

# Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом – залог успеха в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

**Т.Е. Колмакова**, <https://orcid.org/0000-0002-0316-2940>, kolmakova70@mail.ru

**И.А. Алексеева**, <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>, iralex66@mail.ru

**Н.А. Тмоян**, <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>, ntmoyan@gmail.com

**М.В. Ежов**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat\_ezhov@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

## Резюме

Лечение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) актуально во всем мире и России как ведущей причины заболеваемости, смертности, инвалидизации трудоспособного населения и экономического ущерба в масштабах всей страны. Ведущими факторами риска развития, прогрессирования и развития ССЗ и их осложнений являются гиперхолестеринемия (ГХС) и дислипидемия (ДЛП). ДЛП как основной фактор возникновения и прогрессирования атеросклероза представляет собой наиболее значимый модифицируемый фактор риска ССЗ. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, каждый второй взрослый в России имеет ДЛП, каждый пятый – повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), что делает актуальной проблему комплексной индивидуальной терапии ДЛП. Пропорциональное уменьшение риска ССЗ атеросклеротического генеза зависит от абсолютного снижения в крови уровня ХС ЛНП. Основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих ХС ЛНП, остаются статины. Розувастатин, обладающий максимальной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, применяемый в суточных дозах 10–40 мг, проявляет высокую гиполипидемическую эффективность уже в начальной суточной дозе, увеличивающуюся с повышением дозы. Помимо терапии мощными статинами, с титрованием их дозы до максимально переносимой, для достижения целевых уровней ХС ЛНП рекомендуется сочетать статины с эзетимибом. Подобная комбинация позволяет уменьшить дозу статина, сохраняя при этом отличную эффективность снижения ХС ЛНП, одновременно обеспечивая хороший профиль безопасности. Доказано, что использование фиксированной комбинации статины / эзетимиб у пациентов очень высокого риска ССЗ эффективнее аналогичной свободной комбинации, а сокращение количества принимаемых таблеток увеличивает приверженность пациентов к лечению. Фиксированную комбинацию розувастатин / эзетимиб можно считать препаратом выбора у пациентов с ДЛП высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска как с клинической, так и с экономической точки зрения.

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия, дислипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), целевой уровень ХС ЛНП, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, розувастатин, эзетимиб

**Для цитирования:** Колмакова ТЕ, Алексеева ИА, Тмоян НА, Ежов МВ. Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом – залог успеха в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(5):22–29. <https://doi.org/10.21518/ms2024-124>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Combined hypolipidemic therapy with rosuvastatin and ezetimibe is the key to success in the treatment and prevention of cardiovascular diseases

**Tatyana E. Kolmakova**, <https://orcid.org/0000-0002-0316-2940>, kolmakova70@mail.ru

**Irina A. Alekseeva**, <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>, iralex66@mail.ru

**Narek A. Tmoyan**, <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>, ntmoyan@gmail.com

**Marat V. Ezhov**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat\_ezhov@mail.ru

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

## Abstract

The treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) is actual worldwide and in Russia as the main reason of morbidity, mortality, invalidation of the working population and national economic damage. The main reasons of developing and progressing of CVD are hypercholesterolemia and dyslipidemia (DLP). DLP, as the main factor of the occurrence and progression of atherosclerosis, represent the most relevant modifiable factor of ASCVD. According to the epidemiological study of ESSE-RF,

every second adult in Russia has DLP, every fifth – elevated total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, which makes the problem of complex individual lipid-lowering therapy actual. A proportional reduction of risk of ASCVD depends on the absolute reduction in blood levels of LDL-C. Statins remain the main group of drugs that significantly reduce LDL-C level. Rosuvastatin, which has the peak inhibitory activity against HMG-CoA reductase, used in daily doses of 10–40 mg, exhibits high lipid-lowering efficiency already at the initial daily dose, increasing with the rising dose. The combination of a statin with ezetimibe is recommended to achieve target LDL-C level, allows to reduce the dose of statin while maintaining excellent LDL-C lowering efficiency with good safety profile. Fixed combination of statin/ezetimibe in patients at very high ASCVD risk has been shown to be more effective than the same free combination, and reducing of taken pills increases adherence to treatment. The fixed combination of rosuvastatin/ezetimibe, presented on the Russian pharmacological market with Rosulip Plus, can be considered as the drug of choice in patients with DLP of high and very high cardiovascular risk, both from clinical and economic point of view.

**Keywords:** hypercholesterolemia, dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), target LDL-C level, atherosclerotic cardiovascular diseases, rosuvastatin, ezetimibe, Rosulip Plus

**For citation:** Kolmakova TE, Alekseeva IA, Tmoyan NA, Ezhov MV. Combined hypolipidemic therapy with rosuvastatin and ezetimibe is the key to success in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Meditinskij Sovet*. 2024;18(5):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-124>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В статистике причин заболеваемости и смертности в России и мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующую позицию. Согласно данным Росстата, смертность от ССЗ в Российской Федерации (РФ) в 2020 г. составила 640,8 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 313 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения<sup>1</sup>. Доказано, что дислипидемия (ДЛП) является основным фактором риска (ФР) возникновения и прогрессирования атеросклеротического процесса, приводящего к развитию ССЗ и их осложнений [1–3]. Так, международное многоцентровое эпидемиологическое исследование INTERHEART (INitial step To assEss the importance of Risk factors for coronary HEART disease worldwide) продемонстрировало, что ДЛП явилась ведущей причиной развития первого в жизни инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Распространенность ДЛП в России крайне высока, по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) в различных регионах РФ она составляет от 50 до 67%, причем у 23% пациентов с ДЛП зарегистрировано выраженное повышение уровня общего холестерина (ОХС) (>6,2 ммоль/л), а у 20,6% пациентов значимо повышен уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (>4,2 ммоль/л) [5, 6]. Определяя высокую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране, ДЛП также обуславливает значительные расходы национальной системы здравоохранения, являясь не только медицинской, но и экономической проблемой. По статистике совокупный экономический ущерб от ДЛП составляет более триллиона рублей в год, что эквивалентно 1,5% ВВП [7].

Ключом к замедлению прогрессирования ССЗ, уменьшению риска осложнений, улучшению общего состояния пациентов является гиполипидемическая терапия (ГЛТ).

Доказано, что пропорциональное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза зависит от абсолютно-го снижения ХС ЛНП, при этом снижение на каждый ммоль/л соответствует уменьшению риска ССЗ примерно на одну пятую [1]. Относительный риск (ОР) дебюта ишемической болезни сердца (ИБС) при снижении концентрации ХС ЛНП на каждый ммоль/л под воздействием разных гиполипидемических средств снижается на 19% при использовании эзетимиба, на 21% при терапии статинами, на 24% при приеме ингибиторов протеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 [2]. ГЛТ проводится по принципу treat-to-target (до достижения эффекта), закрепленному Европейским обществом кардиологов (ЕОК), Европейским обществом атеросклероза (ЕОА) в клинических рекомендациях 2019 г., Евразийской ассоциацией кардиологов (ЕАК) и Российским национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) в рекомендациях 2020 г. Суммируя опыт эпидемиологических, генетических и интервенционных исследований по снижению уровня ХС ЛНП, в рекомендациях ЕОК/ЕОА 2019 г. и ЕАК/НОА 2020 г. предлагаются новые целевые значения ХС ЛНП (табл. 1), по принципу «чем ниже, тем лучше», при этом отсутствует нижний порог, снижать рекомендуется вплоть до уровня 1 ммоль/л. Оптимальное лечение должно соответствовать степени сердечно-сосудистого риска (ССР) пациента [1–3, 8].

## ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ И РОЛЬ РОЗУВАСТАТИНА

Согласно международным и российским рекомендациям, основной группой лекарственных препаратов для лечения ДЛП, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, остаются ингибиторы фермента β-гидрокси-β-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины [1–3]. Механизм действия статинов направлен на уменьшение синтеза холестерина в печени за счет конкурентного угнетения фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Ввиду проведенных широкомасштабных исследований 4S, HPS, LIPID, CARE, WOSCOPS, ASCOT-LLA,

<sup>1</sup> Россия в цифрах 2021: краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2021. С. 93, 103, 224. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12993>.

- **Таблица 1.** Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска
- **Table 1.** Recommended LDL-cholesterol targets according to the risk category

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов экстремального риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л и <b>очень высокого риска</b> целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного	I	B
У пациентов <b>высокого риска</b> целевой уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного	I	B
У пациентов <b>умеренного риска</b> целевой уровень ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л	IIa	A
У пациентов <b>низкого риска</b> целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л	IIb	A

Примечание. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

REVERSAL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, JUPITER с успешными результатами, статины сохраняют позицию основного класса гиполипидемических препаратов и рекомендуются большинству пациентов с ДЛП. ГЛТ статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП в среднем на 20–60%, триглицеридов (ТГ) – на 8–15%, повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 5–15% [3, 8]. Длительное применение статинов уменьшает частоту летальных исходов ИБС и ССО на 25–40%, что также было показано в ряде многоцентровых международных исследований [3, 8]. Успешность лечения статинами определяется переносимостью этих препаратов пациентом и регулярностью приема. Но даже при отсутствии проблем и хорошей комплаентности пациента ЦУ ХС ЛНП на монотерапии достигается не всегда. Часто при назначении статинов в максимально переносимых дозах повышается риск развития нежелательных явлений, таких как мышечные боли, миопатии, изменение функции печени, развитие сахарного диабета (СД). В связи с этим, к сожалению, большой процент пациентов с ССЗ, особенно пожилых, самостоятельно прекращает ГЛТ [9, 10]. Известно, что через год после ИМ только около 50% пациентов продолжают постоянно использовать статины [11, 12]. Кроме того, даже при соблюдении пациентами рекомендаций и продолжении приема статинов лишь небольшой процент из них достигает ЦУ ХС ЛНП. Данные международных проектов EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) IV и EUROASPIRE V показали, что применение современных мощных статинов в максимально разрешенных дозах позволило достичь ЦУ ХС ЛНП лишь у 20–30% пациентов очень высокого ССР [9, 13, 14]. По результатам исследования АЙСБЕРГ (диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза), в РФ частота достижения ЦУ ОХС у амбулаторных пациентов не превышала 12% [15].

Розувастатин, обладающий максимальной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы,

проявляет высокую гиполипидемическую эффективность уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), с повышением дозы до максимальной (40 мг/сут) эффективность возрастает. Доказано, что в дозе 10 мг/сут розувастатин снижает уровень ХС ЛНП на 42–52% от исходного и на 63% – при назначении максимальной разрешенной дозы (40 мг/сут) [16, 17].

Исследования эффективности розувастатина у пациентов с ГЛП и различной степенью ССР, проведенные в рамках единой программы GALAXY, продемонстрировали более высокую гиполипидемическую активность розувастатина по сравнению с другими статинами, в исследованиях ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha по сравнению с аторвастатином, в исследовании SOLAR в сравнении с симвастатином. Исследования STELLAR, MERCURY-I и MERCURY-II доказали более значимую эффективность различных доз (10–40 мг) розувастатина по сравнению с аналогичными дозами аторвастатина, симвастатина, правастатина [18]. Метаанализ данных 32 258 пациентов, включенных в 37 рандомизированных исследований, сравнивающих липидснижающие эффекты статинов, объединенных в базе VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), показал несомненное преимущество розувастатина в сравнении с аторвастатином и симвастатином в снижении ХС ЛНП до ЦУ у пациентов высокого риска ССО, а также при парных сравнениях различных дозировок (10, 20, 40 мг) розувастатина, аторвастатина и симвастатина [18] (табл. 2).

- **Таблица 2.** Средний процент снижения уровня ХС ЛНП на фоне приема различных доз статинов [18]
- **Table 2.** Average percentage reduction of LDL-C levels with different doses of statins [18]

Статин / дозы, мг	Число пациентов	Среднее снижение ХС ЛНП (±SD)
<b>Аторвастатин</b>		
10	7804	-35,7% (16,0)
20	3896	-43,1% (14,5)
40	1324	-47,9% (13,8)
80	2070	-49,2% (17,3)
<b>Розувастатин</b>		
5	5 668	-41,4% (12,8)
10	11 650	-43,5% (17,9)
20	3551	-49,4% (17,5)
40	2981	-55,5% (14,8)
<b>Симвастатин</b>		
10	165	-28,4% (13,8)
20	2923	-33,5% (15,8)
40	542	-40,3% (13,0)

Примечание. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

## КОМБИНАЦИЯ СТАТИНОВ И ЭЗЕТИМИБА

Следуя рекомендациям ЕОК/ЕОА 2019 г. и ЕАК/НОА 2020 г. по ведению ДЛП, при недостижении ЦУ ХС ЛНП показано назначение комбинированной ГЛТ. Комбинация статинов и эзетимиба, имеющих разные механизмы действия, дополняющие и потенцирующие гипополипидемическое действие каждого, позволяет уменьшить дозу статина, сохраняя при этом отличную эффективность снижения ХС ЛНП, одновременно обеспечивая хороший профиль безопасности.

Эзетимиб препятствует всасыванию холестерина (ХС) в тонком кишечнике, блокируя в ворсинчатом аппарате тонкого кишечника транспортный белок Niemann-Pick C1-Like1, ответственный за всасывание холестерина и фитостеролов, что приводит к 50% снижению абсорбции пищевого и билиарного ХС [19, 20]. За счет снижения всасывания ХС эзетимиб сокращает запасы ХС ЛНП в печени, приводя к компенсаторному увеличению количества рецепторов ЛНП в печени, и усиливает захват ею ХС ЛНП из крови. В то же время эзетимиб не влияет на всасывание жирорастворимых витаминов и лекарств, поступающих с пищей. Метаболизируясь в тонком кишечнике и печени, эзетимиб с желчью выделяется в желудочно-кишечный тракт, где повторно ингибирует всасывание ХС. Такой механизм циркуляции приводит к длительному периоду полувыведения эзетимиба, составляющему 22 ч, и обеспечивает выраженный гипополипидемический эффект [19, 20]. Эзетимиб снижает ХС ЛНП на 15–30%, превосходя фибраты (снижают на 5–20%), но уступая статинам (снижают на 18–55%) [21].

Монотерапия эзетимибом безопасна и редко сопровождается повышением печеночных трансаминаз, мышечными болями, в то же время значительно снижает риск ССО. В исследовании EWTPIA 75 (Ezetimibe Lipid-Lowering Trial On Prevention of Atherosclerosis in 75 or Older) [22], проведенном в Японии, было 3786 амбулаторных пациентов старше 75 лет без ИБС, с уровнем ХС ЛНП  $\geq 3,6$  ммоль/л в сочетании с одним или более ФР. Терапия эзетимибом на 34% снижала частоту первичной конечной точки, включающей совокупность внезапной сердечной смерти, ИМ, коронарной реваскуляризации или инсульта (относительный риск (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,86;  $p = 0,002$ ), на 62% снижала частоту коронарных реваскуляризаций (ОР 0,38; 95% ДИ 0,18–0,79;  $p = 0,007$ ), была безопасной и хорошо переносилась [22].

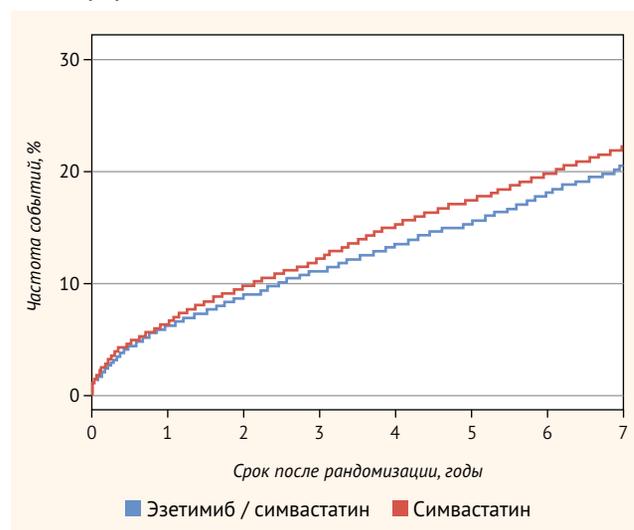
Статины и эзетимиб обладают синергичными механизмами действия, обеспечивая ингибирование синтеза ХС (статины) и ингибирование абсорбции ХС (эзетимиб). Сочетание этих препаратов приводит к двойному ингибированию ХС и потенцированию гипополипидемического эффекта при хорошем профиле безопасности и переносимости. Многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15–20% у лиц, получавших комбинацию статина и эзетимиба, по сравнению с монотерапией статином [23–25]. Наиболее

крупное из них, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [26], включило 18 144 больных с ОКС, имевших относительно невысокий уровень ХС ЛНП (до 3,2 ммоль/л). Пациенты получали монотерапию симвастатином или его комбинацию с эзетимибом в течение 7 лет. Через год наблюдения средний уровень ХС ЛНП в группах значительно различался и составил 1,4 ммоль/л при комбинированной терапии и 1,8 ммоль/л в группе симвастатина ( $p < 0,001$ ). Частота смертельных исходов от ССЗ, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта через 7 лет в группе комбинированной терапии была на 6,4% ниже по сравнению с группой монотерапии симвастатином (ОР 0,936; 95% ДИ 0,89–0,99;  $p = 0,016$ ), а частота побочных эффектов достоверно не различалась. Последующий анализ подгрупп выявил снижение ССО у пожилых пациентов в возрасте 75 лет и старше, получавших эзетимиб (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,90). У пациентов с СД было отмечено большее снижение ХС ЛНП в течение первого года исследования в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии симвастатином (1,1 ммоль/л против 0,6 ммоль/л соответственно), а через 7 лет было показано снижение абсолютного риска ССО на 5,5% у пациентов с СД, принимавших симвастатин с эзетимибом, по сравнению с монотерапией симвастатином (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78–0,94). Таким образом, комбинированная терапия в долгосрочной перспективе сопровождалась улучшением прогноза за счет снижения частоты развития основных ишемических событий (рис. 1) [26].

Метаанализ целого ряда подобных РКИ показал, что присоединение эзетимиба к статинам приводит к безопасному дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 23% [26].

● **Рисунок 1.** Исследование IMPROVE-IT: влияние терапии на риск развития событий первичной конечной точки у пациентов после острого коронарного синдрома

● **Figure 1.** IMPROVE-IT trial: effect of therapy on the risk of developing primary endpoint events in patients after acute coronary syndrome



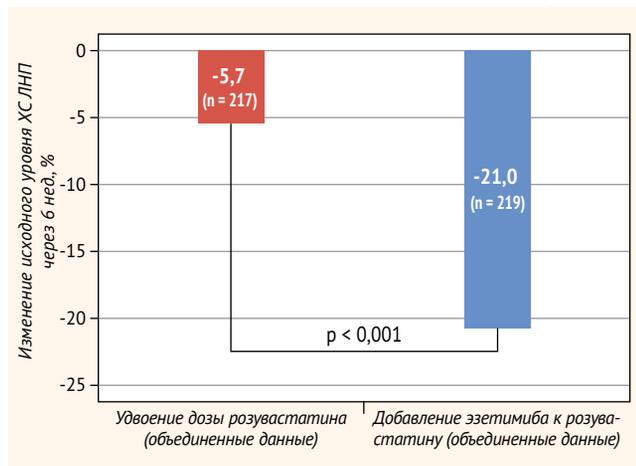
## ИССЛЕДОВАНИЯ РОЗУВАСТАТИНА С ЭЗЕТИМИБОМ

Разумным, эффективным и экономически выгодным представляется комбинация наиболее мощного на сегодняшний момент статина – розувастатина и эзетимиба, в связи с чем большой интерес представляют клинические исследования эффективности и переносимости данного сочетания препаратов. Так, исследование EXPLORER (EXamination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) показало, что добавление эзетимиба к исходной дозе розувастатина по сравнению с ее удвоением значительно чаще приводило к достижению целевых значений ХС ЛНП, при этом частота побочных эффектов в группах не отличалась [27]. В РКИ ACTE (efficACy and SafeTy of Ezetimibe Added On to Rosuvastatin Versus Up Titration of Rosuvastatin in Hypercholesterolemic Patients at Risk for Coronary Heart Disease) 440 пациентов с умеренно высоким/высоким ССР были рандомизированы в группы удвоения дозы розувастатина в режиме монотерапии (с 5 до 10 мг или с 10 до 20 мг) или розувастатина (с 5 до 10 мг) в комбинации с эзетимибом (10 мг) в течение 6 нед. Была наглядно продемонстрирована выигрышность присоединения эзетимиба, приведшая к более значимому гиполипидемическому эффекту по сравнению с удвоением дозы розувастатина (рис. 2) [28].

Похожие результаты получены корейскими исследователями в 8-недельном двойном слепом многоцентровом РКИ I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) по сравнению эффективности и безопасности комбинированной терапии эзетимибом и розувастатином с монотерапией розувастатином у пациентов с ГХС [29], включившем 396 пациентов. Оценивалась разница в среднем процентном изменении уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным через 8 нед. лечения между группами, получавшими эзетимиб/розувастатин (5, 10, 20 мг) и розувастатин (5, 10, 20 мг), также

● **Рисунок 2.** Исследование ACTE: процент изменения уровня ХС ЛНП через 6 нед. гиполипидемической терапии относительно исходного

● **Figure 2.** ACTE trial: percentage change from baseline in LDL cholesterol levels after 6 weeks of lipid-lowering therapy

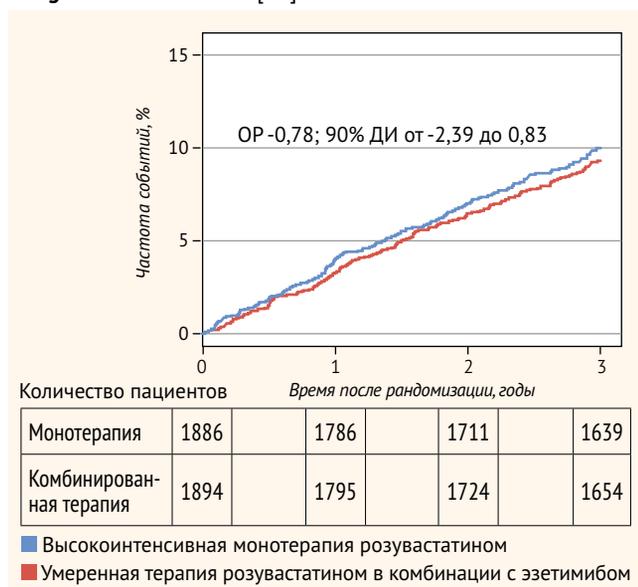


Примечание. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

частота возникновения нежелательных явлений. Через 8 нед. терапии эффективность каждой из комбинаций эзетимиба / розувастатина в отношении снижения уровня ХС ЛНП была выше, чем у каждой из соответствующих доз розувастатина. Среднее процентное изменение уровня ХС ЛНП во всех группах комбинации эзетимиб / розувастатин составляло >50%. Число пациентов, достигших ЦУ ХС ЛНП на 8-й нед., было значительно больше в группе эзетимиба / розувастатина (180 (92,3%) из 195 пациентов), чем в группе монотерапии розувастатином (155 (79,9%) из 194 пациентов),  $p < 0,001$ . Безопасность и переносимость комбинации эзетимиб / розувастатин были сравнимы с таковыми при монотерапии розувастатином [29].

В двух крупных метаанализах обобщены результаты РКИ, оценивающих комбинированную терапию статинами и эзетимибом по сравнению с интенсивной монотерапией статином. Данные метаанализы РКИ показали значительное снижение концентрации ХС ЛНП у пациентов, получавших комбинированную терапию статинами средней интенсивности и эзетимибом по сравнению с монотерапией статинами высокой интенсивности, однако, из-за отсутствия долгосрочных клинических результатов, рекомендовалось использовать эзетимиб только в случае сохраняющейся высокой концентрации ХС ЛНП, несмотря на максимальную дозу статинов при монотерапии или при непереносимости статинов [23, 24]. В свете этого интересны результаты недавно завершившегося многоцентрового рандомизированного открытого исследования RACING (RAndomised Comparison of efficacy and safety of lipid lowerING with statin monotherapy versus statin – ezetimibe combination for high-risk cardiovascular disease) в Южной Кореи, где изучалась долгосрочная (3-летняя) клиническая эффективность и безопасность терапии розувастатином умеренной интенсивности в комбинации с эзетимибом, по сравнению с высокоинтенсивной монотерапией розувастатином у больных с очень высоким риском ССО [30]. В период с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г. было включено 3780 пациентов: 1894 пациента получали комбинацию розувастатин 10 мг и эзетимиб 10 мг, 1886 – высокоинтенсивную монотерапию розувастатином 20 мг. Первичной конечной точкой была 3-летняя комбинированная сердечно-сосудистая смерть, серьезные ССО, ИМ, инсульт без летального исхода, госпитализация. Первичная конечная точка произошла у 172 пациентов (9,1%) в группе комбинированной терапии и у 186 пациентов (9,9%) группы высокоинтенсивной монотерапии розувастатином (ОР -0,78%; 90% ДИ от -2,39 до 0,83) (рис. 3) [30]. ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л был достигнут в 1-й, 2-й и 3-й годы наблюдения у 73, 75 и 72% больных в группе комбинированной терапии и 55, 60 и 58% пациентов в группе высокоинтенсивной монотерапии розувастатином соответственно (все  $p < 0,0001$ ). Прекращение или снижение дозы исследуемого препарата из-за непереносимости достоверно чаще наблюдались при высокоинтенсивной монотерапии розувастатином: у 88 пациентов группы комбинированной терапии (4,8%) против 150 пациентов

- **Рисунок 3.** Исследование RACING [30]
- **Figure 3.** RACING trial [30]



Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

группы монотерапии розувастатином (8,2%) соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, у пациентов очень высокого ССР комбинированная терапия розувастатином умеренной интенсивности с эзетимибом была сопоставима и достоверно не отличалась от высокоинтенсивной монотерапии розувастатином по 3-летним комбинированным исходам. У пациентов группы комбинированной терапии достоверно чаще достигался ЦУ ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л, а частота отмены препарата, связанная с непереносимостью проводимой терапии или снижением дозы, была достоверно реже, что позволяет рекомендовать применение комбинации умеренных доз розувастатина и эзетимиба для вторичной профилактики ССО у пациентов с очень высоким ССР [30].

### ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ

Доказано, что использование фиксированной комбинации статина с эзетимибом у пациентов очень высокого риска на 9% эффективнее аналогичной свободной комбинации [31]. Так, при ретроспективном анализе электронных медицинских карт более 300 тыс. амбулаторных пациентов с очень высоким ССР в Германии было выявлено, что добавление эзетимиба у пациентов, уже получавших статины, снижало уровень ХС ЛНП дополнительно почти на 24% с более выраженным снижением при приеме фиксированной комбинации (снижение на 28,4%), по сравнению с отдельным приемом препаратов (снижение на 19,4%,  $p < 0,0001$ ). Рекомендуемый уровень ХС ЛНП  $< 70$  мг/дл (1,8 ммоль/л) был достигнут у 31,5% при приеме фиксированной комбинации и 21,0% при отдельном приеме таблеток [31]. Аналогично, в 2021 г. были опубликованы результаты многоцентрового РКИ, по оценке терапии фиксированной комбинацией эзетимиба в сочетании с малой дозой (2,5 мг) розувастатина

(P2,5 + Э10) на снижение ХС ЛНП у пациентов с низким и средним риском ССО [32]. Пациенты групп сравнения получали монотерапию эзетимибом 10 мг (Э10), розувастатином 2,5 мг (P2,5) и розувастатином 5 мг (P5), всего было включено 279 пациентов. Клинические и лабораторные исследования проводились исходно, а также через 4 и 8 нед. терапии. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня ХС ЛНП через 8 нед. наблюдения. Более выраженное снижение уровня ХС ЛНП выявлено в группе P2,5+Э10 ( $-45,7 \pm 18,6\%$ ), чем в группе Э10 ( $-16,7 \pm 14,7\%$ ,  $p < 0,0001$ ), группе P2,5 ( $-32,6 \pm 15,1\%$ ,  $p < 0,0001$ ) и группе P5 ( $-38,9 \pm 13,9\%$ ,  $p = 0,0003$ ). Аналогичные результаты наблюдались в отношении снижения ОХС и уровня аполипопротеина В. Все пациенты с низким и средним ССР достигли ЦУ ХС ЛНП в группе P2,5 + Э10 (100%) по сравнению с 13,0% в группе Э10, 47,6% в группе Э2,5 и 65,2% в группе Э5. Побочные эффекты возникали редко во всех группах. Результаты этого исследования, определяющие комбинацию розувастатина низкой интенсивности и эзетимиба в фиксированных дозах более эффективной в снижении уровня ХС ЛНП и достижении ЦУ ХС ЛНП, по сравнению с монотерапией розувастатином умеренной интенсивности, позволяют рекомендовать ее использование как полезную альтернативу монотерапии розувастатином умеренной интенсивности у пациентов с низким и умеренным ССР [32].

Схожие данные получены в исследованиях других авторов. Так, польские исследователи провели РКИ ROSEZE (Low dose of ROSuvastatin in combination with EZetimibe effectively and permanently reduce low density lipoprotein cholesterol concentration independently of timing of administration) по оценке эффективности фиксированной комбинации розувастатин / эзетимиб (10/10 мг) и оценке связи со временем приема препарата [33]. В исследование включены 83 пациента с ИБС и ДЛП, у которых на монотерапии статинами в течение 6 нед. уровень ХС ЛНП сохранялся  $\geq 70$  мг/дл (1,8 ммоль/л). Пациенты были разделены на группы в зависимости от времени приема фиксированной комбинации розувастатин / эзетимиб. В группе I пациенты препарат получали утром, во II группе – вечером на протяжении 6 нед., затем в течение следующих 6 нед. в группах меняли время приема препарата. Первичной конечной точкой было изменение уровня ХС ЛНП через 6 и 12 нед. Медиана концентрации ХС ЛНП исходно, через 6 и 12 нед. составила 98,10, 63,14 и 59,40 мг/дл соответственно;  $p < 0,001$ . Уровни ХС ЛНП были одинаковыми, независимо от времени приема препарата утром (62,5 мг/дл по сравнению с вечерними 59,7 мг/дл;  $p = 0,259$ ). Было показано, что комбинация розувастатин / эзетимиб в фиксированных дозах значительно и длительно снижает уровень ХС ЛНП, независимо от времени приема препарата, при этом терапия была безопасной и хорошо переносилась. Авторы исследования рекомендовали назначение фиксированной комбинации розувастатин / эзетимиб утром с большей частью других препаратов, т. к. эта модификация улучшала приверженность к ГЛТ по сравнению с традиционным приемом статинов вечером [33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день статины и эзетимиб представляются эффективными и безопасными классами лекарственных препаратов для лечения ДЛП, что в реальных условиях подтверждено многочисленными рандомизированными клиническими испытаниями и исследованиями.

Фиксированные комбинации статина и эзетимиба позволяют быстрее достигать целевых значений ХС ЛНП, обеспечивают приверженность пациента к терапии, предупреждают развитие и прогрессирование ССЗ.



Поступила / Received 05.02.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2024  
Принята в печать / Accepted 07.03.2024

## Список литературы / References

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, 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). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонова ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020(1):7–42. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/271>. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Moscow, 2020. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–40. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/271>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
- Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА 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. <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profylakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
- Мешков АН, Ершова АИ, Деев АИ, Метельская ВА, Жернакова ЮВ, Ротарь ОП 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. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67>. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AI, Metelskaya VA, Zhernakova YuV, Rotary OP 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. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2017;16(4):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67>.
- Концевая АВ, Баланова ЮА, Имаева АЗ, Худяков МБ, Карпов ОИ, Драпкина ОМ. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(3):393–401. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401>. Kontsevaya AV, Balanova YA, Imayeva AE, Khudyakov MB, Karpov OI, Drapkina OM. Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):393–401. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401>.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
- Алексеева ИА, Колмакова ТЕ, Ежов МВ. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобно, безопасность и эффективность. *Медицинский совет*. 2019;(16):21–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-21-26>. Alekseeva IA, Kolmakova TE, Ezhov MB. Fixeddose combination of rosuvastatin + ezetimibe: ease of use, safety and efficacy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(16):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-21-26>.
- 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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004>.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028–3035. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986>.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>.
- Dykun I, Wiefhoff D, Totzeck M, Al-Rashid F, János RA, Rassaf T, Mahabadi AA. Discordance between ESC prevention guidelines and observed lipid profiles in patients with known coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:73–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.12.004>.
- Presta V, Figliuzzi I, Miceli F, Coluccia R, Fogacci F, Cicero AFG, Ferrucci A et al. Achievement of low density lipoprotein (LDL) cholesterol targets in primary and secondary prevention: Analysis of a large real practice database in Italy. *Atherosclerosis*. 2019;285:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.017>.
- Алексеева ИА, Ежов МВ. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. *Медицинский совет*. 2020;(14):26–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-26-32>. Alekseeva IA, Ezhov MV. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(14):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-26-32>.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>.
- Колмакова ТЕ, Алексеева ИА, Ежов МВ. Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2020;10:20–24. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin\\_kak\\_dostupnoe\\_sredstvo\\_dlya\\_effektivnoy\\_profylaktiki\\_serdechno-sosudistykh\\_zabolevaniy/#ixzz6nO976jge](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin_kak_dostupnoe_sredstvo_dlya_effektivnoy_profylaktiki_serdechno-sosudistykh_zabolevaniy/#ixzz6nO976jge). Kolmakova TE, Alexeeva IA, Ezhov MV. Rosuvastatin as an affordable medicine for effective prevention of cardiovascular diseases. *RMJ*. 2020;10:20–24. Available at: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin\\_kak\\_dostupnoe\\_sredstvo\\_dlya\\_effektivnoy\\_profylaktiki\\_serdechno-sosudistykh\\_zabolevaniy/#ixzz6nO976jge](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin_kak_dostupnoe_sredstvo_dlya_effektivnoy_profylaktiki_serdechno-sosudistykh_zabolevaniy/#ixzz6nO976jge).
- Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):212–217. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw006>.
- Hammersley D, Signy M. Ezetimibe: an update on its clinical usefulness in specific patient groups. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017;8(1):4–11. <https://doi.org/10.1177/2040622316672544>.
- Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415–427. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S33664>.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227–239. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E>.
- Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019;140(12):992–1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>.
- Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis*. 2014;237:829–837. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105>.

24. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;160(7):468–476. <https://doi.org/10.7326/M13-2526>.
25. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, 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. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016>.
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
27. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.10.022>.
28. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tereshakovec AM, 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.079>.
29. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther.* 2018;40(2):226–241.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.12.018>.
30. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10349):380–390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3).
31. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(3):243–252. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01740-8>.
32. Lee SA, Kim W, Hong TJ, Ahn Y, Kim MH, Hong SJ et al. Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study. *Clin Ther.* 2021;43(9):1573–1589. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.07.016>.
33. Obońska K, Kasprzak M, Tymosiak K, Fabiszak T, Krintus M, Kubica J. Low dose of ROSuvastatin in combination with EZetimibe effectively and permanently reduce low density lipoprotein cholesterol concentration independently of timing of administration (ROSEZE): A randomized, crossover study - preliminary results. *Cardiol J.* 2021;28(1):58–66. Available at: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC8105047&blobtype=pdf>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Ежов

Написание текста – Т.Е. Колмакова, И.А. Алексеева, Н.А. Тмоян, М.В. Ежов

Обзор литературы – Т.Е. Колмакова, И.А. Алексеева

Анализ материала – Т.Е. Колмакова, И.А. Алексеева, Н.А. Тмоян, М.В. Ежов

Редактирование – И.А. Алексеева, М.В. Ежов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Ежов

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Marat V. Ezhov

Text development – Tatyana E. Kolmakova, Irina A. Alekseeva, Narek A. Tmoyan, Marat V. Ezhov

Literature review – Tatyana E. Kolmakova, Irina A. Alekseeva

Material analysis – Tatyana E. Kolmakova, Irina A. Alekseeva, Narek A. Tmoyan, Marat V. Ezhov

Editing – Irina A. Alekseeva, Marat V. Ezhov

Approval of the final version of the article – Marat V. Ezhov

#### Информация об авторах:

**Колмакова Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; kolmakova70@mail.ru

**Алексеева Ирина Александровна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; iralex66@mail.ru

**Тмоян Нареk Арамаисович**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; ntmoyan@gmail.com

**Ежов Марат Владиславович**, д.м.н., главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; marat\_ezhov@mail.ru

#### Information about the authors:

**Tatyana E. Kolmakova**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; kolmakova70@mail.ru

**Irina A. Alekseeva**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; iralex66@mail.ru

**Narek A. Tmoyan**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; ntmoyan@gmail.com

**Marat V. Ezhov**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Acting Head of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; marat\_ezhov@mail.ru