

# Комбинированная гиполипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 г.: место эзетимиба

В.С. Гуревич<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

<sup>✉</sup>vktrgurevich@gmail.com**Аннотация**

В статье приводятся сведения о месте эзетимиба в последней редакции совместных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 2019 г., посвященных коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения клинических осложнений атеросклероза. Материал рекомендаций обсуждается с позиций современных представлений об эффективности и безопасности ингибитора кишечной абсорбции холестерина – эзетимиба, который в настоящее время широко используется в комбинированной гиполипидемической терапии. Детализируются особенности применения эзетимиба в комбинации со статинами для достижения целевых уровней липидов и снижения частоты побочных эффектов препаратов 1-го ряда. Сопоставляются новые подходы в стратификации сердечно-сосудистого риска в европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий. Обсуждаются возможности комбинированной гиполипидемической терапии для достижения новых целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** дислипидемия, клинические рекомендации, целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, комбинированная гиполипидемическая терапия, эзетимиб, Отрио.

**Для цитирования:** Гуревич В.С. Комбинированная гиполипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 г.: место эзетимиба. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 95–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190728

## Review

## Combined lipid-lowering therapy in European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2019 guidelines: place of ezetimibe

Victor S. Gurevich<sup>✉</sup>

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

Sokolov Clinical Hospital №122, Saint Petersburg, Russia

<sup>✉</sup>vktrgurevich@gmail.com**Abstract**

The article provides information about the place of ezetimibe in the latest edition of the joint recommendations of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society of 2019, dedicated to the correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat clinical complications of atherosclerosis. The material of the recommendations is discussed from the point of current conception of the effectiveness and safety of the inhibitor of intestinal absorption of cholesterol – ezetimibe, which is widely used in combined lipid-lowering therapy. The features of the use of ezetimibe in combination with statins to achieve target lipid levels and reduce the frequency of side effects of first-line drugs are detailed. New approaches to stratification of cardiovascular risk in European and Russian recommendations for the diagnosis and treatment of atherogenic dyslipidemia are compared. The possibilities of combined lipid-lowering therapy to achieve new target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with high and very high cardiovascular risk are discussed.

**Key words:** dyslipidemia, clinical recommendations, target levels of low density lipoprotein cholesterol, combined lipid-lowering therapy, ezetimibe, Otrio.

**For citation:** Gurevich VS. Combined lipid-lowering therapy in European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2019 guidelines: place of ezetimibe. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 95–100. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190728

**Введение**

Новые рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC)/Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) 2019 г. по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий были опубликованы менее чем через 3 года после выхода в свет их предыдущего издания. По утверждению авторской группы это вызвано, во-первых, рядом новых существенных доказательств того, что проникновение в сосудистую стенку липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и других обогащенных холестерином (ХС) ЛП, содержащих белок аполипопротеин В, является ключевым инициирующим фактором атерогенеза, а, во-вторых, результатами нескольких недавних плацебо-контролируемых клинических исследований, которые показали, что добавление либо эзетимиба, либо анти-пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (ПКСК9) моноклональных антител к

терапии статинами обеспечивает дальнейшее снижение риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), которое напрямую и положительно коррелирует с абсолютным снижением уровня ХС ЛНП. Кроме того, эти клинические исследования четко указали на то, что чем ниже достигнутые значения ХС ЛНП, тем больше можно снизить риск будущих сердечно-сосудистых событий (ССС). Доказана клиническая безопасность достигнутых низких значений ХС ЛНП, хотя признается необходимость более длительного наблюдения [1]. По мнению авторской группы, больше не существует использованного ранее понятия «гипотеза ЛНП», но установлены факты причинной связи ЛНП с развитием ССС, обусловленных атеросклерозом. На основании этих выводов авторы пересмотрели стратификацию риска ССЗ и предложили новые целевые значения ХС ЛНП, которые особенно актуальны для пациентов с высоким и очень высоким риском [1]. Как и

следовало ожидать, значительное место в фармакотерапии дислипидемий статинами продолжают занимать их комбинации с другими гиполипидемическими препаратами, среди которых ведущее место по-прежнему занимает эзетимиб. Достаточно заметить, что на 78 страницах новых рекомендаций эзетимиб упоминается 124 раза, что практически не уступает частоте упоминаний нового класса препаратов – ингибиторов ПКСК9 (133 раза). В связи с изложенным целью настоящей статьи является обсуждение ряда ключевых положений рекомендаций ESC/EAS 2019 г., из которых наиболее важными являются следующие:

1. В какой степени сохранилось или изменилось место эзетимиба как важного составляющего фактора эффективной гиполипидемической терапии в связи с новыми целевыми значениями ХС ЛНП.
2. Какое место занимает эзетимиб в терапии пациентов после острых сосудистых событий и, что особенно актуально, при сопутствующих заболеваниях, способствующих быстрому прогрессированию атеросклероза.
3. Каким образом применение эзетимиба оптимизирует эффективность и безопасность длительной гиполипидемической терапии.

Кроме того, невозможно не сопоставлять предложения европейских рекомендаций с используемыми в настоящее время в нашей стране рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза 2017 г. по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий VI пересмотра [2].

### Стратификация риска в рекомендациях ESC/EAS 2019 г.

Ключевым этапом для старта гиполипидемической терапии в новых рекомендациях остается стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР). Главными положениями данного раздела рекомендаций являются нижеследующие.

Таблица SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) по-прежнему считается ведущим инструментом для определения индивидуального риска. Авторы подчеркивают, что Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике используют систему SCORE, потому что она основана на данных репрезентативной европейской выборки и потому что ее относительно просто перекалибровывать для отдельных стран. Именно поэтому рекомендуется использовать две версии таблицы SCORE: созданные для стран с низким и высоким ССР. Подчеркнем, что в таблицу SCORE для стран с низким риском входят, по данным авторов, Австрия, Бельгия, Кипр, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Исландия, Ирландия, Израиль, Италия, Люксембург, Нидерланды, Норвегия, Мальта, Португалия, Словения, Испания, Швеция, Швейцария и Великобритания, а в таблицу для регионов высокого риска – Албания, Армения, Босния и Герцеговина, Хорватия, Чехия, Эстония, Венгрия, Латвия, Литва, Черногория, Польша, Румыния, Сербия и Словакия. Вместе с тем указывается, что для стран с сердечно-сосудистой смертностью более 350 на 100 тыс. населения использование таблицы SCORE даже высокого риска может приводить к его недооценке. К таким странам, кроме России, относятся Азербайджан, Беларусь, Болгария, Грузия, Казахстан, Северная Македония, Республика Молдова и Украина. Графики SCORE могут помочь в оценке и управлении рисками, но должны быть интерпретированы в первую очередь на основании знаний и опыта клинициста. Кроме того, в ряде случаев следует использовать оценку предгестовой вероятности ССЗ у пациента (для этого будет полезно ознакомиться с Европейскими рекомендациями 2019 г. по хроническим коронарным синдромам) [3]. Расчетный ССР будет завышен в странах со снижающейся смертностью от ССЗ, и, напротив, недооценен в странах, в которых растет смертность. Соответствующие расчеты легко произвести путем повторной калибровки онлайн

([http://www.heartscore.org/en\\_GB/](http://www.heartscore.org/en_GB/)). В целом оценки общего ССР у женщин ниже, чем у мужчин. Однако следует иметь в виду, что женский ССР является отсроченным: риск 60-летней женщины сравним с риском 50-летнего мужчины. В конечном итоге женщин от ССЗ умирает больше, чем мужчин. Относительные риски могут быть неожиданно высокими у молодых людей, даже если абсолютный уровень риска низкий. Это также может быть причиной для перерасчета риска с помощью дополнительных инструментов, доступных онлайн. Система SCORE ориентирована преимущественно на оценку фатального риска по данным общего ХС, артериального давления, курения, возраста и пола. Вместе с тем в рекомендациях указывается на возможность оценить в процентах и общий ССР с помощью повышающих коэффициентов. Так, у мужчин вероятность возникновения сосудистых событий, включая фатальные и нефатальные, может быть рассчитана с помощью коэффициента «3», т.е. общий ССР у мужчин равен фатальному риску, умноженному на 3. У женщин повышающий коэффициент выше, а у пожилых людей – ниже. Определения категорий риска в новых рекомендациях подверглись наиболее серьезным изменениям. Особенно это касается категорий высокого и очень высокого ССР. В категории очень высокого риска уточнены основания для инструментальной верификации АССЗ с акцентом на неинвазивную визуализацию. Детализировано описание пациентов с сахарным диабетом (СД), которые попадают в данную группу риска, и, что особенно важно, впервые приведено описание атеросклеротических поражений сонных и других артерий, которое позволяет квалифицировать риск как очень высокий. Следует отметить, что аналогичные ссылки к визуализации каротидного атеросклероза уже существуют в Российских национальных рекомендациях 2017 г. Неинвазивные методы визуализации могут выявить и оценить степень и клинические последствия атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Особенно это касается визуализации кальцификации артериальной стенки с помощью неконтрастной мультисрезовой томографии, которая дает возможность выявить тяжесть атеросклеротического поражения и его ассоциацию с вероятностью сосудистого события. Оценка признаков атеросклероза в сонных и бедренных артериях с помощью ультразвукового сканирования сопоставима по информативности с мультисрезовой томографией (МСКТ), в то время как измерение толщины комплекса интима-медиа уступает описанным методам визуализации. В целом данные МСКТ и ультразвукового исследования (УЗИ) рекомендуются для лиц с низким или умеренным риском, у которых соответствующая цель ХС ЛНП не достигнута модификацией образа жизни и должна быть рассмотрена фармакологическая терапия. Дефиниция группы высокого риска также подверглась детализации, которая коснулась СД, артериальной гипертензии, хронических болезней почек (ХБП) и каротидного атеросклероза (табл. 1).

В новых рекомендациях подчеркивается, что оценка общего риска с использованием SCORE рекомендуется для взрослых без симптомов старше 40 лет без признаков ССЗ, СД, ХБП, семейной гиперхолестеринемии или с уровнем ХС ЛНП < 4,9 ммоль/л. Лиц с высоким и очень высоким риском следует идентифицировать по наличию документированных ССЗ, СД, ХБП от умеренной до тяжелой стадий заболевания, очень высокого уровня факторов индивидуального риска, семейной гиперхолестеринемии или высокого риска по SCORE. Для таких пациентов советы по коррекции всех факторов риска приобретают особую важность.

### Целевые значения липидных показателей для различных категорий риска

Новые сведения о зависимости риска ССЗ и смертности от уровня ХС ЛНП заставили авторов обсуждаемых рекомендаций существенно изменить целевые значения ли-

<b>Таблица 1. Определение категорий ССР в Европейских рекомендациях по дислипидемиям 2019 г.</b> Table 1. Cardiovascular risks classification in European guidelines on management of dyslipidemia 2019	
<b>Категория риска</b>	<b>Описание</b>
Очень высокий риск	При наличии любого из нижеуказанного: <ul style="list-style-type: none"> <li>• АССЗ, выявленное клинически или при визуализации</li> <li>• АССЗ, выявленное клинически, включает наличие в анамнезе ОКС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), стенокардия напряжения, коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование) и другие артериальные реваскуляризации, инсульт/транзиторная ишемическая атака и заболевания периферических артерий</li> <li>• АССЗ, однозначно подтвержденное визуализацией, включает проявления, которые обладают высокой прогностической значимостью, такие как выраженная бляшка по данным коронарной ангиографии или КТ (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозами более 50% в двух крупных эпикардиальных артериях) или УЗИ сонных артерий</li> <li>• СД с повреждением органов-мишеней или по крайней мере 3 большими факторами риска или раннее начало и длительный анамнез (более 20 лет) СД 1-го типа</li> <li>• Тяжелая ХБП (СКФ&lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• SCORE<sub>2</sub>≥10%</li> <li>• СГХС с АССЗ или наличием иного большого фактора риска</li> </ul>
Высокий риск	При наличии любого из нижеуказанного: Существенно высокий единичный фактор риска, ХС>8 ммоль/л, ХС ЛНП>4,9 ммоль/л, или артериальное давление 180/110 мм рт. ст. и более <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с СГХС без других факторов риска</li> <li>• Пациенты с СД без поражения органов-мишеней, с СД≥10 лет или дополнительными факторами риска</li> <li>• ХБП средней степени тяжести (СКФ 30–59 л/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• SCORE 5% и более и менее 10% 10-летнего риска ССС</li> </ul>
Умеренный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Молодые пациенты (СД 1-го типа – моложе 35 лет; СД 2-го типа – моложе 50 лет) с длительностью СД&lt;10 лет, без других факторов риска</li> <li>• SCORE 1% и более и менее 5% для 10-летнего риска смерти от ССЗ</li> </ul>
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE&lt;1% для 10-летнего риска смерти от ССЗ</li> </ul>
Примечание. ОКС – острый коронарный синдром, СГХС – семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.	

<b>Таблица 2. Рекомендации по целевым уровням ХС ЛНП в зависимости от категории ССР (ESC/EAS, 2019)</b> Table 2. Recommendations on low-density lipoprotein cholesterol target levels depending on cardiovascular risk (ESC/EAS, 2019)		
<b>Рекомендации</b>	<b>Класс</b>	<b>Уровень</b>
Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска рекомендуется снижение ХС ЛНП≥50% от исходного и достижение целевого уровня ХС ЛНП<1,4 ммоль/л	I	A
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС рекомендуется снижение ХС ЛНП≥50% от исходного и достижение целевого уровня ХС ЛНП<1,4 ммоль/л	I	C
Для первичной профилактики у пациентов с СГХС и очень высоким риском следует рассматривать снижение ХС ЛНП≥50% от исходного и достижение целевого уровня ХС ЛНП<1,4 ммоль/л	IIa	C
Для пациентов с АССЗ, у которых в течение 2 лет на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов развивается повторное сосудистое событие (необязательно того же типа, что и первичное событие), может быть рассмотрен целевой уровень ХС ЛНП<1,0 ммоль/л	IIb	B

<b>Таблица 3. Рекомендации ESC/EAS 2019 г.: алгоритм медикаментозного снижения уровня ХС ЛНП</b> Table 3. ESC/EAS 2019 guidelines: medicamentous low-density lipoprotein cholesterol level lowering algorithm		
<b>Рекомендации</b>	<b>Класс</b>	<b>Уровень</b>
Назначение высокоинтенсивной статинотерапии в максимальной переносимой дозе для достижения целевого уровня для определенного риска	I	A
Если цель не достигнута на максимально переносимой дозе статина, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
При вторичной профилактике у пациентов, не достигших целевого уровня на максимально переносимой дозе статина с эзетимибом, рекомендуется ингибитор ПКСК9	IIb	C
Для пациентов очень высокого риска с СГХС (с ССЗ на фоне атеросклероза или другим выраженным фактором риска), которые не достигли целевого уровня на максимальной переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором ПКСК9	I	A
Если статинотерапия не переносится в любой дозе (даже после замены статина), может быть рассмотрено назначение эзетимиба	I	C
Если статинотерапия не переносится в любой дозе (даже после замены статина), может быть рассмотрено добавление ингибитора ПКСК9 к эзетимибу	IIa	C
При первичной профилактике пациентов с очень высоким риском, но без СГХС, если не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, может быть добавлен ингибитор ПКСК9	IIb	C
Если цель не достигнута, может быть рассмотрено назначение статина в комбинации с секвестрантами желчных кислот	IIb	C

пидных показателей в зависимости от степени риска. Для описанных категорий целевые показатели ХС ЛНП приведены в табл. 2.

Пациентам очень высокого риска предлагается снизить уровень ХС ЛНП на 50% и ниже и достигнуть целевых значений ХС ЛНП<1,4 ммоль/л. Вместе с тем очевидно, что

определение показателей очень высокого ССР в рекомендациях 2019 г. достаточно широкое, что может приводить к чрезмерной гетерогенности всей группы. Несомненно, это стало основной причиной того, что в европейских рекомендациях выделена особая группа пациентов очень высокого риска, у которых в течение 2 лет на фоне терапии мак-

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с ОКС, не имеющим противопоказаний или установленной непереносимости в анамнезе, рекомендуется назначение высокой дозы статина или продолжить прием как можно раньше после события, в зависимости от базового уровня ХС ЛНП	I	A
Липидный профиль должен быть повторно определен через 4–6 нед после ОКС для оценки изменения уровня ХС ЛНП – снижение 50% и более от исходного уровня и ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). Необходимо оценить безопасность применения статина и, при необходимости, скорректировать дозу	IIa	C
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается после 4–6 нед на фоне максимально переносимой дозы статина, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается после 4–6 нед на фоне максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендуется назначить ингибитор ПКСК9	I	B
У пациентов с непереносимостью или противопоказанием к назначению статинов может быть назначен эзетимиб	IIa	C
У пациентов с ОКС и недостижением целевых значений ХС ЛНП, несмотря на максимально переносимую дозу статина и эзетимиба, необходимо назначить ингибитор ПКСК9	IIa	C

Исходный (до начала лечения) уровень ХС ЛНП	Общий ССР (SCORE, %)					
	ниже 1,4 ммоль/л	от 1,4 до 1,8 ммоль/л	от 1,8 до 2,6 ммоль/л	от 2,6 до 3,0 ммоль/л	от 3,0 до 4,9 ммоль/л	4,9 ммоль/л
Низкий риск <1	Образ жизни	Образ жизни	Образ жизни	Образ жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения
Средний риск, $\geq 1$ и <5	Образ жизни	Образ жизни	Образ жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения
Высокий риск $\geq 5$ и <10	Образ жизни	Образ жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения
Очень высокий риск (по уровню риска) $\geq 10$	Образ жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения
Очень высокий риск	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность добавления медикаментозного лечения при недостижении цели	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения	Изменение образа жизни и добавление медикаментозного лечения			

симально переносимыми дозами статинов развивается повторное сосудистое событие, причем необязательно того же типа, что и первичное событие. Собственно говоря, в данном случае имеет место выделение особой подгруппы пациентов очень высокого риска – сверхвысокого или экстремального риска, хотя это определение в европейских рекомендациях и не фигурирует. У таких пациентов предлагается рассмотреть возможность снижения уровня ХС ЛНП до значений, равных или ниже 1,0 ммоль/л. Заметим, что уже более года назад, т.е. значительно раньше выхода в свет европейских рекомендаций 2019 г., было опубликовано заключение российских экспертов, в котором в дополнение к Национальным рекомендациям по лечению атеро-

генных дислипидемий 2017 г. была предложена дефиниция экстремального ССР с желательным целевым уровнем ХС ЛНП 1,3 ммоль/л [4].

#### **Лекарственная терапия дислипидемий в рекомендациях ESC/EAS 2019 г.: место эзетимиба**

В силу изложенных обстоятельств, в особенности в связи с существенным изменением целевых значений ХС ЛНП, в рекомендациях ESC/EAS 2019 г. большое внимание уделяется комбинированию статинов как препаратов выбора при лечении пациентов высокого ССР с другими высокоэффективными гиполипидемическими средствами, в первую очередь с эзетимибом и ингибиторами ПКСК9.

В рамках темы настоящей статьи считаем необходимым сосредоточиться на основных положениях европейских рекомендаций, посвященных месту эзетимиба в коррекции атерогенных дислипидемий. Во всех основных разделах цитируемых рекомендаций определено место эзетимиба как одного из наиболее изученных препаратов, заметно увеличивающего при комбинированной терапии эффективность статинов для достижения целевых уровней ХС ЛНП во всех группах ССР. Мы уже останавливались на основных гипополипидемических и антиатерогенных свойствах эзетимиба в недавно опубликованном обзоре [5]. Рассмотрим главные из них. Так, центральным исследованием эффективности и безопасности эзетимиба стало исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [6]. Исследователи сообщили о статистически значимом снижении под действием эзетимиба частоты достижения всех запланированных первичных и вторичных конечных точек. Наибольшее относительное снижение наблюдалось в комбинированной конечной точке: смерти от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и срочной реваскуляризации коронарной артерии (18,9% случаев в группе симвастатина против 17,5% в группе эзетимиба/симвастатина;  $p=0,016$ ). Для первичной конечной точки число больных, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить одно событие, составляло 50 при измерении в течение среднего времени 7 лет [7]. Результаты IMPROVE-IT были представлены на заседании Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) в 2014 г. и стали основополагающими в разработке рекомендаций по лечению дислипидемий для профилактики ССЗ всех последующих лет в различных странах, включая и Российскую Федерацию.

В исследовании SHARP за 2,5 года у пациентов с гиперлипидемией и ХБП выявлено достоверное среднее снижение почти на 1,0 ммоль/л абсолютных значений ХС ЛНП у получавших комбинированную терапию статинов + эзетимиба, по сравнению с пациентами контрольной группы, находившимися на монотерапии статином. Это привело к дополнительному снижению ССР на 17%. На основе результатов этого исследования организация KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) внесла в свои рекомендации указание, что пациенты старше 50 лет с ХБП должны получать статины, а эзетимиб рекомендован в дополнение к статинам у пациентов с III–V стадиями ХБП [8]. Сходные выводы имеют место в европейских и в российских рекомендациях по дислипидемиям пересмотра 2017 г. [2, 9]. Изложенные аргументы вместе с рядом других использованы и в рекомендациях ESC/EAS 2019 г. Более того, как видно из схем европейских рекомендаций, предлагающих ключевые алгоритмы комбинированной гипополипидемической терапии, эзетимиб занимает в них постоянные позиции как при первичной, так и при вторичной профилактике ССЗ (табл. 3, 4).

Важным этапом в лечении дислипидемий, по мнению экспертов, является переход от коррекции образа жизни к медикаментозной терапии. Ведущим является не только правильный расчет индивидуального риска с использованием описанных алгоритмов, но и адекватная оценка клинической ситуации, где на первый план, и это неоднократно повторяется в рекомендациях, выходят знания и опыт врача. В то же время далеко не бесполезной является и предложенная экспертами формальная схема принятия решения о переходе на фармакотерапию (табл. 5).

## **Заключение**

### ***Место эзетимиба в Российских рекомендациях по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий***

Российскому экспертному сообществу еще только предстоит внести необходимые изменения в собственные рекомендации и соотнести мнение европейских экспертов с

реальной клинической практикой и теоретическими работами отечественных специалистов в области изучения атеросклероза и его клинических проявлений. Вместе с тем, как указывалось выше, принципиальных различий между мнением европейских и российских экспертов не существует. Российские клинические рекомендации также рассматривают применение эзетимиба для коррекции гиперлипидемии преимущественно в контексте комбинированной терапии со статинами и предполагают назначение комбинированной терапии эзетимибом и статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии статинами (класс Пб, уровень В) как в общей популяции пациентов, так и в субпопуляциях пациентов с ХБП, СД 1 и 2-го типа. В опубликованном недавно экспертном заключении «Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена» указывается на то, что комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет 2 синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС ЛНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов. Добавление эзетимиба к текущей терапии статинами позволяет увеличить эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня ХС ЛНП на 18–25%. Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом эквивалентна безопасности монотерапии статинами в сопоставимой дозе. Эта комбинация, как правило, переносится лучше, чем высокие дозы статинов, и имеет преимущества у больных, имеющих риск развития миопатии и статининдуцированного СД 2-го типа [10].

В последнее время внесена определенная ясность и в ситуацию со сравнительным соотношением показателя эффективности/стоимость при монотерапии статинами и при использовании комбинации статинов с эзетимибом, так как в России уже опубликованы позитивные данные исследования биоэквивалентности генерического эзетимиба – Отрио, таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) и Эзетрола, таблетки 10 мг («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия) [11].

Таким образом, во всех основных разделах рекомендаций ESC/EAS 2019 г. эзетимиб рассматривается как один из наиболее изученных препаратов, заметно увеличивающих эффективность статинов при комбинированной терапии для достижения целевых уровней ХС ЛНП во всех группах ССР.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declare that there is not conflict of interests.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Гуревич Виктор Савельевич – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО СПбГУ, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г. Соколова». E-mail: vkrgurevich@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-444X>

#### Литература/References

- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 00: 1–78.
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 3–22. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroz. Rossiiskie rekomendatsii, VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3: 3–22. (in Russian).]
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; 00: 1–71.
- Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А. и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. Фарматека. 2019; 26: 138–43. [Sergienko I.V., Shestakova M.V., Boitsov S.A. et al. Ekstremal'naiia kategorija riska v sisteme stratifikatsii serdechno-sosudistykh oslozhenii. Konsensus sojeta ekspertov. Farmateka. 2019; 26: 138–43 (in Russian).]
- Гуревич В.С. Место эзетимиба в оптимальной гиполипидемической терапии согласованные позиции и дискуссионные вопросы. *Рус. мед. журн. Мед. обозрение.* 2019; 6: 11–6. [Gurevich V.S. Mesto ezetimiba v optimal'noi gipolipidemicheskoi terapii soglasovannye pozitsii i diskussionnye voprosy. *Rus. med. zhurn. Med. obozrenie.* 2019; 6: 11–6 (in Russian).]
- Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826–32.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137: 1571–82.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181–92.
- Catapano A, Graham I, deBacker GD et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058.
- Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Галаявич А.С. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение совета экспертов. Кардиология. 2019; s5: 47–57. [Kobalava Zh.D., Gurevich V.S., Galayevich A.S. et al. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia preparata ezetimiba Otrio (AO "AKRIKHIN", Rossiia) u patsientov vysokogo i ochen' vysokogo serdechno-sosudistogo riska, ne dostigshikh tselevykh znachenii pokazatelei lipidnogo obmena. Zaklyuchenie sojeta ekspertov. *Kardiologiya.* 2019; s5: 47–57. (in Russian).]
- Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (1): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205 [Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. The study of bioequivalence of two ezetimib drugs after single oral administration in healthy volunteers. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (1): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019