

Возможности достижения целевых уровней липидов с помощью комбинированной терапии статинами и эзетимибом

И.И. Шапошник[✉], В.В. ГенкельФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
[✉]shaposhnik@yandex.ru

Аннотация

В статье рассматриваются вопросы достижения целевых значений липидов при использовании различных режимов гиполипидемической терапии. Применение комбинации низких/средних доз статинов и эзетимиба действует посредством комплементарных механизмов: снижение внутриклеточной концентрации холестерина с усилением захвата холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) гепатоцитами (статины) и снижение абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб). Это позволяет добиться снижения ХС ЛПНП на 45–65%. Кроме того, комбинированная терапия с использованием статина и эзетимиба является безопасной и экономически обоснованной. Комбинация статина и эзетимиба позволяет более эффективно достигать целевых значений липидов в сравнении с монотерапией статином. Так, среди пациентов, принимающих комбинированную терапию, достижение целевых значений ХС ЛПНП наблюдается более чем в 70% случаев. Добавление эзетимиба к статину ассоциируется с увеличением вероятности достижения целевых значений ХС ЛПНП в 2,5–3,2 раза. В соответствии с актуальными международными рекомендациями назначение эзетимиба возможно как в режиме монотерапии (при непереносимости статинов), так и в составе комбинированной терапии. В рамках комбинированной гиполипидемической терапии назначение эзетимиба рекомендуется в дополнение к статину (on top) в случае недостижения целевых значений липидов. Добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут к терапии статинами может быть рекомендовано у большинства больных высокого и очень высокого риска, если в течение 4–12 нед после начала терапии оптимальными стартовыми дозировками статинов не достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП. Воспроизведенный (генерический) препарат эзетимиба Отрио, таблетки 10 мг (АО «Акрихин», Россия) биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол® 10 мг («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия). Применение препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит сделать комбинированную терапию гиперхолестеринемией более доступной и увеличит частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (в том числе при семейной гиперхолестеринемии, хронической болезни почек и сахарном диабете 2-го типа).

Ключевые слова: эзетимиб, Отрио, статины, холестерин липопротеинов низкой плотности, комбинированная терапия.

Для цитирования: Шапошник И.И., Генкель В.В. Возможности достижения целевых уровней липидов с помощью комбинированной терапии статинами и эзетимибом. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 38–42. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190380

Review

Achieving target lipid levels with statin and ezetimibe combination therapy

Igor I. Shaposhnik[✉], Vadim V. GenkelSouth-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
[✉]shaposhnik@yandex.ru

Abstract

The article discusses the issues of achieving target lipid values when using different lipid-lowering therapy regimens. The use of a combination of low/medium doses of statins and ezetimibe acts through complementary mechanisms: a decrease in intracellular cholesterol concentration with increased capture of LDL-C by hepatocytes (statins) and a decrease in cholesterol absorption in the intestine (ezetimibe). This allows you to achieve a reduction in LDL cholesterol by 45–65%. In addition, combination therapy with statin and ezetimibe is safe and cost-effective. The combination of statin and ezetimibe makes it possible to more effectively achieve target lipid values in comparison with statin monotherapy. Thus, among patients taking a combination therapy, the achievement of target values of LDL cholesterol is observed in more than 70% of cases. The addition of ezetimibe to a statin is associated with an increase in the probability of reaching target LDL values 2.5–3.2 times. In accordance with current international recommendations, the prescription of ezetimibe is possible both in monotherapy mode (with statin intolerance) and as part of combination therapy. In the framework of combined lipid-lowering therapy, the administration of ezetimibe is recommended in addition to the statin (“on top”) in case of failure to achieve the target lipid values. Adding ezetimibe at a dose of 10 mg/day to statin therapy can be recommended in most patients at high and very high risk if target levels of LDL cholesterol are not achieved within 4–12 weeks after starting therapy. Generic product of ezetimibe – Otrio, tablets 10 mg (JSC “Akrihin”, Russia) is bioequivalent to the original drug Ezetrol® 10 mg (“Schering-plough Labo N.V.”, Belgium). Usage of Otrio in combination with different statins will make combination therapy of hypercholesterolemia more accessible and will increase the frequency of achievement of target levels of lipids in patients with high and very high CV risk (including familial hypercholesterolemia, CRD and diabetes).

Key words: ezetimibe, Otrio, statins, low-density lipoprotein cholesterol, combination therapy.

For citation: Shaposhnik I.I., Genkel V.V. Achieving target lipid levels with statin and ezetimibe combination therapy. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 38–42. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190380

Введение

Дислипидемия является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. По данным всероссийского исследования АЙСБЕРГ (Диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза), включавшего 18 489 амбулаторных пациентов, средний возраст которых составлял 60 лет, гиперхолестеринемия наблюдалась у 84% участников [1]. При этом в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) среди 20 360 пациентов в возрасте 25–64 лет,

не получавших терапию статинами, выраженная гиперхолестеринемия – общий холестерин (ОХС) $\geq 6,2$ ммоль/л и/или холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 4,2$ ммоль/л, встречалась более чем в 20% случаев [2]. Дислипидемия детерминирует не только высокую заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения в России, но и обуславливает значительные затраты национальной системы здравоохранения. Так, совокупный экономический ущерб от дислипидемии составляет не менее 1,29 трлн руб. в год, что эквивалентно 1,5% валового внутреннего продукта (по данным за 2016 г.) [3].

В РФ дислипидемия в большинстве случаев выявляется у пациентов высокого и очень высокого риска, что требует

Таблица 1. Целевые значения ОХС и ХС ЛПНП в национальных и европейских рекомендациях
 Table 1. Total cholesterol (TC) and low density lipoprotein (LDL) cholesterol target levels in national and European guidelines

Параметр	Умеренный и низкий риск		Высокий риск		Очень высокий риск	
	НОА	EAS	НОА	EAS	НОА	EAS
ОХС, ммоль/л	<5,0	н/д	<4,5	н/д	<4,0	н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л	<3,0	<3,0	<2,5	<2,6	<1,5	<1,8

Примечание: н/д – нет данных: целевые значения ОХС в рекомендациях EAS отсутствуют.
 Comment: n/a – no data available: TC target levels are not presented EAS guidelines.

незамедлительного назначения гиполипидемической терапии. При этом даже среди пациентов, получающих терапию статинами, достижение целевых значений липидов наблюдается в 12–32% случаев [1, 4]. Комбинированная гиполипидемическая терапия, в том числе с использованием статинов и эзетимиба, является одной из наиболее предпочтительных стратегий достижения целевых значений липидов в различных популяциях пациентов.

Эзетимиб: механизм действия и «плейотропные» эффекты

Механизм действия эзетимиба связан с локальным избирательным блокированием транспортного белка холестерина NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) в мицеллярном аппарате тонкого кишечника, что приводит к снижению абсорбции пищевого и билиарного холестерина (а также фитостеролов) приблизительно на 50%. Однако компенсаторное усиление синтеза холестерина посредством активации ГМГ-Ко-А-редуктазы является причиной умеренного снижения ХС ЛПНП в пределах 15–20%.

Помимо доказанного влияния на уровень ХС ЛПНП, эзетимиб обладает целым рядом других позитивных эффектов, что было продемонстрировано в клинических исследованиях:

- снижение объема висцерального жира и увеличение содержания циркулирующего адипонектина [5, 6];
- снижение инсулина плазмы и уровня инсулинорезистентности (НОМА-IR) [5, 7];
- комбинированная терапия эзетимибом и статином в низкоинтенсивном режиме дозирования в сравнении с монотерапией статином в интенсивном режиме дозирования ассоциируется с тенденцией к снижению глюкозы плазмы натощак [8];
- эзетимиб оказывает положительное влияние на ряд характеристик течения неалкогольной жировой болезни печени: снижение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, снижение выраженности стеатоза печени и баллонирования гепатоцитов [9].

Наличие плейотропных эффектов эзетимиба до настоящего времени является спорным вопросом [10]. Высоко вероятно, что положительные эффекты в отношении жирового и углеводного обменов непосредственно связаны с гиполипидемическим эффектом эзетимиба, что не отрицает наличие данных эффектов. Более того, клиническая эффективность эзетимиба в комбинации со статином выше в категории пациентов с сахарным диабетом (СД) по сравнению с пациентами без СД [11]. Это является особенно важным в связи с умеренным увеличением относительного риска (ОР) развития СД на фоне терапии статинами [12].

Достижение целевых уровней липидов – залог эффективной первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики

Концепция «лечения до достижения цели» (treat-to-target) является базовым принципом гиполипидемической терапии с целью снижения кардиоваскулярных рисков. Данный подход закреплен рекомендациями Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и де-факто признается

Американской ассоциацией сердца в рекомендациях 2018 г. [13, 14]. Существуют некоторые различия в целевых уровнях ХС ЛПНП, которые могут быть нивелированы в ближайшее время с публикацией новых рекомендаций EAS (табл. 1).

Степень снижения ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, напрямую зависит от степени снижения ХС ЛПНП от исходных значений и достижения соответствующих риску пациента целевых значений. Так по данным метаанализа 49 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включившего 312 175 пациентов, снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением ОР развития больших НССС на 23% (ОР 0,77, 95% доверительный интервал – ДИ 0,75–0,79; $p < 0,001$) [16].

Среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца достижение целевых значений ХС ЛПНП независимо ассоциируется со снижением риска НССС. По результатам когортного исследования M. Leibowitz и соавт., в которое были включены 31 619 пациентов, достижение уровня ХС ЛПНП 1,8–2,6 ммоль/л было связано со снижением ОР НССС на 11% (ОР 0,89, 95% ДИ 0,84–0,94; $p < 0,001$) в сравнении с пациентами, имевшими на фоне гиполипидемической терапии значения ХС ЛПНП >2,6 ммоль/л [17]. В ряде работ достижение целевых значений ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л после процедур реваскуляризации было связано со снижением ОР неблагоприятных кардиоваскулярных событий на 75% [18].

В международном РКИ эзетимиба IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), включившем 18 144 пациента, перенесших острый коронарный синдром, значения ХС ЛПНП в группе терапии эзетимибом и статином составляли в среднем 1,4 ммоль/л [19]. Достижение данных показателей на фоне комбинированной терапии статином и эзетимибом привело к снижению ОР смерти от кардиоваскулярных причин на 6,4% (ОР 0,936, 95% ДИ 0,89–0,99; $p = 0,016$). По результатам дополнительного анализа РКИ эволокумаба FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) отмечено статистически значимое снижение ОР неблагоприятных кардиоваскулярных событий при снижении ХС ЛПНП менее 1,3 (ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,96) ммоль/л и менее 0,5 (ОР 0,76, ДИ 95% 0,64–0,90) ммоль/л [20]. Отдельно следует отметить, что интенсивное снижение ХС ЛПНП вплоть до достижения целевых значений ассоциируется со значимым снижением ОР неблагоприятных событий также у пожилых пациентов старше 75 лет [21, 22].

Таким образом, на сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что гиполипидемическая терапия должна иметь своей целью достижение целевых значений липидов. Одного лишь факта назначения статинов или других гиполипидемических препаратов недостаточно для оптимального снижения кардиоваскулярных рисков.

Комбинированная терапия эзетимибом и статинами: физиологическая обоснованность, эффективность, безопасность и экономическая целесообразность

Обоснованность комбинированной гиполипидемической терапии с использованием статина и эзетимиба может быть продемонстрирована на различных уровнях.

Таблица 2. Снижение ХС ЛПНП на фоне монотерапии статинами и в комбинации с эзетимибом (%)
 Table 2. Decrease of LDL level on statin use in monotherapy and in combination with ezetimibe (%)

Схема терапии	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Симвастатин + эзетимиб	–	-46	-46	-56	–
Аторвастатин	–	-37	-42	-45	-54
Аторвастатин + эзетимиб	–	-53	-54	-56	-61
Розувастатин	–	-46	-52	-55	–
Розувастатин + эзетимиб	-56	-59	-63	-70	–

Физиологическая обоснованность. Как было сказано, прием эзетимиба с последующим снижением абсорбции холестерина в кишечнике приводит к компенсаторному усилению биосинтеза холестерина путем активации ГМГ-Ко-А-редуктазы. С другой стороны, прием статинов также связан с активацией компенсаторных механизмов, направленных на поддержание исходных уровней липидов. К таким механизмам относятся усиление абсорбции холестерина в кишечнике и активация пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9).

Применение комбинации низких или средних доз статинов и эзетимиба действует посредством комплементарных механизмов: снижение внутриклеточной концентрации холестерина с усилением захвата ХС ЛПНП гепатоцитами (статины) и снижение абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб). Эти механизмы действуют синергично («двойное ингибирование холестерина») и могут обеспечить такой же суммарный эффект, как от монотерапии статинами в высокой дозе – снижение уровня ХС ЛПНП на 45–65% от исходных значений [23].

Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом. Комбинированная терапия с использованием статина и эзетимиба, как правило, хорошо переносится пациентами. В исследовании IMPROVE-IT в группе пациентов, получающих симвастатин и эзетимиб, не было выявлено статистически значимого увеличения нежелательных побочных явлений в сравнении с группой монотерапии симвастатином [19]. Профиль побочных эффектов комбинированной терапии существенно не отличался от профиля каждого из препаратов в отдельности. По данным метаанализа 18 РКИ, включавших 14 497 пациентов, среди пациентов, получающих статин и эзетимиб, частота развития мышечных симптомов, повышения креатинкиназы и трансаминаз, гастроинтестинальных симптомов значимо не отличалась от таковой в группе пациентов, получающих статин в режиме монотерапии [24]. Более поздние метаанализы подтверждают полученные ранее данные [25].

Экономическая эффективность. Данные об экономической эффективности комбинированной гипохлипидемической терапии с использованием эзетимиба получены в зарубежных исследованиях, что затрудняет экстраполяцию результатов на национальную систему здравоохранения. Тем не менее анализ зарубежных данных позволяет выявить тенденции, которые, вероятно, будут справедливы и для РФ. По данным исследования в США, использование эзетимиба в дополнение к статину является экономически эффективным в рамках вторичной профилактики, а также при первичной профилактике у пациентов с уровнем ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л или СД [26]. Другие исследования подтверждают данные выводы, отмечая при этом, что одну из ключевых ролей в обеспечении экономической эффективности комбинированной терапии играет цена эзетимиба [27]. Появление на рынке генерических препаратов, безусловно, позволит сделать комбинированную терапию более доступной для пациентов и менее затратной для системы здравоохранения.

Эффективность комбинированной терапии «статин + эзетимиб» в достижении целевых значений липидов.

Комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия позволяет достаточно эффективно снижать уровень ХС ЛПНП на 44–53%, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов (табл. 2) [28, 29].

Кроме того, использование эзетимиба в комбинации с максимальными дозами аторвастатина или розувастатина позволяет добиться снижения ХС ЛПНП на 60–70% от исходных значений, что представляет собой ценный инструмент в достижении целевых значений ХС ЛПНП среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Применение комбинированной терапии статином и эзетимибом способствует более эффективному достижению целевых значений липидов по сравнению с монотерапией статинами. В исследовании N. Wu и соавт. продемонстрировано, что в группе комбинированной терапии аторвастатином в дозе 20 мг и эзетимибом частота достижения целевых значений ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л была значимо выше в сравнении с группой монотерапии аторвастатином в дозе 40 мг – 79,2% против 50% ($p=0,016$) [30]. В крупном исследовании J. Foody и соавт. ($n=17\ 830$) показано, что в условиях реальной клинической практики наиболее эффективным подходом для достижения целевых значений ХС ЛПНП является добавление эзетимиба к статину (справедливо для симвастатина, аторвастатина и розувастатина), а не титрация дозы статина до максимально возможной [31]. По данным регрессионного анализа, добавление эзетимиба к статину ассоциировалось с увеличением вероятности достижения целевых значений ХС ЛПНП в 2,5–3,2 раза. Аналогичные данные были получены в анализе 17 РКИ, проведенном V. Ambegaonkar и соавт. [32]. Добавление эзетимиба к статину приводило к достижению целевых значений липидов в 75,9% случаев, в то время как удвоение дозы статина – в 44,3%.

Таким образом, добавление эзетимиба к статину является наиболее эффективной стратегией достижения целевых уровней липидов даже при использовании средних и высоких доз высокоэффективных статинов [33].

Эзетимиб в современных рекомендациях

В соответствии с актуальными международными рекомендациями назначение эзетимиба возможно как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Так, в соответствии с рекомендациями EAS 2016 г. и национальными рекомендациями 2017 г. монотерапия эзетимибом возможна в случае доказанной непереносимости статинов (класс рекомендаций – Па; уровень доказательности – С) [13, 14]. В рамках комбинированной гипохлипидемической терапии назначение эзетимиба рекомендуется в дополнение к статину (on top) в случае недостижения целевых значений липидов. В консенсусном документе EAS и Европейского общества кардиологов 2017 г. по использованию ингибиторов PCSK9 назначение эзетимиба также рекомендовано пациентам высокого риска, имеющим на фоне не максимально переносимой терапии статинами уровень ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л, и пациентам очень высокого риска, имеющим уровень ХС ЛПНП > 1,8 ммоль/л на фоне приема статина в максимально переносимой дозе [34].

Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологии 2018 г. предполагают

назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимой дозе статинов у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, не достигающими целевого уровня ХС ЛПНП (класс рекомендаций – IIb; уровень доказательности – В). Более того, согласно данным рекомендациям, комбинированная терапия средними дозами статинов и эзетимибом потенциально может снижать кардиоваскулярный риск сопоставимо с монотерапией высокими дозами статинов. Таким образом, оправдано добавление эзетимиба к терапии средними дозами статинов у пациентов, которым показана, но по каким-либо причинам невозможна высокодозовая терапия статинами при уровне ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л [15].

В обновленном консенсусном документе Американского колледжа кардиологии по нестатиновой гиполипидемической терапии 2017 г. приведен перечень ситуаций, в которых назначение эзетимиба в качестве дополнения к статину является наиболее оправданным [35]:

- необходимость дополнительного снижения ХС ЛПНП до целевых значений менее 25%;
- острый коронарный синдром в предшествующие 3 мес;
- возраст старше 75 лет;
- сердечная недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- курение;
- СД;
- инсульт в анамнезе;
- снижение скорости клубочковой фильтрации;
- заболевание периферических артерий;
- коронарное шунтирование в анамнезе.

Заключение

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия позволяет эффективно снижать уровень ХС ЛПНП на 44–53% и достигать индивидуальных целевых уровней ХС ЛПНП. Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом эквивалентна безопасности монотерапии статинами в сопоставимой дозе. Воспроизведенный (генерический) препарат эзетимиба Отрио, таблетки 10 мг (АО «Акрихин», Россия) биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол® 10 мг («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия). Применение препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит сделать комбинированную терапию гиперхолестеринемий более доступной и увеличит частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (в том числе при семейной гиперхолестеринемии, хронической болезни почек и СД 2-го типа) [23].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ежов М.В., Близиук С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование Айсберг – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 4 (29): 5–17.
[Ezhov M.V., Blizniuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. Rasprostranennost' giperkholesterinemii i primeneniia statinov v ambulatortnoi praktike v Rossiiskoi Federatsii. Issledovanie Aisberg – diagnostirovanie patsientov s giperkholesterinemiei v usloviakh ambulatortnoi praktiki na rannem etape s tsell'iu uluchsheniia serdechno-sosudistogo prognoza. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 4 (29): 5–17 (in Russian).]
2. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д. 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): 62–7.

- [Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D. et al. Raspredelenie pokazatelei lipidnogo spektra u muzhchin i zhenshchin trudospobnogo vozrasta v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia ESSE-RF za 2012–2014 gg. Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (4): 62–7 (in Russian).]
3. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (3): 393–401. [Kontsevaia A.V., Balanova Ju.A., Imaeva A.E. et al. Ekonomicheskii ushcherb ot giperkholesterinemii na populiatsionnom urovne v Rossiiskoi Federatsii. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2018; 14 (3): 393–401 (in Russian).]
 4. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol 2019. DOI: 10.1177/2047487318825350
 5. Takase H, Dohi Y, Okado T et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. Eur J Clin Invest 2012; 42 (12): 1287–94. DOI: 10.1111/eci.12000
 6. Koh KK, Oh PC, Sakuma I et al. Vascular and metabolic effects of ezetimibe combined with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Int J Cardiol 2015; 199: 126–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.07.016.
 7. Ohbu-Murayama K, Adachi H, Hirai Y et al. Ezetimibe combined with standard diet and exercise therapy improves insulin resistance and atherosclerotic markers in patients with metabolic syndrome. J Diabetes Investig 2015; 6 (3): 325–33. DOI: 10.1111/jdi.12298
 8. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine 2018; 60 (2): 229–39. DOI: 10.1007/s12020-018-1541-4
 9. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, Kobayashi Y et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatol Res 2017; 47 (13): 1417–28. DOI: 10.1111/hepr.12887
 10. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: do they really exist? Eur J Pharmacol 2010; 633 (1–3): 62–70. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.02.003
 11. Hong N, Lee YH, Tsujita K et al. Comparison of the Effects of Ezetimibe-Statin Combination Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with and without Diabetes: A Meta-Analysis. Endocrinol Metab (Seoul) 2018; 33 (2): 219–27. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.2.219
 12. Mach F, Ray KK, Wiklund O et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. Eur Heart J 2018; 39 (27): 2526–39. DOI:10.1093/eurheartj/ehy182
 13. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37 (39): 2999–58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
 14. Езов 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 (28): 5–22. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3 (28): 5–22 (in Russian).]
 15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Circulation 2018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
 16. Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016; 316 (12): 1289–197. DOI: 10.1001/jama.2016.13985
 17. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ et al. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Levels and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Taking Statin Treatment. JAMA Intern Med 2016; 176 (8): 1105–13. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2751
 18. Lee JH, Ko YG, Shin DH et al. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goal after endovascular treatment is associated with reduced cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Surg 2016; 63 (3): 756–63. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.09.059
 19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
 20. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390 (10106): 1962–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0
 21. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet 2019; 393 (10170): 407–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1
 22. Ray KK, Bach RG, Cannon CP et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. Eur Heart J 2006; 27 (19): 2310–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl180
 23. Сусков А.В., Кобалава Ж.Д., Гуревич В.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 показателя липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019; 59 (5S): 47–57. [Susekov A.V., Kobalava Zh.D., Gurevich V.S. et al. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia preparata ezetimiba Otrio (AO "AKRIKHIN", Rossiia) u patsientov vysokogo i ochen' vysokogo serdечно-сосудистого riska, ne dostigshikh tsel'evykh znachenii pokazatelei lipidnogo obmena. Zaklyuchenie Soveta ekspertov. Kardiologiya. 2019; 59 (5S): 47–57. (in Russian).]
 24. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. Am J Cardiol 2008; 101 (11): 1606–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.01.041
 25. Luo L, Yuan X, Huang W et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. Intern Med J 2015; 45 (5): 546–57. DOI: 10.1111/imj.12706
 26. Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. J Med Eco 2017; 20 (7): 723–31. DOI: 10.1080/13696998.2017.1320559
 27. Suh DC, Griggs SK, Henderson ER et al. Comparative effectiveness of lipid-lowering treatments to reduce cardiovascular disease. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2018; 18 (1): 51–69. DOI: 10.1080/14737167.2018.1407246
 28. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T 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: 673–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
 29. Gryskiewicz KA, Coleman CI, Gillespie EL et al. Cost-Effectiveness Analysis of Combination Statin/Ezetimibe Therapy for the Treatment of Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol. Hospital Pharmacy 2005; 40 (8): 687–92. DOI: 10.1177/001857870504000808
 30. Wu NQ, Guo YL, Zhu CG et al. Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers. Lipids Health Dis 2018; 17 (1): 265. DOI: 10.1186/s12944-018-0909-z
 31. Foody JM, Toth PP, Tomassini JE et al. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. Vasc Health Risk Manag 2013; 9: 719–27. DOI: 10.2147/VHRM.S49840
 32. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB et al. 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 (2): 829–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105
 33. Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA et al. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. Clin Res Cardiol 2019; 108 (5): 487–509. DOI: 10.1007/s00392-018-1379-z
 34. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2017; 38 (29): 2245–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw480
 35. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol 2017; 70 (14): 1785–822. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шапошник Игорь Иосифович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: shaposhnik@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Генкель Вадим Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: henkel-07@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Igor I. Shaposhnik – D. Sci. (Med.), Prof., South-Ural State Medical University. E-mail: shaposhnik@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>

Vadim V. Genkel – Cand. Sci. (Med.), South-Ural State Medical University. E-mail: henkel-07@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019