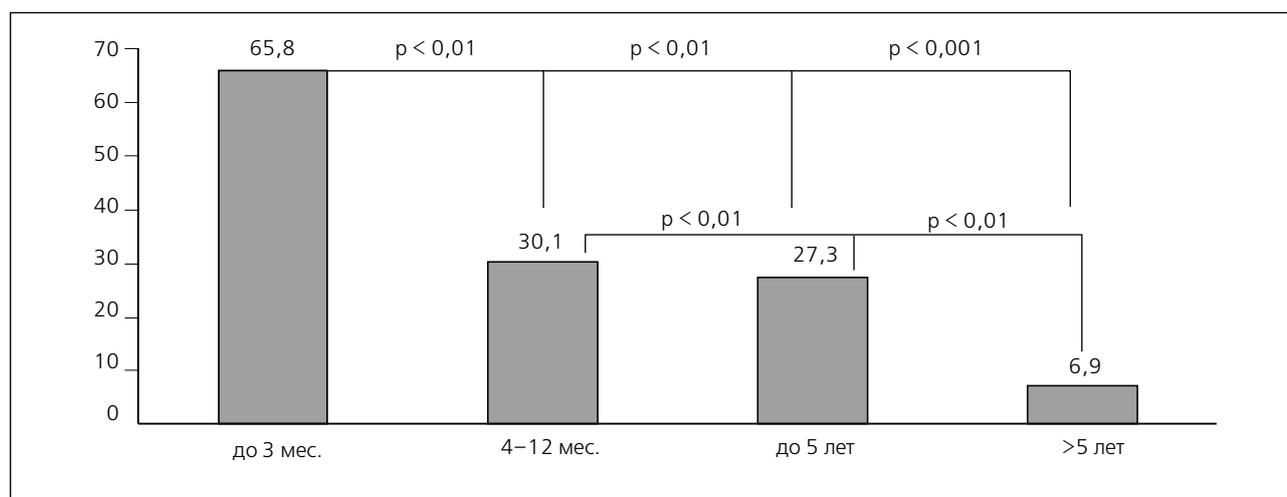


Таблица 5. Причины отказа от приема или нерегулярного приема статинов пожилыми пациентами (≥ 65 лет) с гиперхолестеринемией и коронарной болезнью сердца в реальной клинической практике

Причина	Группы пациентов			P (М.-Ж.)
	Общая (n = 446)	Мужчины (n = 240)	Женщины (n = 204)	
Согласно рекомендациям врача	13,5	15,4	11,3	нд
Не хватает денежных средств на приобретение	7,6	8,3	6,9	<0,05
Большое количество принимаемых таблеток	27,6	25,0	30,9	<0,05
Появление побочных эффектов	11,7	10,8	12,8	<0,05
Опасение развития побочных эффектов, изложенных в инструкции к препарату	46,0	46,3	46,1	нд
Забывают принимать лекарство	26,5	25,0	28,4	<0,05
Не знают о необходимости постоянного приема лекарства	17,3	17,9	16,8	нд
Плохой контроль ХС, несмотря на прием лекарства	18,8	16,2	22,1	<0,05
Отсутствие веры в то, что лекарство может существенно повлиять на продолжительность жизни пациента	29,4	33,3	25,0	<0,05

принимать лекарственные препараты длительно (пожизненно). Чаще такое понимание было у Ж. (61,8%), чем у М. (56,9%). В то же время 12,8% пожилых пациентов считали, что постоянный прием лекарств наносит вред организму, а 24,2% пациентов не считали, что пожизненный прием препаратов действительно необходим (М. думали так чаще – 27,4%, чем Ж. – 20,9%, $p=0,022$). Треть пожилых пациентов (32,5%) отменяли прием любых лекарств (сознательно не хотели их принимать) при хорошем самочувствии. Это несмотря

на то, что 69,3% пожилых пациентов подтвердили, что врач объяснял цель назначения препарата, принцип его действия и возможные побочные эффекты при отказе от его приема.

Мышечные нежелательные явления при терапии статинами

В когорте пожилых пациентов (≥ 65 лет), включенных в Российскую программу ЭФФОРТ, наличие патологии со стороны мышц в анамнезе имелось только у 0,84% пациентов (у 8 человек),

а бессимптомное повышение КФК в анамнезе – у 2,1% (20 человек, из них у 2,6% М. и у 1,5% Ж.), у 13,7% пациентов не было информации.

У пожилых пациентов (n = 600), реально принимавших статины, повышение уровня КФК имелось у 0,83% (у 5 человек). Мышечные и сухожильные осложнения легкой и умеренной выраженности на терапии статинами встречались у 9,2% (n = 55), из них у 10% М. и у 8,1% Ж. При этом 8 (1,3%) пациентов принимали аторвастатин, 12 (2%) пациентов – симвастатин, 6 (1%) пациентов – розувастатин, 4 (0,7%) пациента – ловастатин и 1 (0,17%) пациент – флувастатин. У оставшихся 24 пациентов идентифицировать статин, прием которого спровоцировал мышечные осложнения, не представлялось возможным. Не было зафиксировано ни одного случая развития рабдомиолиза у пожилых пациентов, принимающих статины.

Обсуждение

Известно, что атеросклероз – прогрессирующее заболевание с участием множества патофизиологических механизмов. В связи с этим предупреждение атерогенеза и развития его серьезных ССО – главная цель профилактических вмешательств в любом возрасте. Последние 30 лет наблюдается глобальное старение населения планеты, и Россия не является исключением. Доля пожилых пациентов в практике врачей многих специальностей, и особенно врача-кардиолога, неуклонно увеличивается. Имеется настоятельная необходимость в исследованиях, направленных на изучение ситуации, связанной с практическим лечением пожилого населения России.

В Российскую программу ЭФФОРТ включались пожилые (≥ 65 лет) пациенты (с преобладанием возрастной категории 65–74 года – 81,1%) с атерогенной ГЛП и документированной КБС (коронарным атеросклерозом), которым однозначно показана терапия статинами. При этом каждый третий пожилой пациент перенес ИМ и у каждого второго имелась ХСН (преимущественно умеренно выраженная). Обращает внимание системный характер распространения атеросклероза у пожилых пациентов: кроме поражения коронарных артерий практически у каждого второго выявлен атеросклероз сонных артерий и у каждого десятого – периферических артерий ног. У пожилых М. чаще присутствовали ИМ в анамнезе, ХСН и распространенный атеросклероз (хотя в программе по возрасту Ж. были достоверно старше М.).

Отличительной особенностью пациентов пожилого возраста является полиморбидность. У большинства пациентов выявлялось несколько заболеваний, способных ухудшать прогноз основного заболевания и качество жизни. У 93% пожилых имелась АГ, что подтверждает факт высокой

вероятности ее развития с возрастом, и прежде всего изолированной систолической АГ. Сочетание АГ с ГЛП у пожилых людей негативно влияет на сосудистую стенку, нарушая функцию эндотелия, ускоряет прогресс атерогенеза и риск появления ССО. У пожилых людей с АГ часто (у 82,2%) фиксировалась ГЛЖ. У каждого третьего пациента в возрасте ≥ 65 лет регистрировались различные нарушения ритма сердца.

Следует отметить, что в когорте пожилых людей, страдающих КБС, ГЛП и АГ, каждый пятый продолжал курить, практически каждый второй имел ожирение и каждый четвертый – СД 2 типа. Такая распространенность и выраженность ФР указывает на низкий их контроль в реальной клинической практике в когорте пожилых пациентов. Этому способствует и недооценка на практике возможностей немедикаментозных методов профилактики в когорте пожилых пациентов.

В пожилом возрасте люди редко поддерживали свою физическую форму (в программе ЭФФОРТ это только 3,3%) и выполняли рекомендации по диете (в программе ЭФФОРТ это 58,9%). Большинство (82,1%) пациентов не могут вспомнить рекомендации врача по изменению характера питания. Становится очевидным, что при проведении мер профилактики в когорте пожилых пациентов необходимо учитывать возрастные особенности организма и, возможно, применять профилактические технологии, отличные от когорты молодых пациентов, например, предоставлять наглядные пособия о ФР с легко запоминающейся информацией и т. п.

В рамках Российской программы ЭФФОРТ удалось выяснить некоторые причины сознательного отказа пожилых пациентов от соблюдения принципов антиатеросклеротического питания. Главная причина – это отсутствие терпения и нехватка сил. Каждый четвертый пожилой пациент считал, что характер питания в его возрасте не повлияет на здоровье, а у каждого десятого пациента просто нет физической возможности приобретать необходимые продукты питания или осуществлять рекомендуемую кулинарную обработку продуктов.

Одним из путей, способных нивелировать погрешности в диете, приостановить прогрессирование ССЗ и уменьшить вероятность появления ССО в когорте пожилых пациентов очень высокого СС риска является более активное применение статинов. Оказалось, что пожилым пациентам, страдающим КБС и выраженной ГЛП, в реальной практике врачи достаточно часто рекомендовали статины (в 77%). Только 23% пациентов статины не были рекомендованы. Проблема в том, что пожилые пациенты либо отказывались от приема статинов (18,7%), либо предпочитали их курсовой прием (41,5%). Лидирующая причина (ее назвали 46% пациентов) отказа от постоянного приема статинов – это опасение развития НЯ, хотя таковые

эффекты у принимавших статины реально развивались в 4 раза реже ожидания (только у 11,7% пациентов). Вторая по значимости причина низкой приверженности терапии статинами (ее назвали 29,4% пациентов) – это отсутствие мотивации к лечению (отсутствие веры в лекарство). 27,6% пациентов указали на полипрагмазию, причем пожилые Ж. принимали больше лекарств, чем М.

Снижение памяти (когнитивные расстройства), на которое жаловались 26,5% и чаще пожилые Ж., также являлось барьером для барьером постоянного приема статинов. В программе ЭФФОРТ каждый второй пациент 65 лет и старше вообще не помнил название принимаемых препаратов и их дозы или помнил только частично.

Пожилые Ж. чаще отказывались от приема статина, поскольку они принимали много других препаратов, а статин не являлся для них приоритетным лекарством. Вследствие этого у пожилых Ж. уровни общего ХС и ХС ЛНП в крови хуже контролировались, чем у пожилых М. В то же время у пожилых Ж. чаще, чем у М., развивались НЯ (12,8% против 10,8%), что также заставляло их прекращать прием статина. Пожилые М., в отличие от Ж., реже отказывались от приема статина. Это обеспечивало у них несколько лучший контроль ХС в крови, чем у Ж., хотя пожилые М. реже, чем Ж., верили, что назначенный им статин может продлить их жизнь.

Плохой контроль уровня ХС в крови, несмотря на прием лекарства, был причиной отказа от приема статинов у 18,8% пациентов. Известно, что приверженность лечению статинами существенно возрастает при достижении целевого уровня ХС ЛНП. Wei L. с соавт. показали, что у пациентов с целевым значением ХС ЛНП на фоне высокой приверженности терапии относительно тех, кто забывал принимать статин и, следовательно, имел выраженную ГХС, наблюдалось более заметное (на 59%) снижение риска ССО, включая смертность (ОР 0,41, 95% CI 0,35–0,48) [14].

Итак, в программе ЭФФОРТ, с одной стороны, у 60,2% пожилых пациентов отсутствовало четкое понимание важности непрерывного приема статина, хотя большинству из них лечащий врач объяснял цель назначения препарата и принцип его действия (только 9,6% пациентов не получали такой информации от врача). Известно, что такие факторы, как полипрагмазия, полиморбидность, наличие нескольких ФР, высокий уровень ХС ЛНП в крови (до лечения) в любом возрасте существенно снижают приверженность пациентов терапии статинами [15, 16]. Только убедительное, подробное и кропотливое разъяснение пожилым пациентам необходимости коррекции нарушений липидного обмена и приема гиполипидемических препаратов есть реальный путь к повышению приверженности терапии.

Результаты настоящего исследования определили две важные тенденции в современной терапии статинами, которые развенчивают сложившиеся

в последние годы мифы. Во-первых, стоимость статинов – не ведущая причина, лимитирующая их широкое применение в клинической практике (только 7,6% пациентов из-за этого принимали статин курсами или вообще не принимали). Это подтверждает и тот факт, что практически каждый четвертый пациент (25,9%) 65 лет и старше не будет принимать статин, даже если он будет выдаваться ему бесплатно. Во-вторых, реальное развитие НЯ на фоне приема статинов в 3,4 раза ниже (у 11,7% пациентов), чем чувство возникающего страха перед приемом препарата (у 46% пациентов). При этом реально зафиксированное повышение КФК, связанное с приемом гиполипидемической терапии, встречалось у 0,83% включенных в исследование пожилых пациентов, а мышечные и сухожильные осложнения легкой и умеренной выраженности – у 9,2%.

Результаты независимого исследования PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions), проведенного во Франции в общей популяции больных с применением специального опросника пациента (который использовался в нашей программе ЭФФОРТ), показало, что встречаемость мышечных НЯ мягкой и умеренной степени выраженности у пациентов, принимающих высокие дозы статинов, составляет 10,5% [13]. При этом в исследовании PRIMO пациентов в возрасте 65 лет и старше было 30,2%, и все они получали повышенные дозы статинов. В программе ЭФФОРТ участвовали пожилые пациенты, среди которых высокоинтенсивную терапию статинами получали только 14,5% пациентов (это были М.), а остальные 85,5% принимали низкие или умеренные дозы статинов.

В назначении статинов пожилым пациентам, конечно, оправдан взвешенный подход, основанный на применении статина с наименьшим риском развития НЯ, прежде всего мышечного характера. Это важно, поскольку в связи с хроническим течением атеросклеротического процесса существует необходимость длительного приема статина. Пожилой возраст, сниженная мышечная масса тела, гипотиреоз, наличие мышечной патологии в анамнезе, СД, злоупотребление алкоголем, полипрагмазия – это те факторы, которые достоверно повышают риск развития миопатии [13].

В целом в Российской программе ЭФФОРТ побочные эффекты на терапии статинами, каким-либо образом связанные с мышечной патологией (бессимптомное повышение КФК, мышечные и сухожильные осложнения), встречались у 10% пожилых пациентов.

Многочисленные клинические исследования подтверждают важность непрерывного приема статинов в течение длительного времени (расхождение кривых выживаемости наступает по меньшей мере через 2 года). В то же время реально активный прием статинов пожилыми пациентами осуществляется в первые 3 мес., далее по мере отдаления от визита инициации приверженность терапии

резко снижалась. После 3 мес. прием статинов прекратили 34,2% пациентов, в период с 4 мес. до 1 года – 69,9%, между 1 и 5 годами – 72,7%, а после 5 лет практически большинство (93,1%).

Заключение

Сегодня очевидно, что пожилой возраст не является барьером к активному применению статинов с целью профилактики ССО. Выявленные факторы низкой приверженности пожилых пациентов рекомендациям по диете и приему статинов демонстрируют очевидную необходимость приобретения врачом навыков ведения данной когорты пациентов. Грамотное ведение пожилого пациента обязательно предполагает достижение взаимопонимания и согласия между ним и лечащим врачом. Обеспечение качества жизни пожилого пациента – это важный вопрос в условиях практического

здравоохранения. Необходимо расширять и совершенствовать внебольничные формы ведения пожилых, по возможности избегать полипрагмазии, назначать медикаментозную терапию с учетом предполагаемой пользы и возможного риска осложнений.

Представленную Российскую программу ЭФФОРТ можно считать первым шагом на пути внедрения в реальную практику профилактических технологий по снижению ССО, увеличения продолжительности и качества жизни пожилых пациентов высокого СС риска.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard ChJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raai FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen M-R, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2017;1-14 doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV, Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Full Report *J of Clinical Lipidology* 2015;9:129-69.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Catriona SJ, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos Ch, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058, doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB Consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvister B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539-50.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
6. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S58-S71.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.

8. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
 9. Briggs AM, Cross MJ, Hoy DG, Sanchez-Riera L, Blyth FM, Woolf AD, March L. Musculoskeletal health conditions represent a global threat to healthy aging: a report for the 2015 World Health Organization world report on ageing and health. *Gerontologist* 2016;56(Suppl 2):S243-S55.
 10. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;33:562-3.
 11. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
 12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
 13. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients — The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14.
 14. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007;16:385-92.
-