

Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии

И.А. Алексеева✉, ORCID: 0000-0001-9685-4569, e-mail: iralex66@mail.ru

М.В. Ежов, ORCID: 0000-0002-1518-6552, e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации остается одной из самых высоких в мире. По сравнению с 2003 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ в 2018 г. снизилась на 37%, однако при сравнении с большинством стран Европы она выше в три раза. Большинство случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (53%) приходится на ишемическую болезнь сердца, 31% – на цереброваскулярную болезнь. Анализ смертности в РФ демонстрирует существенный вклад гиперхолестеринемии в экономику страны с суммарными потерями в 1,3 трлн руб. ежегодно. Распространенность гиперхолестеринемии в РФ превышает 50% среди трудоспособного населения. По данным исследования «АИСБЕРГ», частота гиперхолестеринемии на амбулаторном приеме по РФ составляет 84%, при применении гиполипидемической терапии частота достижения целевого уровня общего холестерина крови в амбулаторной практике не превышает 12%. Для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний нужны активные мероприятия по их первичной и вторичной профилактике, включая пропаганду здорового образа жизни и назначение по показаниям гиполипидемической терапии. В статье отражена значимость целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как основной мишени гиполипидемической терапии в соответствии с современными рекомендациями. Комбинированная гиполипидемическая терапия с использованием наиболее мощного статина – розувастатина и эзетимиба является наиболее эффективной и безопасной стратегией достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов. В РФ доступен препарат Розулип® Плюс – качественная и проверенная комбинация розувастатина и эзетимиба.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, смертность, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эзетимиб, целевой уровень

Для цитирования: Алексеева И.А., Ежов М.В. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. *Медицинский совет*. 2020;(14):26–32. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании «Эгис». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy

Irina A. Alekseeva✉, ORCID: 0000-0001-9685-4569, e-mail: iralex66@mail.ru

Marat V. Ezhov, ORCID: 0000-0002-1518-6552, e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Mortality from cardiovascular diseases (CVD) in Russian Federation (RF) remains one of the highest in the world. Compared to 2003, the mortality from CVD decreased by 37%, but when compared with most European countries, it is 3 times higher. Most deaths (53%) occur due to coronary heart disease. While analyzing reasons of mortality, total economic impact due to hypercholesterolemia in RF is estimated as 1,3 trillion RUR annually. The prevalence of hypercholesterolemia is in more than 50% of working-age population in RF. Due to AISBERG study, the prevalence of HCE in ambulatory practice in RF is 84%. When using lipid-lowering medications, the frequency of reaching of target total cholesterol level does not exceed 12%. Active actions on primary and secondary prevention are needed to low mortality rate from CVD, including active promoting of healthy lifestyle, and prescribing if necessary of lipid-lowering therapy (LLT) regimens. The paper deals with significance of target low density lipoprotein cholesterol level in accordance with the latest recommendations as the main aim for LLT. Combined LLT with one of the most potent statins rosuvastatin and ezetimibe seems to be effective and safe strategy for achieving target lipid level in different populations of patients. At present, Rosulip Plus is available in Russia – an quantitative and proven combination of rosuvastatin and ezetimibe.

Keywords: coronary vascular diseases, mortality, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, low density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, ezetimibe, target level

For citation: Alekseeva I.A., Ezhov M.V. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):26–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.

Conflict of interest: the article is published with the support of Egis Company. This has not affected the opinion of the authors in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации (РФ) остается одной из самых высоких в мире. При анализе кривой смертности в России начиная с 1991 г. видно максимальное ее увеличение в 2003 г. до 927,5 случая на 100 тыс. населения. В последующие годы отмечается постепенное снижение смертности от ССЗ на 37% до 583,1 случая на 100 тыс. населения, однако по сравнению с большинством стран Европы этот показатель остается выше примерно в 3 раза. Анализ причин смертности от ССЗ в 2018 г. в России показал, что около 53% случаев приходились на ишемическую болезнь сердца (ИБС), из них 13% – на долю инфаркта миокарда (ИМ), тогда как 40% – на хронические формы¹.

ССЗ также являются наиболее частой причиной потери трудоспособности и инвалидизации населения страны. Огромным социально-экономическим бременем для бюджета страны являются расходы на госпитализации, в т. ч. повторные, проведение операций реваскуляризации (аортокоронарного шунтирования, коронарного стентирования), что требует комплексного подхода для осуществления эффективной первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

ПРОБЛЕМА ГИПЕРЛИПИДЕМИИ В РОССИИ КАК ЧАСТЬ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

Выполнение в рамках национального проекта «Здравоохранение» цели «повышение к 2024 г. ожидаемой продолжительности жизни при рождении с 73 лет в настоящий момент до 78 лет (к 2030 г. до 80 лет)» предусматривает в качестве первоочередной задачи борьбу с ССЗ и осуществление снижения смертности от болезней системы кровообращения к 2024 г. до 450 случаев на 100 тыс. населения (на 23%). И хотя с 2003 г. статистика смертности от ССЗ показывает позитивную динамику – к 2018 г. удалось добиться ее снижения на 37%, задача выглядит более чем непростой, ведь на достижение целевого уровня осталось менее 5 лет. По данным за 2018 г., болезни системы кровообращения унесли жизни 853,1 тыс. человек в РФ. С начала XXI в. наша страна потеряла из-за ССЗ более 20 млн жителей – это число сопоставимо с потерями в Великой Отечественной войне.

В качестве одного из направлений среди комплекса мер, направленных на снижение смертности от ССЗ, выступает борьба с гиперлипидемией (ГЛП). Доказано, что в основе патогенеза многих ССЗ лежит атеросклероз как следствие нарушения липидного обмена; в англоязычной литературе широко распространен термин «атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания» (АССЗ), к ним в первую очередь относятся ИБС и цереброваскулярные болезни. Нарушение липидного обмена приводит к изме-

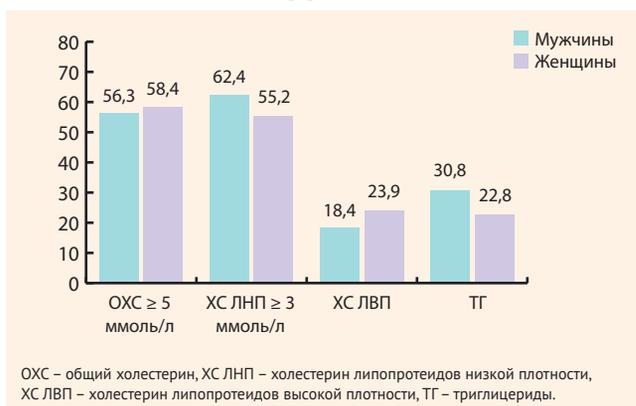
нению уровня и функции липопротеидов в плазме крови, что при взаимодействии с другими факторами риска способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза и развитию АССЗ. Гиперхолестеринемия (ГХС), ГЛП, дислипидемия (ДЛП) являются схожими понятиями и отражают повышение общего холестерина крови (ОХС), особенно холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) или их комбинации. Многочисленными исследованиями было показано, что ГХС, ГЛП и ДЛП являются одними из наиболее мощных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и их осложнений и становятся важным экономическим фактором национального масштаба. Так, классическое исследование INTERHEART, проведенное в 52 странах, показало, что среди факторов риска первого в жизни ИМ ведущая роль принадлежит ГХС [1, 2].

Распространенность ГХС и ГЛП в России достаточно высока. По данным популяционного исследования «ЭССЕ-РФ» было показано, что более половины взрослого населения России страдают нарушениями липидного обмена, при этом выраженная ГХС (ОХС \geq 6,2 ммоль/л и/или ХС ЛНП \geq 4,2 ммоль/л) отмечалась более чем в 20% случаев (рис. 1) [3, 4]. Вместе с тем, по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома (ОКС) России, среди больных, поступивших в клиники с ОКС в 2015 г., ГХС выявлена в половине случаев, включая выраженную ГЛП с уровнем ХС ЛНП \geq 5,0 ммоль/л и, следовательно, с потенциальной семейной ГХС в 10% случаев [5].

ГХС и ДЛП как основные причины определяют не только высокую заболеваемость и смертность от ССЗ в России, но и приводят к значительным затратам в системе здравоохранения. В российской популяции в 2016 г. на фоне крайне низкого приема гиполипидемических препаратов ущерб составил почти 1,3 трлн руб., что эквивалентно 1,5% внутреннего валового продукта страны, причем большая часть этого ущерба обусловлена ИБС. Прямые затраты, включающие затраты на

● **Рисунок 1.** Распространенность нарушений липидного обмена у мужчин и женщин в «ЭССЕ-РФ» (%) [3]

● **Figure 1.** Prevalence of lipid metabolism disorders in men and women in ESSE-RF (%) [3]



¹ Здравоохранение в России. 2019: стат. сб. М.; 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.

амбулаторно-поликлиническую, стационарную и скорую медицинскую помощь, составили лишь малую часть ущерба, в то время как почти 98% потерь от этой суммы в экономике вследствие преждевременной смертности в трудоспособном возрасте и снижения производительности труда [6].

Одной из проблем в России является низкая осведомленность населения об уровне липидов крови (ОХС, не говоря уже об уровнях ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ). Только пятая часть мужчин (20%) и треть женщин (32%) среди более 20 тыс. 25–64-летних участников исследования «ЭССЕ-РФ» знали свой уровень ОХС, и только 13,6 и 18,2% соответственно были осведомлены, что у них повышен уровень ОХС [7]. Следовательно, более половины жителей страны имеют повышенный холестерин и менее пятой части этих людей знают об этом. В силу низкой осведомленности очередной серьезной проблемой в России является низкая информированность граждан о роли ГХС в развитии ССЗ и их осложнений и, как следствие, низкая приверженность россиян гиполипидемической терапии (ГЛТ).

Следующая проблема – оценка и стратификация риска. При использовании Фремингемской шкалы риск недооценивается у 31–48% пациентов, а при применении шкалы SCORE – у 25–40% [8, 9]. Существующие системы стратификации имеют достаточно хорошую предсказательную способность для лиц с высоким риском, но недостаточно эффективны для групп низкого и умеренного риска. Особенно ярко это проявляется на примере преждевременной коронарной смерти у мужчин. Так, в классическом исследовании GISSI-2 67% пациентов моложе 50 лет, впервые перенесших инфаркт, не имели ранее клинических признаков ИБС [10]. По данным регистра «молодых ИМ» в США, включившего 1,5 тыс. мужчин, перенесших ИМ до 50 лет, более чем половине из них до события не была показана терапия статинами ввиду наличия всего одного или двух классических факторов риска атеросклероза. Причем у 10% пациентов уровень ХС ЛНП превышал 4,5 ммоль/л, что указывало на потенциальную семейную ГХС, а у 60% наблюдался и отягощенный семейный анамнез по ИБС и ХС ЛНП более 3,8 ммоль/л [11, 12].

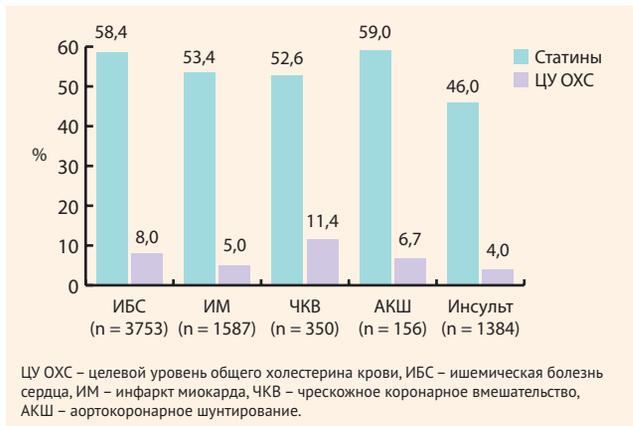
В РФ регистр семейной ГХС существует с 2014 г. За это время в него удалось внести лишь около 2 000 человек, в то время как, по самым скромным подсчетам, в РФ более полумиллиона таких больных [13].

В 2017 г. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) провело исследование «АЙСБЕРГ» для оценки распространенности факторов риска и применения статинов в РФ в реальной клинической практике. Около 1 000 врачей по всей стране включили в него более 20 тыс. пациентов. По данным исследования, распространенность ГХС на амбулаторном приеме в целом по РФ составляет 84% со средним уровнем ОХС 6,2 ммоль/л; частота тяжелой ГХС (более 8 ммоль/л) – 5,6%. Большая часть участников относилась к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска (ИБС и ее эквиваленты определены у 65% участников). Однако 25% вклю-

ченных в исследование оказались пациентами низкого и умеренного риска. Многим из них уровень холестерина был определен впервые – и он оказался достаточно высоким (менее 4 ммоль/л имели лишь от 5 до 12% пациентов) (рис. 2) [14].

● **Рисунок 2.** Частота достижения целевого уровня общего холестерина крови в амбулаторной практике в РФ (по данным исследования «АЙСБЕРГ»)

● **Figure 2.** Frequency of achieving the target level of total blood cholesterol in ambulatory practice in the Russian Federation (according to ICEBERG study)



Для комплексного решения проблемы ГХС в рамках национального проекта «Здравоохранение» необходимо использовать лучший мировой опыт, в т. ч. практику воздействия на популяционном уровне. В США доказали, что для эффективной профилактики АССЗ на одного человека в год надо потратить менее одного доллара [15]. Англичане посчитали, что снижение популяционного риска на 1% предотвращает ежегодно 25 000 сердечных смертей². Финский опыт коррекции уровня холестерина за счет мер профилактики позволил снизить смертность от ИБС на 80% за 35 лет [16]. Наша задача – активно пропагандировать здоровый образ жизни с привлечением органов государственной власти, врачей-кардиологов и терапевтов, экспертного сообщества и средств массовой информации, разъяснять необходимость применения ГЛТ по показаниям. Именно активные действия и разъяснение населению, что врагами могут быть не только курение, ожирение и малоподвижный образ жизни, но и такая скрытая угроза, как ГХС, могут привести к успехам в решении нелегкой задачи по снижению смертности от АССЗ.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ХС ЛНП

В России ГХС, как правило, выявляется у пациентов высокого и очень высокого риска, что требует активной ГЛТ. ГЛТ атерогенных ДЛП – широко распространенный

² Cardiovascular disease prevention. 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25/resources/cardiovascular-disease-prevention-pdf-1996238687173>.

метод первичной и вторичной профилактики фатальных и нефатальных осложнений АССЗ. Основная цель ГЛТ – улучшение прогноза жизни за счет снижения уровня ХС ЛНП в крови. За последние десятилетия наиболее доказанной группой гиполипидемических препаратов, эффективной для первичной и вторичной профилактики АССЗ, являются статины [1, 17, 18]. В РФ остается нерешенной проблема назначения и приема ГЛТ. Так, в исследовании «ЭССЕ-РФ» среди пациентов с ГХС высокого и очень высокого риска принимали статины только ~7% в этой категории риска [9]. При этом даже среди пациентов, получающих терапию статинами, достижение целевых значений липидов наблюдается крайне редко. Исследование «АЙСБЕРГ» показало, что частота достижения целевого уровня ОХС в амбулаторной практике в РФ не превышала 12% [14]. Тем не менее в рамках проектов EUROASPIRE IV (24 европейские страны) и EUROASPIRE V (27 европейских стран) показано, что даже при применении современных мощных статинов в максимально разрешенных дозировках частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска не превышала 20–30% [19, 20]. Эволюция рекомендаций ESC (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов)/EAS (European Atherosclerosis Society, Европейское общество по изучению атеросклероза) 2016 г., рекомендаций НОА 2017 г. и ESC/EAS 2019 г. по целевым уровням ХС ЛНП в соответствии с современными требованиями отражена в табл. [1, 5, 21]. Рекомендации 2019 г. указывают на необходимость медикаментозной терапии ГЛП в первичной профилактике даже у пациентов из категорий низкого и умеренного риска [1].

В повседневной практике назначение высоких доз мощных статинов сопряжено с рядом проблем, и одной из самых больших является низкая приверженность больных такому лечению, связанная с различными существующими рисками, от возможного возникновения миалгии/миопатии до риска развития сахарного диабета, в связи с чем до 50% пациентов, особенно в пожилом возрасте, прекращают прием статинов [22]. Решением данной про-

блемы могут стать безопасные низкодозовые комбинации различных гиполипидемических препаратов. Комбинированная ГЛТ, в т. ч. с использованием статинов и эзетимиба, является одной из наиболее предпочтительных и рекомендованных стратегий достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов. Целесообразным, эффективным, выгодным и разумным представляется комбинация наиболее мощного на сегодняшний момент статина – розувастатина и эзетимиба.

Розувастатин. Препарат при пероральном приеме обладает хорошей биодоступностью (около 20%), сопоставимой с таковой другого активно назначаемого и мощного статина – аторвастатина, и длительным периодом полувыведения (19 ч), что обеспечивает розувастатину более мощный гиполипидемический эффект, превосходящий другие статины. Розувастатин в дозировках от 5 до 40 мг снижает ХС ЛНП от 38 до 55%, обеспечивая среднее снижение показателя в большей степени в сравнении с эквивалентными дозами других статинов. Также в отличие от большинства статинов у препарата имеется дозозависимая способность на 5–15% повышать концентрацию ХС ЛВП. Многочисленными клиническими исследованиями продемонстрирована эффективность розувастатина для профилактики АССЗ [1, 17, 18, 21, 23].

Эзетимиб. Эзетимиб + розувастатин. Механизм действия эзетимиба отличается от такового у статинов и заключается в ингибировании абсорбции в тонком кишечнике экзогенного и эндогенного холестерина. В клинических исследованиях у пациентов с ГХС монотерапия эзетимибом 10 мг снижает уровень ХС ЛНП на 15–22% [1, 24]. Метаанализ 8 плацебо-контролируемых исследований показал, что по сравнению с плацебо монотерапия эзетимибом 10 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 18,5%. Наряду с этим отмечается увеличение уровня ХС ЛВП на 3%, снижение уровня ТГ на 8% и уровня ОХС на 13% [1, 25]. Сочетание эзетимиба со статинами приводит к синергизму и потенцированию гиполипидемического эффекта при хорошем профиле переносимо-

● **Таблица.** Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП: ESC-2016 против ESC-2019, НОА-2017 (адапт. по [1, 14, 21])

● **Table.** Recommended target levels for LDL-C: ESC-2016 vs. ESC-2019, RNAS-2017 (adapted from [1, 14, 21])

Категория сердечно-сосудистого риска	ЦУ (отсчет от нелеченого ХС ЛНП)		
	Рекомендации ESC-2016	Рекомендации НОА-2017	Рекомендации ESC-2019
Очень высокий	<1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или >50%↓, если ХС ЛНП 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл)	<1,5 ммоль/л или ≥50%↓, если ХС ЛНП 1,5–3,5 ммоль/л	<1,4 ммоль/л (115 мг/дл) и > 50%↓
Высокий	<2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или >50%↓, если ХС ЛНП 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл)	<2,5 ммоль/л или ≥50%↓, если ХС ЛНП 2,5–5,0 ммоль/л	<1,8 ммоль/л (70 мг/дл) и > 50%↓
Умеренный	<3,0 ммоль/л (115 мг/дл)	<3,0 ммоль/л	<2,6 ммоль/л (100 мг/дл)
Низкий	<3,0 ммоль/л (115 мг/дл)	<3,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л (115 мг/дл)

Для больных АССЗ, перенесших в течение 2 лет два сосудистых события, ЦУ < 1,0 ммоль/л < 40 мг/дл

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЦУ – целевой уровень, НОА – Национальное общество по изучению атеросклероза; ESC – European society of cardiology, Европейское общество кардиологов; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

сти и безопасности, в частности к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 21–27% по сравнению с плацебо [26]. Многочисленные исследования, включая исследование АСТЕ, EXPLORER, показали, что добавление эзетимиба к розувастатину по сравнению с удвоением дозы последнего значительно чаще приводило к достижению целевых уровней ХС ЛНП, при этом терапия хорошо переносилась и частота побочных эффектов в группах была сопоставимой [27, 28]. Так, в исследовании АСТЕ среди пациентов высокого и очень высокого риска с ГХС, принимавших комбинированную терапию розувастатином в дозировках 5 или 10 мг/сут в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, частота достижения целевого уровня ХС ЛНП была в 2–2,5 раза выше по сравнению с монотерапией розувастатином в удвоенной дозе от 5 до 10 и от 10 до 20 мг/сут [27]. Соответственно, в исследовании EXPLORER применение комбинации розувастатина 40 мг с эзетимибом 10 мг приводило к более выраженному снижению ХС ЛНП по сравнению с монотерапией розувастатином 40 мг (~70% против ~57%). Также в группе комбинированной терапии значительно чаще достигались целевые уровни ХС ЛНП по сравнению с группой розувастатина: 94% против ~80% у пациентов с высоким риском, ~80% против 35% у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [28]. Таким образом, применение у пациентов с ГХС и различными категориями риска ССЗ комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом представляется целесообразным.

Розулип Плюс. Зачастую низкая степень приверженности к ГЛТ в России была связана с высокой стоимостью оригинальных гиполипидемических препаратов. Сейчас на фармацевтическом рынке РФ появились более доступные по цене воспроизведенные лекарственные препараты, содержащие то же действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, сопоставимые с ним по показаниям к применению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу назначения и качеству. В январе 2019 г. в России зарегистрирован первый препарат фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба Розулип Плюс. Препарат имеет оптимальный спектр

дозировок (розувастатин 10 и 20 мг/эзетимиб 10 мг) и выпускается в упаковках, рассчитанных на 1 мес. приема (30 таблеток). Препарат Розулип Плюс показан для лечения первичной ГХС у взрослых при недостаточном контроле заболевания при монотерапии розувастатином, а также в качестве замены терапии у пациентов с достаточным контролем заболевания при совместном приеме обоих средств в тех же дозах, что и фиксированная комбинация. Препарат применяется один раз в день независимо от приема пищи, что удобно и способно повысить приверженность к ГЛТ. Данная комбинация позволяет оказывать серьезный гиполипидемический эффект с быстрым достижением целевых значений липидов у большинства пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска, в т. ч. и у пожилых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смертность от АССЗ в России остается одной из самых высоких в мире. Для осуществления задачи по снижению смертности от ССЗ в РФ необходимы активные мероприятия по их первичной и вторичной профилактике. Анализ смертности от ССЗ демонстрирует существенный вклад ГХС в экономику страны с суммарными потерями в 1,3 трлн руб. ежегодно. Общая задача – активно пропагандировать здоровый образ жизни с привлечением органов государственной власти, врачей-кардиологов и терапевтов, экспертного сообщества и средств массовой информации, разъяснять необходимость применения ГЛТ по показаниям. Комбинированная ГЛТ с использованием статинов и эзетимиба, является одной из наиболее предпочтительных и рекомендованных стратегий достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов. Целесообразным, эффективным и разумным представляется комбинация наиболее мощного на сегодняшний момент статина – розувастатина и эзетимиба, применение препарата Розулип Плюс.



Поступила / Received: 03.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 19.08.2020

Принята в печать / Accepted: 20.08.2020

Список литературы

- Mach F., Baigent C., Catapano A., Koskinas K., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15–23. doi: 10.17116/profmed20161915-23.
- Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62–67. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Близнак С.А. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1(30):47–57. Режим доступа: <https://noatero.ru/ru/naoajournal/2018g-no1-30>.
- Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б., Карпов О.И., Драпкина О.М. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(3):393–401. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В., Бойцов С.А. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29–37. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.

8. Van Dis I. *Cardiovascular risk prediction in The Netherlands*. Wageningen, The Netherlands: Ipskamp Drukkers B.V.; 2011. 128 p. Available at: <https://edepot.wur.nl/186623>.
9. Brindle P.M., McConnachie A., Upton M.N., Hart C.L., Smith G.D., Watt G.C. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract*. 2005;55(520):838–845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570792>.
10. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990;336(8707):65–71. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1975321>.
11. Singh A., Collins B.L., Gupta A., Fatima A., Qamar A., Biery D. et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners YUNG-MI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):292–302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.
12. Singh A., Gupta A., Collins B.L., Qamar A., Monda K.L., Biery D. et al. Familial Hypercholesterolemia Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2439–2450. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059.
13. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;(1):5–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38071474>.
14. Ежов М.В., Близинок С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование Айсберг – диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(4):5–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34905607>.
15. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–314. doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
16. Vartiainen E., Laatikainen T., Peltonen M., Juolevi A., Männistö S., Sundvall J. et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):504–518. doi: 10.1093/ije/dyp330.
17. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
18. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. 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(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
19. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., De Backer G., Rydén L., Jennings C. et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636–648. doi: 10.1177/2047487315569401.
20. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., Mirraikhimov E., Reiner Ž., Rydén L. et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
21. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
22. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S., Morrison F., Mar P., Shubina M., Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526–534. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
23. Алексеева И.А., Колмакова Т.Е., Ежов М.В. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. *Медицинский совет*. 2019;(16):21–26. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.
24. Phan B.A., Dayspring T.D., Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415–427. doi: 10.2147/VHRM.S33664.
25. Pandor A., Ara R.M., Tumur I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A. et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265(5):568–580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
26. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251–261. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
27. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Flaim D., Lowe R.S., Tereshakovec A.M., Jones-Burton C. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(4):523–530. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
28. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T., Vogt A., Eber B., Sosef F., Duffield E. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007;99(5):673–680. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022.

References

1. Mach F., Baigent C., Catapano A., Koskinas K., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A. et al. Analysis of atherogenic dyslipidemia prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2016;19(1):15–23. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed201619115-23.
4. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zhernakova Yu.V., Rotar O.P. et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62–67. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
5. Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagaydak O.V., Vygodin V.A., Chubikina U.V., Blizniuk S.A. et al. Prevalence of Dyslipidemia and Statins Use In Russian Acute Coronary Syndrome Registry. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1(30):47–57. (In Russ.) Available at: <https://noatero.ru/ru/nao/jurnal/2018g-no1-30>.
6. Kontsevaya A.V., Balanova Yu.A., Imayeva A.E., Khudyakov M.B., Karpov O.I., Drapkina O.M. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):393–401. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
7. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V., Boytsov S.A. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29–37. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
8. Van Dis I. *Cardiovascular risk prediction in The Netherlands*. Wageningen, The Netherlands: Ipskamp Drukkers B.V.; 2011. 128 p. Available at: <https://edepot.wur.nl/186623>.
9. Brindle P.M., McConnachie A., Upton M.N., Hart C.L., Smith G.D., Watt G.C. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract*. 2005;55(520):838–845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570792>.
10. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet*. 1990;336(8707):65–71. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1975321>.
11. Singh A., Collins B.L., Gupta A., Fatima A., Qamar A., Biery D. et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners YUNG-MI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):292–302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.
12. Singh A., Gupta A., Collins B.L., Qamar A., Monda K.L., Biery D. et al. Familial Hypercholesterolemia Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2439–2450. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.059.
13. Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharчук V.V. et al. *Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia*.

- Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;(1):5–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38071474>.
14. Ezhov M.V., Blizniuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (Iceberg study). *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(4):5–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34905607>.
 15. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–314. doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
 16. Vartiainen E., Laatikainen T., Peltonen M., Juolevi A., Männistö S., Sundvall J. et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):504–518. doi: 10.1093/ije/dyp330.
 17. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Moscow, 2020. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–40. (In Russ.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
 18. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhala N. et al. 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(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
 19. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., De Backer G., Rydén L., Jennings C. et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636–648. doi: 10.1177/2047487315569401.
 20. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., Mirrahimov E., Reiner Ž., Rydén L. et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
 21. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
 22. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S., Morrison F., Mar P., Shubina M., Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526–534. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
 23. Alekseeva I.A., Kolmakova T.E., Ezhov M.V. Fixed-dose combination of rosuvastatin + ezetimibe: ease of use, safety and efficacy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):21–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.
 24. Phan B.A., Dayspring T.D., Toth P.P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415–427. doi: 10.2147/VHRM.S33664.
 25. Pandor A., Ara R.M., Turmur I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A. et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265(5):568–580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
 26. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251–261. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
 27. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Flaim D., Lowe R.S., Tershakovec A.M., Jones-Burton C. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(4):523–530. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
 28. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T., Vogt A., Eber B., Sosef F., Duffield E. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007;99(5):673–680. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022.

Информация об авторах:

Алексева Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: iralex66@mail.ru

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Alekseeva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: iralex66@mail.ru

Marat V. Ezhov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: marat_ezhov@mail.ru