

МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (РОЗУВАСТАТИН/ЭЗЕТИМИБ) В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Э.М. Миррахимов

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
Кафедра факультетской терапии имени М.Е.Вольского – М.М. Миррахимова
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания ведущая причина смерти в мире. Причем смертность от них ежегодно увеличивается, и основная доля обусловлена атеросклеротической болезнью. Высокая распространенность болезней сердца в мире обусловлена наличием у пациентов ряда риск факторов. Помимо известных риск факторов, таких как повышенное артериальное давление, сахарный диабет, курение, гиподинамия, ожирение, важную роль в развитии заболеваний сердца играет и гиперлипидемия. Так лица с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности имеют в 2 раза выше риск развития атеросклеротической болезни, чем лица с нормальным его значением. Поэтому в качестве профилактических мероприятий в борьбе с данной патологией необходим контроль не только таких факторов, как избыточный вес, курение, алкоголь, гиподинамия, гипергликемия, повышенное давление, но и гиперхолестеринемии. В качестве препаратов, направленных на предотвращение развития атеросклеротической болезни и ее осложнений, статины являются наиболее изученными препаратами, применяемых при первичной и вторичной профилактике. Однако при применении статинов только примерно 1/3 пациентов достигает целевого уровня холестерина. Кроме того, иногда могут развиваться (хотя и очень редко) и побочные эффекты, включая миопатию и рабдомиолиз, новые случаи диабета. Для увеличения частоты достижения целевого уровня ЛПНП-ХС и уменьшения риска развития побочных эффектов, рекомендуется применение комбинации гиполипидемических препаратов с синергичным механизмом действия, причем назначения их в 1-й таблетке. Такой комбинацией является статин + эзетимиб, препарат, препятствующий обратному всасыванию холестерина в кишечнике. В качестве статина рекомендуется розувастатин, обладающий наибольшим гиполипидемическим действием. Комбинация розувастатин+эзетимиб показала преимущество перед монотерапией статином в плане снижения холестерина липопротеинов низкой плотности и уменьшения развития побочных эффектов.

Ключевые слова: атеросклеротическая болезнь, холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, гиперхолестеринемия, статин, эзетимиб.

АТЕРОСКЛЕРОЗДОН КЕЛИП ЧЫККАН ЖҮРӨК-КАН ТАМЫР ООРУЛАРЫН ДАРЫЛООДО АЙКАЛЫШКАН ЛИПИДДИ ТӨМӨНДӨТҮҮЧҮ ТЕРАПИЯНЫН (РОЗУВАСТАТИН/ЭЗЕТИМИБ) ОРДУ

Э.М. Миррахимов

И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
М.М. Миррахимов – М.Е. Вольский атындагы факультеттик терапия кафедрасы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Жүрөк-кан тамыр оорулары дүйнө жүзү боюнча өлүмдүн негизги себеби болуп саналат. Мындан тышкары, алардан өлүм жыл сайын көбөйүп, негизги үлүшү атеросклероздук оорусу менен шартталган. Бүткүл дүйнө жүзү боюнча атеросклероздук оорусу жогорку таралышы бейтаптарда бир катар коркунуч факторлорунун болушу менен шартталган.

Жогорку кан басымы, кант диабети, тамеки чегүү, физикалык кыймылсыздык, семирүү сыяктуу белгилүү факторлордон тышкары, гиперлипидемия атеросклероздук оорусу өнүгүшүндө маанилүү роль ойнойт. Ошентип, тыгыздыгы төмөн липопротеиндер холестеринин деңгээли жогору болгон адамдарда нормалдуу деңгээли бар адамдарга караганда атеросклероз оорусунун өнүгүү коркунучу 2 эсе жогору. Ошондуктан, атеросклероз оорусу менен күрөшүүдө алдын алуу чаралары катары, ашыкча салмак, тамеки чегүү, алкогольдук ичимдиктерди токтотуу, физикалык кыймылсыздык, гипергликемия, жогорку кан басымы, сыяктуу факторлор менен гана эмес, ошондой эле гиперхолестеринемияны контролдоо зарыл. Статиндер атеросклероз оорусу жана аны менен байланышкан атеросклероз оорусу өнүгүшүн алдын алууга багытталган дары катары, негизги жана экинчилик алдын алууда колдонулган эң көп изилденген дарылар болуп саналат. Бирок, статиндерди колдонуп жатканда, бейтаптардын болжол менен 1/3 холестерин максаттуу деңгээлге жетет. Мындан тышкары, кээде (өтө сейрек болсо да) терс таасирлери, анын ичинде миопатия жана рабдомиолиз, кант диабетинин жаңы учурлары пайда болушу мүмкүн. Холестерин максаттуу деңгээлине жетүү жыштыгын жогорулатуу жана терс таасирлердин пайда болуу коркунучун азайтуу үчүн синергетикалык аракет механизми бар липидди төмөндөтүүчү дарыларды айкалыштыруу жана аларды 1 таблетканын ичинде колдонуу сунушталат. Мындай айкалышы - ичегидеги холестеролду кайра сиңирүүгө тоскоол болгон статин + эзетимиб. Эң чоң гиполипидемиялык таасири бар Розувастатин, статин катары сунушталат. Розувастатин + эзетимибдин айкалышы статиндик монотерапияга караганда төмөн липопротеиндер холестеролунун төмөндөтүү жана терс таасирлердин өнүгүшүн азайтуу жагынан артыкчылыкты көрсөтүү.

Негизги сөздөр: атеросклероздук оорусу, холестерин, төмөн липопротеиндер холестеринин, гиперхолестеринемия, статин, эзетимиб.

THE ROLE OF COMBINED LIPID-LOWERING THERAPY (ROSUVASTATIN/EZETIMIBE) IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES CAUSED BY ATHEROSCLEROSIS

E.M. Mirrakhimov

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
Department of Faculty Therapy named after M.E. Volsky - M.M. Mirrakhimov
Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the world. Moreover, mortality from them increases annually, and the main portion is caused by atherosclerotic disease. The high prevalence of heart disease in the world is due to the presence of a number of risk factors in patients. In addition to well-known diseases such as high blood pressure, diabetes mellitus, smoking, physical inactivity, and obesity, hyperlipidemia also plays an important role in the development of atherosclerotic disease. Thus, people with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol have a 2-fold higher risk of developing atherosclerotic disease than people with normal levels. Therefore, as preventive measures in the fight against this disease, it is necessary to control not only such diseases as overweight, smoking, alcohol, physical inactivity, hyperglycemia, high blood pressure, but also hypercholesterolemia. As drugs aimed at preventing the development of atherosclerotic disease and related complications, statins are the most studied drugs used in primary and secondary prevention. However, when using statins, approximately 1/3 of patients reach the target cholesterol level. In addition, sometimes side effects may develop (although very rarely), including myopathy and rhabdomyolysis, new cases of diabetes. To increase the frequency of reaching the target level of cholesterol and reduce the risk of side effects, it is recommended to use a combination of lipid-lowering drugs with a synergistic mechanism of action, and prescribe them in the one tablet. Such a combination is statin + ezetimibe, a drug that prevents the reabsorption of cholesterol in the intestine. Rosuvastatin, which has the highest lipid-lowering

effect, is recommended as a statin. The combination of rosuvastatin+ezetimibe has shown an advantage over statin monotherapy in terms of lowering low-density lipoprotein cholesterol and reducing the development of side effects.

Key words: atherosclerotic disease, cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, hypercholesterolemia, statin, ezetimibe.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ведущая причина смерти в мире. Количество больных с ССЗ увеличилось с 271 млн. в 1990 году до 523 млн. в 2019 году [1].

Согласно оценкам ВОЗ около в 2019 году среди 56,5 млн. смертей – 32,8% (18,6 млн) были обусловлены ССЗ, 17,8% (10,1 млн) вследствие новообразований [2]. То есть каждый 3-й умерший погиб от ССЗ. Среди смертей от ССЗ около 85% вызвано атеросклеротическими ССЗ (АССЗ). АССЗ заболевания, характеризующиеся отложением в сосудах бляшек богатых липидами, что приводит к спектру клинических проявлений, включая коронарную болезнь сердца (КБС), инсульт, заболевание периферических сосудов. Так в 2019 году от ИБС умерло 9,1 млн. человек (16,2%), инсульта – 6,6 млн. (11,6%), 1,2 млн. смертей были обусловлены гипертоническим сердцем (2,0%) [3]. Большая часть умерших от ССЗ были лица моложе 70 лет [4]. Особенно высока смертность в странах низкого и среднего уровня доходов. Так в Кыргызстане ежегодно от болезней органов кровообращения умирают почти 19 тыс. человек, то есть около 50 человек в день.

Высокая распространенность ССЗ в мире обусловлена наличием у пациентов ряда риск факторов (РФ). Помимо известных РФ, таких как повышенное артериальное давление (АД), сахарный диабет (СД), курение, гиподинамия, ожирение, важную роль в развитии ССЗ играет и гиперлипидемия. Так лица с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) имеют в 2 раза выше риск развития АССЗ, чем лица с нормальным его значением.

Обзор. Глобальная нагрузка повышенного ЛПНП-ХС за последние 30 лет выросла, достигнув восьмого по значимости РФ среди причин смерти населения [2]. В 2019 году около 4,4 млн. смертей были связаны с повышенным уровнем ЛПНП-ХС.

Поэтому в качестве профилактических мероприятий в борьбе с АССЗ необходим контроль не только таких РФ, как избыточный вес, курение, алкоголь, гиподинамия, гипергликемия, повышенное АД, но и гиперхолестеринемии.

Изменение образа жизни (ИОЖ), улучшение пищевых привычек, широкое применение статинов (они стали доступнее из-за наличия дженериков), снизили частоту

гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в развитых странах. С другой стороны, дислипидемию все еще не так часто выявляют и соответственно не лечат в странах с низким уровнем дохода.

Статины. В качестве препаратов, направленных на предотвращение развития АССЗ и ССО, связанных с ними, статины являются наиболее изученными препаратами, применяемых при первичной (особенно у лиц высокого риска) и вторичной профилактике [5].

Статины ингибируют фермент HMG-CoA редуктазу, ключевое звено синтеза холестерина (ХС). Снижение образования ХС в печени повышает активность ЛПНП рецепторов в этом органе, что увеличивает захват ЛПНП и удаление этих частиц из кровотока и соответственно уменьшается уровень ХС в крови.

Клинически доказано, что статины обладают выраженным гиполипидемическим действием, а их раннее назначение, использование высоких доз и непрерывное применение стабилизирует бляшки, снижает летальность, морбидность, ССО.

Терапия этими препаратами в зависимости от их способности снижать уровни ЛПНП-ХС стратифицирована на низкую (<30%), умеренную (30<50%) или высокую интенсивность (≥50%) лечения, при этом использование статинов высокой интенсивности позволяет достичь более существенного снижения липидов и улучшения клинических исходов. Только 2 статина могут снижать ЛПНП-ХС на ≥50% - Аторвастатин – 40-80 мг/сутки и Розувастатин 20-40 мг/сутки.

Данные, подтверждающие эффективность использования высокоинтенсивной терапии статинами исходят из Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Data, сравнивающих высокоинтенсивную против менее интенсивной тактики лечения этой группой препаратов. Их метаанализ включал 5 исследований с общим числом 39 612 участников и длительностью наблюдения 5,1 лет [6]. По сравнению с менее интенсивным лечением, высокоинтенсивная терапия вызвала более значимое уменьшение основных ССО. На каждое снижение ЛПНП-ХС на 1 ммоль/л, риск развития инфаркта миокарда (ИМ), реваскуляризации и ишемического инсульта уменьшался на 23%. При этом не наблюдалось увеличения частоты рака, геморрагического инсульта или смерти от рака или не-сердечно-сосудистых причин [7].

В то же время, несмотря на эффективность высоких доз статинов в снижении уровня ЛПНП-ХС и ССО, значительная часть пациентов не получает такого лечения.

Так результаты исследования, проведенного в США (610 394 пациентов с АССЗ), показали, что только менее 25% получали высокоинтенсивную терапию статинами [8]. В Кыргызстане по результатам исследования Euroaspire V, всего лишь 16% пациентов получали высокоинтенсивное лечение статинами [9].

Так какая же причина недоиспользования высокоинтенсивной терапии статинами? Это могут быть беспокойство о возможных осложнениях при приеме статинов; инерция врачей в плане увеличения дозы; получение недостоверной информации из ненадежных источников; недостаточная коммуникация между врачом и пациентом о преимуществах высокоинтенсивной терапии статинами.

Барьеры в достижении целевого уровня ЛПНП-ХС. Одним из основных барьеров в достижении целевого уровня, может быть, опасение развития побочных эффектов в виде повышения печеночных ферментов, мышечных симптомов, которые могут привести к уменьшению принимаемой дозы или даже отмене препарата.

Действительно статины в целом хорошо переносятся, но иногда могут развиваться (хотя и очень редко) и побочные эффекты, включая миопатию и рабдомиолиз, новые случаи СД. Это иногда может встречаться при использовании максимальных доз статинов, что может способствовать отказу пациента от лечения. Так в исследовании STOMP (The Effect of Statins on Muscle Performance) показано, что в более старшей терции участников (≥ 55 лет), прием аторвастатина 80 мг/сутки вызывал снижение средней физической активности [10]. То есть высокая доза статина повлияла на мышечную систему, что проявилось уменьшением физической активности. Нетолерантность к статинам важная причина отсутствия приверженности к лечению. Метаанализ 176 исследований, включавшем 112 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 64 когортных, с участием 414 3517 пациентов, показал, что нетолерантность к статинам в РКИ составила 1-2%, а в обсервационных исследованиях – 9.1%, причем, чем выше была доза, тем чаще отмечалась нетолерантность к статинам [11].

Так в некоторых клинических исследованиях и метаанализах отмечено, что при использовании высоких доз статинов, чаще наблюдался риск нарушения гомеостаза

глюкозы, развития новых случаев СД и гипергликемии, чем при применении более низких доз [12-14].

Примечательно, что Азиатская популяция более восприимчива к такому влиянию [15].

Как статины увеличивают риск развития новых случаев СД до конца не выяснено [16]. Предполагается несколько вероятных механизмов. Возможное влияние на приток Ca^{++} в бета-клетки поджелудочной железы, нарушающее секрецию инсулина, либо воздействие на сигнальные пути инсулиновых рецепторов, изменяя экспрессию глюкозного транспортера 4 типа жировой ткани, печени и мышцами, увеличивая таким образом резистентность к инсулину.

Но даже при отсутствии побочных эффектов, применение максимальных доз статинов целевой уровень ЛПНП-ХС достигается только у 1/3 больных с АССЗ. В исследовании DA VINCI, включавшим 5888 пациентов с гиперхолестеринемией из 18 Европейских стран, только 33% достигли целевого уровня ЛПНП-ХС [17].

В Австралии среди 61407 обследованных пациентов и среди 44 млн жителей Америки только примерно 1/3 лиц высокого риска достигли целевого уровня ЛПНП-ХС [18,19].

В исследовании DYSIS (Dyslipidemia International Study) показало, что 48,2% больных на монотерапии статином не достигали рекомендуемого порогового значения [20]. В исследовании DYSIS-II, включавшим 3867 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и 6794 со стабильной КБС, что только 26% с ОКС и 31% со стабильной КБС достигали рекомендуемых показателей ЛПНП-ХС [21].

В Кыргызстане по данным исследования Euroaspire V целевой уровень ЛПНП-ХС был достигнут только у 20% пациентов, получавших статины [9].

Поэтому для достижения рекомендованного значения ЛПНП-ХС к статину необходимо добавить 2-й гиполипидемический препарат с синергичным действием, так как интенсификация статинотерапии часто не приводит к желаемому результату. Так на каждое удвоение дозы статина, ЛПНП-ХС дополнительно снижается лишь на 6-8%. То есть, если доза статина увеличена с 10 мг до 40 мг, это приведет к дополнительному снижению уровня ЛПНП-ХС только на 12-16%.

Эзетимиб. Здесь нужно отметить, что уровень циркулирующего ЛПНП-ХС является результатом сложного взаимодействия между эндогенным синтезом ХС, экзогенной абсорбцией ХС и клиренсом ХС (рис. 1).

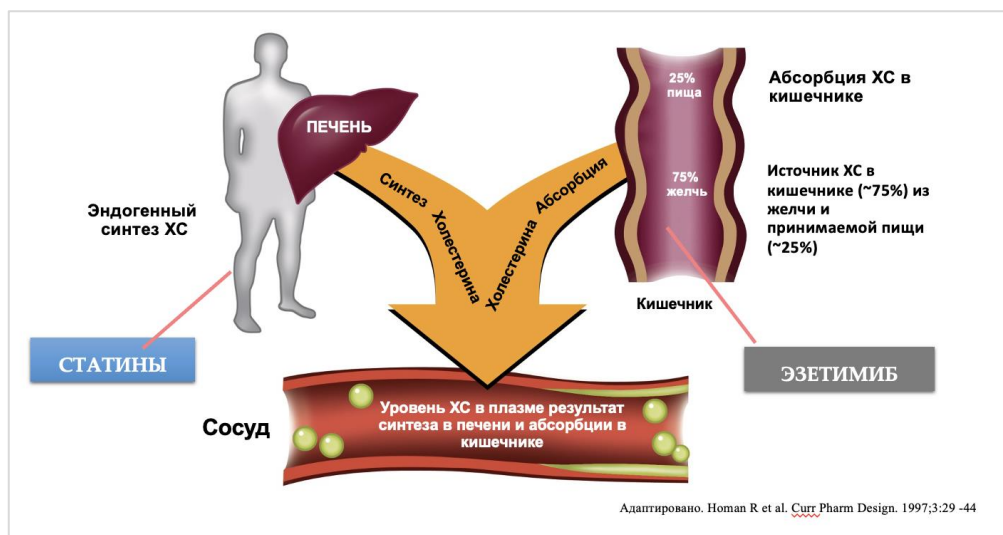


Рис. 1. Обоснование комбинированного применения статина и эзетимиба.

Поэтому подавление синтеза ХС в печени при назначении статинов приводит к повышенной абсорбции ХС в кишечнике и это может снизить гиполипидемическую эффективность статинов. С целью подавить всасывание ХС в кишечнике был создан препарат Эзетимиб.

Эзетимиб, гиполипидемическое средство, ингибирующее всасывание ХС в тонком кишечнике за счет прямого связывания с Niemann-Pick C1-like 1 белком. Он препятствует реабсорбции ХС, тем самым снижает уровень ЛПНП-ХС. Метаанализ 8 краткосрочных РКИ показал, что после 12 недель монотерапии Эзетимибом, ЛПНП-ХС снизился на 15-22%. Препарат хорошо переносился и был безопасен. Эзетимиб проявляет противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Так уровень С-реактивного белка (СРБ) снижается на 30%, независимо от степени уменьшения ХС. Фармакокинетика Эзетимиба не зависит от пола, расы, возраста, при этом нет необходимости изменения дозы при мягкой печеночной недостаточности или тяжелой почечной

недостаточности. Эзетимиб не влияет на абсорбцию жирных (СЖК) и желчных кислот, жирорастворимых витаминов и триглицеридов (ТГ). Эзетимиб обладает хорошим взаимодействием с другими препаратами.

Комбинированная терапия статинов + эзетимиб. Так как побочные эффекты, такие как гепатотоксичность, миопатия и повышение уровня глюкозы часто ассоциируются с высокими дозами статинов или использованием «мощных» статинов, комбинированная терапия меньшими дозами Статина + Эзетимиб позволяет достичь такого же и даже большего снижения ЛПНП-ХС, чем максимальные дозы монотерапии статином. Данные клинических исследований показывают, что фиксированная комбинация статина плюс эзетимиба имеет преимущества перед высокоинтенсивной монотерапией статином, что проявляется большим снижением ЛПНП-ХС (рис. 2), СС смерти/основных ССО, отмены или изменения схемы лечения и развития новых случаев СД [22-27].

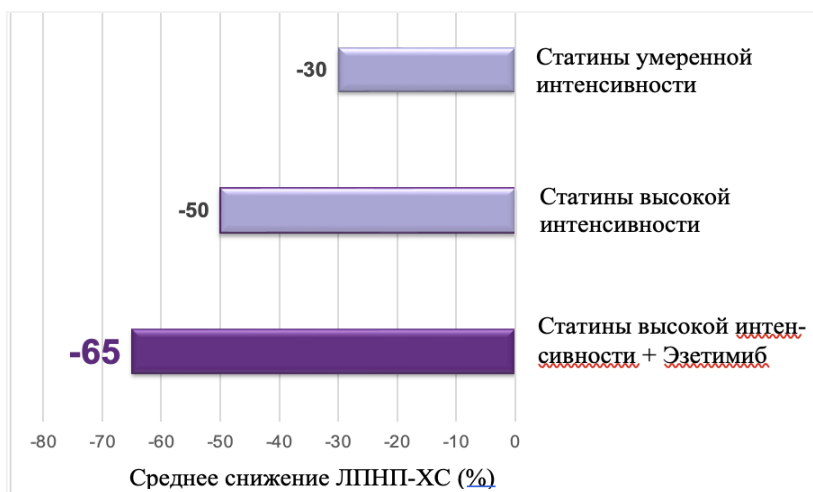


Рис. 2. Средняя разница изменений ЛПНП-ХС в % при применении различных препаратов и комбинации лекарственных средств.

Кроме того, комбинацию эзетимиба с умеренными дозами статина рекомендуют, когда не могут достичь целевого уровня ЛПНП-ХС при монотерапии статином в максимально переносимой дозе [27].

В исследовании IMPROVE-IT (Impaired Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), включавшем 18 144 пациентов добавление эзетимиба к статину умеренной интенсивности снизило СС смерть, повторное развитие ОКС, коронарную реваскуляризацию или инсульт в большей степени, чем монотерапия статином [28]. Метаанализ 7 исследований у больных с ОКС, перенесших чрескожное вмешательство показал что добавление эзетимиба к статину снизило ССО и смертность от всех причин [29].

Метаанализ 7 РКИ показал, что комбинированная терапия Статин + Эзетимиб не увеличивает риск миозита по сравнению с монотерапией статином или плацебо [30]. В другом метаанализе, включавшем 13 клинических исследований проанализированы данные 8592 пациентов с АССЗ, из которых 4525 (52,67%) получали комбинацию умеренной дозой статина и эзетимиба, а остальные 4067 пациентов (47,33%) принимали лечение статинами высокой интенсивности. Средняя длительность наблюдения в исследованиях составила от 4-х до 156 недель, а средний возраст пациентов составил от 55,2 лет до 71 года. Результаты показали, что комбинированная терапия статин+эзетимиб увеличивала степень снижения общего ХС (ОХС), ЛПНП-ХС, достижение целевого его уровня, а также, что примечательно уменьшала и уровень ТГ [31]. Стоит отметить, что комбинированная терапия статин+эзетимиб приводила к снижению ЛПНП-ХС на 5,05 мг/дл ниже рекомендуемого целевого уровня для большинства больных ССЗ. Этот метаанализ подчеркивает важность и эффективность комбинированной терапии умеренными дозами статинов плюс эзетимиб в улучшении липидных показателей, более высокой частотой достижения целевого уровня ЛПНП-ХС [32].

В обсервационных исследованиях (более 212 110 человек, перенесших ОКС), пациенты, принимавшие комбинацию Статин/Эзетимиб, реже госпитализировались по поводу повторных случаев ОКС, реваскуляризации миокарда, чем лица, находившиеся на монотерапии статином [33].

При систематическом обзоре 18 рандомизированных клинических исследований (РКИ) со сроком наблюдений 6-48 недель, включавшем 14 471 пациентов было показано, что комбинированная терапия Статин/Эзетимиб не увеличивала риск развития миалгии,

рабдомиолиза, повышения печеночных ферментов, креатининфосфокиназы, желудочно-кишечных осложнений или отмены препарата. Эффективность наблюдалась и у лиц старше 75 лет [34].

Метаанализ 27 слепых, плацебо-контролируемых исследований, включавших более 21000 пациентов, рандомизированных в группы лечения Статин/Эзетимиб или монотерапию статином и наблюдавшихся в среднем в течение 9 недель. В группе комбинированного лечения процент снижения ЛПНП-ХС был на 15,1% выше по сравнению с монотерапией статином, более значительно уменьшились и не-ЛПВП-ХС (13,5%), С-реактивный белок (примерно на 9,0%) [35].

Систематический обзор 9 РКИ (19461 пациентов) показал, что комбинация Статин/Эзетимиб снижала риск ССО по сравнению с монотерапией статином за счет уменьшения необходимости реваскуляризации миокарда, ИМ, инсульта [36].

Также по сравнению с монотерапией статином, комбинированное лечение вызывало большее снижение ЛПНП-ХС, уменьшение объема бляшки, общего объема атеромы и регрессию бляшки [37].

Обратное развитие бляшки включает в себя удаление липидов и некротического ядра бляшки, восстановление функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [38].

Еще одним преимуществом добавления Эзетимиба к статину, дополнительное снижение ЛПНП-ХС на 23-24% [28].

Изначально в качестве статина в сочетании с эзетимибом использовался симвастатин [39].

Применение симвастатина/эзетимиба показало позитивные результаты. Но симвастатин обладает лишь умеренной ЛПНП-снижающей активностью. Известно, что Статины различаются между собой по способности снижать уровень ЛПНП-ХС – например симвастатин 10 мг, правастатин 20 мг – 27%, Симвастатин 40 мг, Аторвастатин 20 мг – 40%, Аторвастатин 80 мг, Розувастатин 20 мг – 54% и максимальным снижением ЛПНП-ХС на 60% при дозе Розувастатин 40 мг. Поэтому возник вопрос, какая комбинация статина с эзетимибом лучше?

Розувастатин наиболее мощный из имеющихся статинов в плане уменьшения ЛПНП-ХС. Розувастатин повышает также ЛПВП-ХС на 6% и снижает ТГ на $\geq 15\%$. За счет гидрофильности Розувастатина риск рабдомиолиза и миопатии наблюдается реже.

Также он обладает продолжительным действием, поэтому его можно назначать 1 раз в сутки в любое удобное для приема время суток.

Розувастатин практически не метаболизируется под влиянием цитохром 450, поэтому только 10% применяемого препарата подвергается трансформации в печени. Этим объясняется низкая вероятность отрицательного взаимодействия Розувастатина с другими препаратами [40].

Как и Розувастатин, Эзетимиб не метаболизируется ферментом CYP и поэтому вероятность неблагоприятного сочетания с другими препаратами у него низкая. И соответственно частота развития побочных эффектов при комбинированном лечении Розувастатином/Эзетимибом невысокая.

Преимущество комбинации Розувастатин/Эзетимиб было показано в исследовании GRAVITY (Gauging the lipid effects of Rosuvastatin plus ezetimibe Versus simvastatin plus ezetimibe Therapy), где сравнивали терапию Розува/Эзе 20/10 мг против Симва/Эзе 40/10 мг и Симва/Эзе 80/10 мг. и Розува/Эзе 10/10 против Симва/Эзе 40/10 у 833 пациентов в США, Европе и Южной Америке с гиперхолестеринемией (ЛПНП-ХС в пределах 130 – 200 мг/дл) и КБС или 10-летним риском АССЗ $\geq 20\%$ [41].

Эффективность комбинации Розува/Эзе 10/10 мг эффективнее комбинации Симва/Эзе 40/10 мг. Снижение ЛПНП-ХС достигло 63,5% при применении Розува/Эзе 20/10 мг, Симва/Эзе 40/10 мг на 55,2% и Симва/Эзе 80/10 мг на 57,4%. Лучший контроль уровня ЛПНП-ХС был достигнут при применении Розува/Эзе (20/10 мг), чем Симва/Эзе (10/40 мг или 10/80 мг) и Розува/Эзе (10/10 мг) по сравнению Симва/Эзе (40/10 мг). Розува/Эзе 10/10 мг уменьшило ЛПНП-ХС на 59,7%, что достоверно больше, чем Симва/Эзе 40/10 мг. Кроме этого, снижение ОХС, ТГ и не-ЛПВП-ХС, увеличение ЛПВП-ХС было значительно более выраженным в группе комбинированного лечения, содержащего Розувастатин. Эффект комбинированного лечения не зависел от возраста, пола, расы, категории риска, сопутствующих заболеваний [41].

Кроме того, комбинация Розува/Эзе 5/10 мг превосходит, монотерапию Розувастатином 10 мг.; 10/10 мг более эффективна, чем Розувастатин 20 мг.

В исследовании 3780 пациентов с АССЗ и СД, проведенном в Южной Корее, сравнивались монотерапия розувастатином 20 мг/сутки и комбинированная терапия розувастатином 10 мг/сутки плюс Эзетимиб 10 мг/сутки [23-26]. В течение 3-х летнего наблюдения СС смерть, основные СС осложнения или нефатальный инсульт реже встречались в группе комбинированного лечения при более низком

уровне ЛПНП-ХС. Отмена или уменьшение дозы препарата чаще были в группе монотерапии высокими дозами статина. В группе комбинированного лечения наблюдалось и улучшения гомеостаза глюкозы, предполагающее, что эффект сочетанной терапии сказывается не только через снижение ЛПНП-ХС, но и улучшения инсулин-резистентности (ИР) [40,42].

В другом исследовании, сравнивалось лечение розувастатином 5 мг. с комбинированной терапией розувастатином/эзетимибом (5/10 мг) на липидный профиль, чувствительность к инсулину и сосудистое воспаление у больных с СД 2 типа и дислипидемией. Через 12 недель лечения в группе комбинированной терапии отмечалось более выраженное снижение ЛПНП-ХС, уменьшение ИР (НОМА-ИР) и маркера сосудистого воспаления (периоксиредоксин 4) по сравнению с группой монотерапии статином [43].

Комбинация розувастатина/эзетимиба 5/10 мг оказывала более выраженное снижение ЛПНП-ХС по сравнению с монотерапией розувастатином 20 мг [44].

В исследовании EXPLORER (The Examination of Potential Lipid-modifying Effects Of Rosuvastatin in Combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin Alone) сравнивали эффективность и безопасность Розувастатина 40 мг и комбинации Розува/Эзе (40/10 мг) у пациентов высокого риска. После 6 недель лечения значительно больший % пациентов, достигших целевого уровня ЛПНП-ХС был в комбинированной группе [45]. Исследование I-ROSETTE (The Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) сравнивались различные схемы гиполипидемической терапии Розува/Эзе (5/10 мг, 10/10 мг, 20/10 мг) и Розувастатин – 5, 10, 20 мг [46]. Через 8 недель лечения среднее снижение ЛПНП-ХС от исходного в группе комбинированного лечения составило 57% и 44% в группе монотерапии ($p < 0.05$). % снижения ОХС, ТГ, не-ЛПВП-ХС и апоВ было значительно больше в группе комбинированного лечения. Безопасность и толерантность к лечению была одинаковой при комбинированной и монотерапии были одинаково безопасны. Сходные данные были получены и в исследовании MRS-ROZE (The Multicenter Randomized Study of Rosuvastatin and Ezetimibe) получены сходные данные [47]. У больных после сосудистой хирургии комбинированное лечение Розува/Эзе приводило к меньшей частоте осложнений в течение 12 месяцев, чем монотерапия [48]. Розува/Эзе не только положительно влияет на липидный профиль, но и уменьшает «бремя» бляшек, площадь бляшки,

некротического ядра бляшки по сравнению с монотерапией.

Помимо синергичного снижения уровня ЛПНП-ХС, комбинация Розува/Эзе снижает уровень СРБ на 10% больше, чем монотерапия статином [39]. Комбинация Статин/Эзетимиб снижает высокочувствительный-СРБ на 9-10% больше, чем только статин [40]. Важно отметить роль комбинации Розува/Эзе при СД и метаболическом синдроме, при которых часто отмечается повышенная экспрессия гена NPC1L1. Также у них наблюдается повышенная абсорбция ХС в кишечнике. У пациентов СД 2 типа монотерапия Розувастатином 20 мг и комбинированная терапия Розува/Эзе 5/10 мг вызывала одинаковое снижение ЛПНП-ХС, не-ЛПВП-ХС, апоВ и апоВ/апоА соотношение. Следует отметить, что уровень ТГ и СЖК снизилось только в группе комбинированного лечения Розува/Эзе [49]. Повышенный уровень СЖК ассоциируется с ИР, атеросклерозом, общей и СС летальностью у пациентов с КБС и сердечной недостаточности у лиц >65 лет [50].

Отмечена вариабельность индивидуального ответа в ответ на различные статины и их дозы. Метаанализ данных 32258 человек получавших аторвастатин 10-80 мг, розувастатин 5-40 мг, симвастатин 10-80 мг показал что изменения ЛПНП-ХС в зависимости от статина и его дозы разнились в пределах 13-18%, а % субоптимального снижения ЛПНП-ХС колебался от 5 до 53%. Такой различный эффект на терапию статинами обусловлен сложным взаимодействием генетических и внешних факторов, что приводит к широкой вариабельности баланса между синтезом ХС и его абсорбцией. Сочетание Статина/Эзетимиба может снизить вариабельность ЛПНП-ХС – снижающей терапии статинов.

Но, несмотря на доступность комбинированного применения липид-снижающих препаратов, их использование в практике остается недостаточным для достижения целевых уровней липидов. Интенсификации лечения не проводится при недостижении целевых значений ЛПНП-ХС, не все нуждающиеся в комбинированной терапии получают ее. Связано это с определенными факторами, такими, как терапевтическая инерция, отсутствие или низкая приверженность к лечению [27].

Терапевтическая инерция, определяемая, как отсутствие изменений лечения, несмотря на недостижение целевых значений, достаточно широко распространена в мире.

Терапевтическая инерция коррелирует с неблагоприятным прогнозом – более частым развитием ишемических осложнений.

Приверженность к лечению и регулярность приема рекомендуемых доз также важные факторы улучшения прогноза.

Лучшая приверженность к лечению (доля дней, в течение которого применялись препараты >80%) ассоциировалась с более высокой частотой достижения целевого уровня в течение 3 и 6 месяцев.

У больных перенесших ИМ более года назад летальность составила 20,9% в группе плохой приверженности и только 5,3% при высокой приверженности к лечению.

Очень важным фактором улучшения прогноза является не только приверженность к лечению, но и интенсивность лечения. Так в когорте 29 797 пациентов, леченных Статином/Эзетимибом на каждое увеличение интенсивности лечения, умноженного на приверженность, снижало риск СС смерти, ИМ, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта, сердечной недостаточности, реваскуляризации на 10% [27].

Драйверы терапевтической инерции и плохой приверженности к лечению многофакторны. Количество таблеток, сложные схемы лечения отрицательно влияют на возможность и желание длительного применения лекарств больными и усиливать гипополипидемическую терапию врачами. У лиц высокого риска количество принимаемых таблеток важный фактор того, что врачи не желают интенсифицировать лечение.

Стратегия назначения нескольких препаратов в 1-й таблетке в большей степени, чем назначение их в свободной комбинации позволяет увеличить эффективность лечения в плане достижения целевого уровня ЛПНП-ХС и улучшения прогноза без необходимости увеличения количества таблеток и усложнения схемы приема препаратов [27].

Данные анализа, проведенные в Италии, провинции Ломбардия показывают лучшую приверженность к лечению при приеме фиксированной таблетки статин/эзетимиб (2 препарата в 1-й таблетке), чем при использовании статина и эзетимиба по отдельности [51]. (рис. 3)

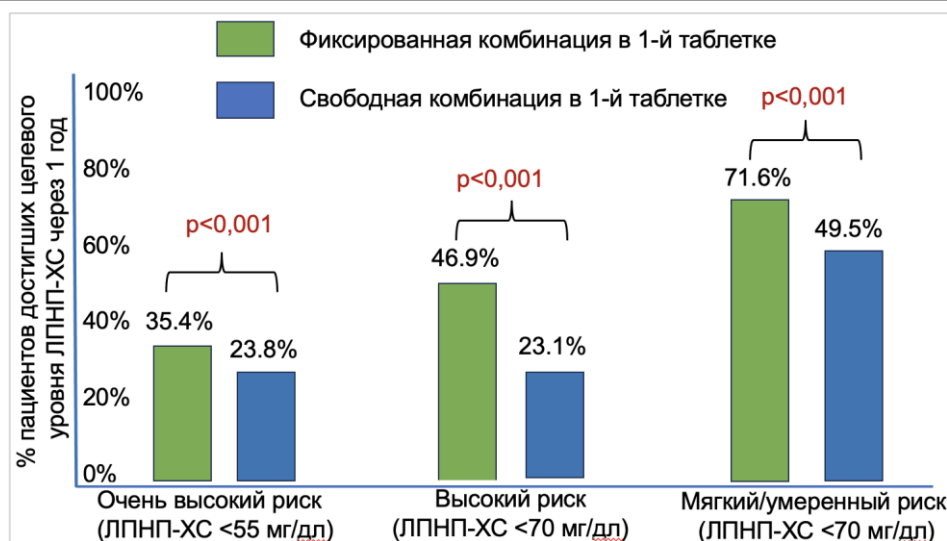


Рис. 3. % пациентов достигших целевого уровня ЛПНП-ХС через 1 год.

Реальный анализ данных жителей Италии (около 12%) показал, что переход со свободной комбинации статин + эзетимиб на

фиксированную комбинацию (ФК) увеличивал приверженность к гиполипидемической терапии [52-54] (рис.4).

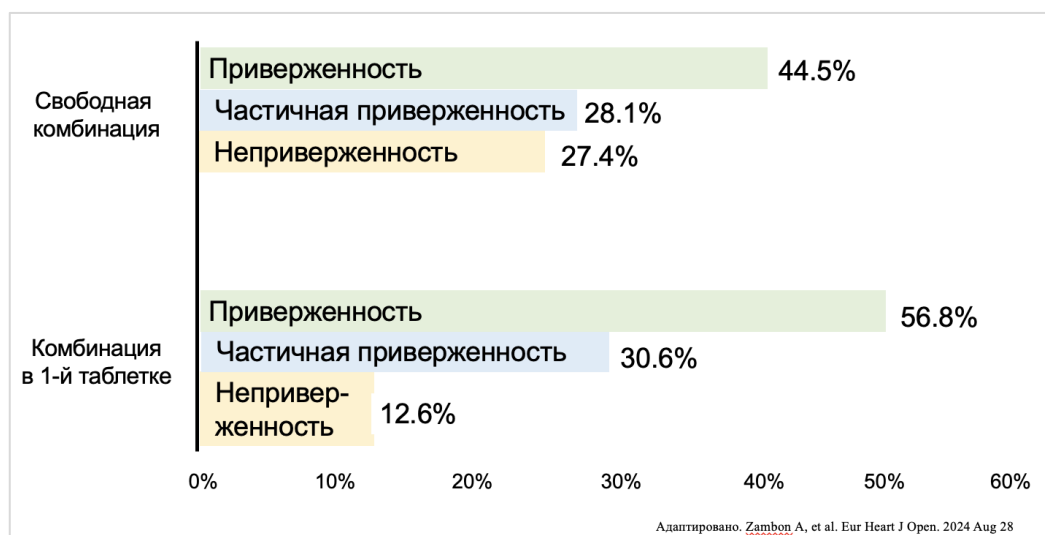


Рис. 4. % больных приверженных, частично приверженных и неприверженных к лечению в зависимости от применения свободной комбинации или комбинации в одной таблетке.

Данные сравнений по экономической эффективности свободной и ФК статин/эзетимиб недостаточны, но пациенты, принимающие ФК реже посещают врачей, проводят меньше дней в стационаре, снижается назначение дополнительно других препаратов, что скорее всего приведет к уменьшению экономических затрат [54]. Нужно отметить, что и приверженность к лечению при комбинации Розува/Эзе выше, чем Симва/Эзе.

Заключение. Назначая совместно гиполипидемические препараты с дополняющим механизмом действия, позволяет принимать препараты в меньших дозах и соответственно снижая риск развития побочных эффектов.

При оценке потенциальной эффективности комбинированного лечения необходимо учитывать следующие моменты – терапевтический эффект должен быть аддитивным к монотерапии; безопасность и толерантность к лечению не должна отличаться от монотерапии; препараты должны назначаться в одно время суток и комбинация лекарств должна применяться в 1-й таблетке.

В качестве комбинированной гиполипидемической терапии Европейским Обществом Кардиологов помимо статина+эзетимиб, рекомендуется сочетание статина с ингибитором PCSK9 [55]. В последнее время получены данные о возможном применении статина + бемпедоевой кислоты (БК)

или БК с эзетимибом [56]. Однако в Кыргызской Республике единственным зарегистрированным комбинированным препаратом является сочетание Розувастатина/Эзетимиба в дозировках 10/10 мг, 20/10 мг.

Комбинация Розувастатин/Эзетимиб прекрасный выбор для лечения гиперхолестеринемии, так как назначается 1 раз в сутки и оба лекарственных средства минимально взаимодействуют между собой и с другими препаратами.

Сочетание Розувастатин/Эзетимиб дает более выраженный ЛПНП-ХС снижающий эффект по сравнению с монотерапией статином.

Усиленный гиполипидемический эффект комбинации Розувастатин/Эзетимиб позволяет достичь целевого уровня ЛПНП-ХС у большого числа пациентов, чем при монотерапии статином, при отсутствии увеличения частоты развития

побочных эффектов. Еще одним преимуществом комбинированного применения Розувастатин/Эзетимиб в том, что у обоих препаратов длительный период действия, что позволяет назначать препарат 1 раз в день в любое время суток. Эти свойства увеличивают комплаентность лечения, обеспечивает более выраженное уменьшение ЛПНП-ХС и снижение летальности и сердечно-сосудистых осложнений. Это выгодно отличает комбинацию Розувастатин/Эзетимиб от сочетания Эзетимиба с более короткодействующими статинами, которые назначаются только в вечернее время, обладают менее выраженным гиполипидемическим эффектом по сравнению с Розувастатином и ассоциируются с большим количеством лекарственных взаимодействий, чем Розувастатин/Эзетимиб.

Литература

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2022; Accessed February 29, 2024. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Marcus ME, Manne-Goehler J, Theilmann M, Farzadfar F, Moghaddam SS, Keykhaei M, et al. Use of statins for the prevention of cardiovascular disease in 41 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data. *Lancet Glob Health.* 2022;10(3):e369–e379. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00551-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00551-9)
4. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
5. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Tobias Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid - Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23:477–495. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00594-5>
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
7. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, 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):1289–1297. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>
8. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, Eapen Z, Cziraky MJ, Nanna MG, et al. High-intensity statin use among patients with atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1802–1813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.048>
9. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135–46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>
10. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127:96–103. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>
11. Bytçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022. 43(34):3213–3223 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
12. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an

- analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012;380(9841):565-571.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8)
13. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(10):1131-49.
<https://doi.org/10.1002/pds.4020>
 14. Reith C, Preiss D, Blackwell L, Emberson J, Spata E, Davies K, et al. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(5):306-319.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00040](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00040)
 15. Kim YS, Han YE, Choi EA, You NY, Lee JW, You HS, et al. Statin use increased new-onset diabetes in hypercholesterolemic individuals: data from the Korean National Health Insurance Service-National Health Screening Cohort database (NHIS-HEALS). *Prim Care Diabetes*. 2020;14(3):246-253.
<https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.08.005>
 16. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: from clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4725.
<https://doi.org/10.3390/ijms21134725>
 17. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89.
<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
 18. Talic S, Marquina C, Zomer E, Ofori-Asenso R, Petrova M, Vargas-Torres S, et al. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in statin treated patients: Real-world evidence from Australia. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(7):101068.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101068>
 19. Klimchak AC, Patel MY, Iorga SR, Kulkarni N, Wong ND. Lipid treatment and goal attainment characteristics among persons with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States. *Am J Prev Cardiol*. 2020;1:100010.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100010>
 20. Gitt AK, Drexel H, Feely J, Ferrières J, Gonzalez-Juanatey JR, Thomsen KK, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2):221-30.
<https://doi.org/10.1177/1741826711400545>
 21. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*. 2017;266:158-166.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013>
 22. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, Rha SW, Hong SJ, Kwak CH, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther*. 2016;34(5):371-382.
<https://doi.org/10.1111/1755-5922.12213>
 23. 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. *The 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)
 24. Lee SJ, Cha JJ, Choi WG, Lee WS, Jeong JO, Choi S, et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy vs high-intensity statin monotherapy in patients at very high risk of atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analysis from the RACING randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(9):853-858.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2222>
 25. Lee YJ, Cho JY, You SC, Lee YH, Yun KH, Cho YH, et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. *Eur. Heart J*. 2022;44(11):972-983.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac709>
 26. Lee B, Hong SJ, Rha SW, Heo JH, Hur SH, Choi HH, et al. Moderate-intensity statin plus ezetimibe vs high-intensity statin according to baseline LDL-C in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a post-hoc analysis of the RACING randomized trial. *Atherosclerosis*. 2023;386:117373.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117373>
 27. Schiele F, Pérez de Isla L, Arca M, Vlachopoulos C. Is it Time for Single -Pill Combinations in Dyslipidemia? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(3):239-249.
<https://doi.org/10.1007/s40256-021-00498-2>
 28. 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):2387-97.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>

29. Deng CJ, Yan J, Zheng YY, Wu TT, Pan Y, Hou XG, et al. Effectiveness of lipid-lowering therapy on mortality and major adverse cardiovascular event outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2023;13(11):e070827.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070827>
30. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1606-1613.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.041>
31. Kelly FA, de Moraes FCA, Lôbo AOM, Siebel VM, Leite M, de Almeida AM, et al. Safety and Efficacy of Moderate-intensity statin plus ezetimibe versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2024 Aug 14:S1933-2874(24)00230-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.07.013>
32. Grant JK, Orringer CE. High-intensity statins vs. moderate-intensity statin-ezetimibe combination therapy: A patient centered approach. *J Clin Lipidol*. 2024 Jul 27:S1933-2874(24)00216-2.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.07.013>
33. Lin Wu FL, Wang J, Ho W, Chou CH, Wu YJ, Choo DW, et al. Effectiveness of a combination of ezetimibe and statins in patients with acute coronary syndrome and multiple comorbidities: a 6-year population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2017;233:43–51.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.006>
34. 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>
35. 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 Aug;223(2):251–261.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016>
36. Nusbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, Mählknecht P, Gartlehner G. Ezetimibe-statin combination therapy. Efficacy and safety as compared with statin monotherapy – a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(26):445–453.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0445>
37. Chilbert MR, VanDuyn D, Salah S, Clark CM, Ma Q. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:2177-2186.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S332352>
38. Francis AA, Pierce GN. An integrated approach for the mechanisms responsible for atherosclerotic plaque regression. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(3):77-86.
39. Dadzie SK, Tabowei G, Kaur M, Ahmed S, Thakur A, Khreis K, et al. A Comparison of Rosuvastatin Monotherapy and Rosuvastatin Plus Ezetimibe Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2024 *Cureus*. 2024. Jun 2;16(6):e61526.
<https://doi.org/10.7759/cureus.61526>
40. Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, Cicero AFG. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(5):531-539.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1714028>
41. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):86–93.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.022>
42. Moon JS, Park IR, Kim SS, Kim HS, Kim NH, Kim SG, et al. The efficacy and safety of moderate-intensity rosuvastatin with ezetimibe versus high-intensity rosuvastatin in high atherosclerotic cardiovascular disease risk patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, multicenter, open, parallel, phase 4 study. *Diabetes Metab J*. 2023;47(6):818-25.
<https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0171>
43. Han JH, Joung KH, Lee JC, Kim OS, Choung S, Kim JM, et al. Comparative efficacy of rosuvastatin monotherapy and rosuvastatin/ezetimibe combination therapy on insulin sensitivity and vascular inflammatory response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2024;48(1):112-121.
<https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0402>
44. Wan S, Ding Y, Ji X, Meng R. The safety and efficacy of Ezetimibe Plus Statins on ASVD and Related Diseases. *Aging Dis*. 2021;12(8):1857-1871. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0412>
45. 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>
46. 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>
47. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, Rha SW, Hong SJ, Kwak CH, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROSE (Multicenter randomized study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016;34(5):371–382.
<https://doi.org/10.1111/1755-5922.12213>
48. Kouvelos G, Arnaoutoglou E, Matsagkas M, Kostara C, Gartzonika C, Bairaktari ET, et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;18(1):5–12.
<https://doi.org/10.1177/1074248412445506>
49. Hwang YC, Jun JE, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Comparison of the Efficacy of Rosuvastatin Monotherapy 20 mg with Rosuvastatin 5 mg and Ezetimibe 10 mg Combination Therapy on Lipid Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2019;43(5):582–589.
<https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0124>
50. Djousse L, Benkeser D, Arnold A, Kizer JR, Ziemann SJ, Lemaitre RN, et al. Plasma free fatty acids and risk of heart failure: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail.* 2013;6(5):964–969.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000521>
51. Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancina G. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe. *Adv Ther.* 2021;38:5270–5285.
<https://doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7>
52. Perez de Isla L, Liberopoulos E, Dovizio M, Veronesi C, Degli Esposti L, Zambon A. Differential Adherence to Free and Single-Pill Combination of Rosuvastatin/Ezetimibe: Findings from a Real-World Analysis in Italy. *Adv Ther.* 2024;41(8):3407–3418.
<https://doi.org/10.1007/s12325-024-02916-8>
53. Zambon A, Liberopoulos E, Dovizio M, Veronesi C, Degli Esposti L, Pérez de Isla L. A real-world analysis of adherence, biochemical outcomes, and healthcare costs in patients treated with rosuvastatin/ezetimibe as single-pill combination vs. free combination in Italy. *Eur Heart J Open.* 2024;4(5):oeae074.
<https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae074>
54. Wilke T, Weisser B, Predel HG, Schmieder RE, Wassmann S, Gillessen A, et al. Effects of cardiovascular single pill combinations compared with identical multi-pill therapies on healthcare cost and utilization in Germany. *J Comp Eff Res.* 2022;11(6):411–422.
<https://doi.org/10.2217/cer-2021-0197>
55. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
56. Natale F, Molinari R, Franzese R, Mollo N, Cimmino G. Bempedoic Acid and Statins in Lipid-Lowering Strategy: Which Came First, the Egg or the Chicken? *Future Pharmacol.* 2023;3(2):392–406.
<https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3020024>

Сведения об авторе

Миррахимов Эркин Мирсаидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID: 0000-0003-2982-6108, Scopus ID: 57216202888, Web of Science: E-6900-2017, SPIN-код: 3646-6764, e-mail: erkmirr@gmail.com

Для цитирования

Миррахимов Э.М. Место комбинированной гиполипидемической терапии (розувастатин/эзетимиб) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом. *Евразийский журнал здравоохранения.* 2025;1:45–57.
<https://doi.org/10.54890/1694-8882-2025-1-45>