

Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность

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

Т.Е. Колмакова, ORCID 0000-0002-0316-2940, e-mail: kolmakova70@mail.ru

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

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-А

Резюме

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Гиперлипидемия и дислипидемия - ключевые моменты в их возникновении, прогрессировании и развитии осложнений заболеваний. Целью гипоплипидемической терапии является снижение холестерина липопротеидов низкой плотности. В повседневной клинической практике целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности зачастую не достигается, что особенно важно для пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Более того, в некоторых подгруппах пациентов присутствует атерогенная дислипидемия. При осуществлении интенсивной и длительной гипоплипидемической терапии становится актуальной проблема ее переносимости и приверженности пациентов проводимому лечению. Кроме того, применение препаратов с дополняющим и усиливающим действие статина эффектом помогает в достижении целевых показателей и улучшении отдаленного прогноза. Статины и эзетимиб являются эффективными и широко применяемыми препаратами для лечения дислипидемии. Клинические исследования показывают, что статины и эзетимиб могут безопасно сочетаться с целью усиления липидснижающей активности. В связи с этим комбинация в одной таблетке статина и нестатинового препарата может иметь дополнительные преимущества как для усиления гипоплипидемического эффекта, так и для большего удобства больного. Розувастатин в большей степени, чем другие статины снижает холестерин липопротеидов низкой плотности. В статье приводится обоснование возможности, эффективности, безопасности и удобства использования фиксированной комбинации в одной таблетке эзетимиба и розувастатина у пациентов с высоким и очень высоким риском и недостижимым целевым уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: дислипидемия, гипоплипидемические препараты, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эзетимиб, фиксированная комбинация лекарственных препаратов, целевой уровень липидов

Для цитирования: Алексеева И.А., Колмакова Т.Е., Ежов М.В. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. Медицинский совет. 2019;(16):

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fixeddose combination of rosuvastatin + ezetimibe: ease of use, safety and efficacy

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

Tatyana E. Kolmakova, ORCID 0000-0002-0316-2940, e-mail: kolmakova70@mail.ru

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

Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 121552, Russia, Moscow, 3-ya Cherepkovskaya Str., 15-A

Abstract

Keywords:

For citing: Alekseeva I.A., Kolmakova T.E., Ezhov M.B. Fixeddose combination of rosuvastatin + ezetimibe: ease of use, safety and efficacy.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина заболеваемости и смертности во всем мире [1]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире, 85% этих смертей произошло в результате инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [2].

Необходимо отметить, что пациентов с документированным ССЗ (в т. ч. с ИМ, инсультом), сахарным диабетом 2-го типа или 1-го типа с микроальбуминурией, наличием 2 и более факторов риска атеросклероза, семейной гиперлипидемией (ГЛП), хронической болезнью почек автоматически относят к высокому или очень высокому риску ССЗ, диктуя необходимость применения активных мер по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3–5]. Дислипидемия (ДЛП), в частности повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), – основной модифицируемый фактор риска, «краеугольный камень» в возникновении и прогрессировании ССЗ [6]. Основная цель гиполипидемической терапии (ГЛТ) – улучшение прогноза за счет снижения концентрации ХС ЛНП [7, 8].

ОСНОВНЫЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. РОЛЬ РОЗУВАСТАТИНА И ЭЗЕТИМИБА

С точки зрения доказательной медицины и согласно международным и российским рекомендациям по лечению ДЛП, основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, эффективных для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений, а также позволяющих затормозить прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы фермента гидрокси-метил-глутарил-КоэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины. Терапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 20–60%, а триглицеридов крови (ТГ) – на 10–15%, повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 5–15%. Также на фоне приема статинов отмечается достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина крови. Длительное применение (не менее 5 лет) статинов

уменьшает частоту летальных исходов ишемической болезни сердца (ИБС) и осложнений ССЗ на 25–40%, что также было показано в ряде международных исследований [3–5, 8–10]. В настоящее время на фармацевтическом рынке России группу статинов представляют шесть лекарственных препаратов: ловастатин, симва-статин, аторва-статин, флува-статин, розува-статин и пита-ва-статин, обладающих гиполипидемической эффективностью различной силы. Данные многочисленных крупных рандомизированных исследований и их метаанализ показали, что только высокоинтенсивная терапия статинами в наибольшей степени снижает ХС ЛНП, чем низко- и умеренно-интенсивные режимы (табл. 1), и именно высокоинтенсивная терапия показана пациентам с высоким и очень высоким риском развития ССО [11, 12]. На сегодняшний день подобная терапия возможна лишь при применении двух статинов – аторва-статина и розува-статина в дозировках 40–80 мг и 20–40 мг/сут соответственно; международные эксперты указывают на почти равную эффективность этих препаратов для коррекции ДЛП (табл. 1, 2) [3–5, 12]. Тем не менее, несмотря на использование максимально переносимых доз статинов, целевые уровни ХС ЛНП зачастую не достигаются. Так, исследователи EUROASPIRE IV (24 европейских стран) и EUROASPIRE V (27 европейских стран) показали, что большинство пациентов с ИБС не достигают рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП,

● **Таблица 1.** Статины в зависимости от степени снижения ХС ЛНП [16]

● **Table 1.** Statins depending on the degree of LDL-C lowering [16]

Доза, мг/сут	% снижения ХС ЛНП				
	5	10	20	40	80
флува-статин	-	-	21%	27%	33%
права-статин	-	20%	24%	29%	33%
симва-статин	-	27%	32%	37%	42%*
аторва-статин	-	37%	43%	49%	55%
розува-статин	38%	43%	48%	53%	*

* Назначение препарата не рекомендуется в связи с высоким риском развития миопатии.
Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.
20–30% – низкоинтенсивный режим
31–40% – умеренно интенсивный режим
свыше 40% – высокоинтенсивный режим

● **Таблица 2.** Определение интенсивности режима статино-терапии [4]

● **Table 2.** Determining the intensity of the statin therapy regimen [4]

Высокоинтенсивный	Умеренноинтенсивный	Низкоинтенсивный
Дневная доза, снижающая ХС ЛНП в среднем на $\geq 50\%$	Дневная доза, снижающая ХС ЛНП в среднем на 30–50%	Дневная доза, снижающая ХС ЛНП в среднем до 30%
Аторвастатин (40)–80 мг	Аторвастатин 10 (20) мг	Симвастатин 10 мг
Розувастатин 20 (40) мг	Розувастатин (5) 10 мг	Правастатин 10–20 мг
	Симвастатин 20–40 мг	Ловастатин 20 мг
	Правастатин 40 (80) мг	Флувастатин 20–40 мг
	Ловастатин 40 мг	Питавастатин 1 мг
	Флувастатин XL 80 мг	
	Флувастатин 40 мг – 2 р/сут	
	Питавастатин 2–4 мг	

т. е. у 70–80% подобных пациентов уровень ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) [13, 14]. Следуя рекомендациям ESC/EAS 2016 года по ведению ДЛП, при не достижении целевых уровней ХС ЛНП показано назначение комбинированной ГЛТ [3]. При комбинации препаратов рационально применение фиксированных дозировок двух препаратов с механизмами действия, дополняющими друг друга, совместное применение которых потенцирует гиполипидемическое действие каждого; дополнительным аргументом может быть уменьшение стоимости терапии для конкретного пациента, а также удобство приема, что увеличивает приверженность пациентов к лечению. В качестве препарата, добавляемого к статину, оправданно применение эзетимиба [15]. Поскольку розувастатин в большей степени, чем другие статины, снижает ХС ЛНП, у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО рационально использование фиксированных дозировок розувастатина и эзетимиба. Целью данного обзора является оценка клинической эффективности, безопасности и удобства применения фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом.

Розувастатин. Розувастатин в дозировках от 5 до 40 мг/сут снижает ХС ЛНП от 38 до 55%, обеспечивая среднее снижение показателя в большей степени в сравнении с эквивалентными дозами других статинов [3, 17, 18]. Биодоступность розувастатина при пероральном приеме составляет около 20% и сопоставима с таковой у аторвастатина, правастатина и флувастатина. Вместе с тем выраженный гиполипидемический эффект розувастатина связан с длительным периодом полувыведения – 19 ч. Еще одно принципиальное отличие розувастатина – способность повышать концентрацию ХС ЛВП путем активации синтеза апобелка А на 5–15% в зависимости от дозы [17, 18].

Ряд клинических исследований свидетельствует о более высокой гиполипидемической эффективности розувастатина по сравнению с другими препаратами данной группы, это убедительно показали более десяти контролируемых исследований, проведенных в рамках единой программы GALAXY [19, 20] и направленных на изучение эффективности розувастатина у пациентов с ДЛП и различной степенью сердечно-сосудистого риска.

Эзетимиб. Эзетимиб угнетает абсорбцию холестерина в кишечнике путем взаимодействия с белком NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1 protein), ответственным за его первичное всасывание в кишечнике, а также реабсорбцию из желчи в печени. Вследствие этого взаимодействия эзетимиб снижает уровень холестерина крови преимущественно путем ингибирования его абсорбции в кишечнике [21]. В течение десятилетий эзетимиб рассматривался как альтернатива терапии статинами при их непереносимости. Позднее эзетимиб был одобрен в качестве возможного дополнения к терапии статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП. Метаанализ 8 плацебо-контролируемых исследований показал, что по сравнению с плацебо монотерапия эзетимибом снижает уровень ХС ЛНП на 18,6% [22]. Ряд последующих исследований продемонстрировал синергизм и безопасность сочетания статина с эзетимибом [23–25]. Метаанализ этих исследований показал, что присоединение эзетимиба как препарата второй линии к статинам приводит к безопасному дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 23,4% [26].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование АСТЕ оценивало эффективность и безопасность фиксированной комбинации эзетимиба 10 мг с розувастатином 5 или 10 мг/сут в сравнении с удвоением дозы розувастатина от 5 до 10 мг/сут и от 10 до 20 мг/сут. Было включено 440 больных с ГЛП, умеренно высоким/высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), стабильно принимавших розувастатин без достижения целевых уровней ХС ЛНП, в соответствии с рекомендациями National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (т. е. <100 мг/дл (2,65 ммоль/л) и <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) соответственно) [6]. Результаты исследования показали, что добавление эзетимиба 10 мг/сут к стабильной терапии розувастатином 5 или 10 мг приводило к дополнительному снижению ХС ЛНП на 21%. Напротив, удвоение дозы розувастатина с 5 до 10 мг/сут или с 10 до 20 мг/сут приводило к дополнительному снижению только на 5,7% [27]. При этом эзетимиб 10 мг и розувастатин 5 мг в комбинации снижали ХС ЛНП сильнее, чем только розувастатин 10 мг/сут (различие 12,3%, $p < 0,001$), а эзетимиб 10 мг и розувастатин 10 мг вместе также снижали ХС ЛНП в большей степени, чем розувастатин 20 мг/сут (различие 17,5%, $p < 0,001$). Добавление эзетимиба к розувастатину, по сравнению с удвоением дозы последнего, значительно чаще приводило к достижению целевых

уровней ХС ЛНП – <70 или <100 мг/дл (59,4% против 30,9%, $p < 0,001$) и менее 70 мг/дл у всех пациентов (43,8% против 17,5%, $p < 0,001$); обеспечивало более значительное снижение общего холестерина, а также уровня ХС не-ЛВП и апоБелка В ($p < 0,001$). При этом частота побочных эффектов в группах была сопоставимой [27].

Исследование EXPLORER было посвящено оценке эффективности и безопасности монотерапии розувастатином 40 мг и сочетания розувастатина 40 мг с эзетимибом 10 мг в течение 6 недель у 469 пациентов с высоким риском ССО [28]. Применение комбинации розувастатина с эзетимибом приводило к более выраженному снижению ХС ЛНП по сравнению с монотерапией розувастатином (69,8% против 57,1%). Также в группе комбинированной терапии значительно чаще достигались целевые уровни ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III по сравнению с группой розувастатина: 94,0% против 79,1% у пациентов с высоким риском, 79,6% против 35,0% у пациентов с очень высоким риском ССО.

Корейское исследование, оценивающее фармакокинетические параметры и безопасность применения фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом у здоровых добровольцев показало ее хорошую переносимость [29].

Многоцентровое 8-недельное рандомизированное исследование III фазы MRS-ROZE (The Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZEtimibe) оценило безопасность и эффективность комбинации фиксированных доз эзетимиба 10 мг и розувастатина 5, 10 и 20 мг по сравнению с монотерапией розувастатином в соответствующих дозировках у пациентов с первичной гиперхолестеринемией [30]. В зависимости от дозы розувастатина комбинация препаратов приводила к большему снижению уровней ХС ЛНП (с 56% до 63%), общего ХС (с 37% до 43%) и ТГ крови (с 19% до 24%) соответственно.

В подобном по дизайну исследовании I-ROSETTE (Ildong ROSuvastatin & ezETimibe for hypercholesterolemia) пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1:1 в группы, принимавшие эзетимиб 10 мг/розува-статин 20 мг; эзетрол 10 мг/розува-статин 10 мг; эзетимиб 10 мг/розува-статин 5 мг; розувастатин 20 мг; розувастатин 10 мг; розувастатин 5 мг [31]. В ходе исследования было показано, что показатели липидного профиля были значительно лучше в группах пациентов, получавших фиксированные комбинации, по сравнению с монотерапией розувастатином. Так, уровень ХС ЛНП снижался во всех группах комбинированной терапии более чем на 50%, при этом безопасность и переносимость в группах были сопоставимы.

Исследование IMPROVE-IT с медианой наблюдения 6 лет продемонстрировало, что добавление эзетимиба к монотерапии симвастатином 40 мг/сут на 25% дополнительно снижало уровень ХС ЛНП и на 6% снижало относительный риск основных ССО по сравнению с терапией одним симвастатином 40 мг/сут у пациентов после ОКС

[32]. Ретроспективный анализ показал, что присоединение эзетимиба к терапии статином особенно эффективно в группах повышенного риска ССО, включая застойную сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, у пациентов с перенесенным инсультом, периферическим атеросклерозом, а также при снижении скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², возрасте пациентов старше 75 лет, курении, а также перенесших операцию коронарного шунтирования [33].

Эзетимиб одобрен как один из двух нестатиновых препаратов, который необходимо добавить к максимальной переносимой дозе статина при недостижении целевых уровней ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска. Кроме того, именно эзетимиб одобрен в качестве первого нестатинового препарата у пациентов, требующих >25% дополнительного снижения уровня ХС ЛНП, учитывая соотношение цена/эффективность, что особенно важно для обеспечения приверженности к длительной ГЛТ [34]. Применение комбинации эзетимиба и статина в меньшей дозировке оправданно для достижения оптимального уровня липидов у пациентов с возможными и имеющимися дозо-зависимыми побочными эффектами статинов, в том числе у пожилых пациентов. Продемонстрированная в исследовании IMPROVE-IT эффективность и безопасность комбинации эзетимиба с симвастатином позволяла не только снизить уровень ХС ЛНП, но и улучшала прогноз у пациентов очень высокого риска ССО. В связи с этим сочетание эзетимиба и наиболее мощного статина – розувастатина может обеспечить дополнительное снижение уровня ХС ЛНП у пациентов, а также улучшить отдаленный прогноз. Таким образом, применение фиксированной комбинации эзетимиба с розувастатином представляется удобной, эффективной и безопасной схемой гиполипидемической терапии, позволяющей не только оптимизировать уровень ХС ЛНП крови, нормализовать липидный профиль пациента, но и обеспечить его лучшую приверженность лечению и, весьма вероятно, улучшить прогноз у пациентов высокого и очень высокого риска ССО с ГЛП, вынужденных длительно принимать высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию.

В январе 2019 г. в России зарегистрирован первый препарат фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба Розулип® Плюс. Препарат Розулип® Плюс показан в дополнение к диете пациентам с первичной гиперхолестеринемией (за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии). Розулип® Плюс назначается в качестве заместительной терапии пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации.



Поступила / Received 15.07.2019
Отрецензирована / Review 01.08.2019
Принята в печать / Accepted 15.08.2019

1. Yach D., Hawkes C., Gould C.L., Hofman K.J. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291(21):2616-2622. doi: 10.1001/jama.291.21.2616.
2. WHO Newsletter on 17/May/2017. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017;95(5):313-388. Available at: <https://www.who.int/bulletin/volumes/95/5/en/>
3. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskinen M.-R., Tokgozoglu L., Verschuren W.M.M., Vlachopoulos Ch., Wood D.A., Zamorano J.L., Cooney M.-Th., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2016;37:2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., C. Noel Bairey Merz, Blum C.B., Eckel R.H., Goldberg A.C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D.M., McBride P., Schwartz J.S., Shero S.T., Smith S.C. Jr., Watson K., Wilson P.W.F. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1-S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галевич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерѣгин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр, Москва, 2017 год. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(3):5-22. Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/nao.pdf>. Ezhov M.V.1, Sergienko I.V.1, Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S., Balakhonova T.V.1, Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I.3, Galayevich A.S., Gornyakova N.B.1, Gurevich V.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Yeregin S.Ya., Zubareva M.Yu., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kozioleva N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Martynov A.I., Nebieridze D.V., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Chazova I.E., Shalnova S.A., Shaposhnik I.I., Kukharchuk V.V. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *Atherosclerosis i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(3):5-22. Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/nao.pdf>.
6. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., Brewer H.B. Jr, Clark L.T., Hunnigake D.B., Richard C. Pasternak , Sidney C. Smith Jr, Neil J. Stone. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-239. doi: 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E
7. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
8. Euroaspire II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22(7):554-572. doi: 10.1053/eurh.2001.2610.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalal N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
10. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
11. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., Mega J.L., Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):438-445. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.070
12. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence; 2014. NICE Clinical guideline 181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340243>.
13. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., De Backer G., Rydén L., Jennings C., Gyberg V., Amouyel P., Bruthans J., Castro Conde A., Cifková R., Deckers J.W., De Sutter J., Dilic M., Dolzhenko M., Erglis A., Fras Z., Gaita D., Gotcheva N., Goudevenos J., Heuschmann P., Laucevicius A., Lehto S., Lovic D., Miličić D., Moore D., Nicolaides E., Oganov R., Pajak A., Pogosova N., Reiner Z., Stagmo M., Störk S., Tokgozoglu L., Vulich D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J. Prev. Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636-648. doi: 10.1177/2047487315569401.
14. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., Mirrakhimov E., Reiner Z., Rydén L., Tokgozoglu L., Wood D., De Bacquer D. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
15. Pearson T.A., Laurora I., Chu H., Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):459-467. doi: 10.1001/archinte.160.4.459.
16. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1423.
17. Kapur N.K. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(2):161-175. doi: 10.1586/14779072.5.2.161.
18. Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:17-33. doi: 10.4137/CMC.S4324.
19. Schuster H., Fox J.C. Investigating cardiovascular risk reduction—the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin. Pharmacother*. 2004;5(5):1187-1200. doi: 10.1517/14656566.5.5.1187.
20. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert. Opin. Cardiovasc. Ther*. 2007;5(2):177-193. doi: 10.1586/14779072.5.2.177.
21. Huff M.W., Pollex R.L., Hegele R.A. NPC1L1: evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(11):2433-2438. doi: 10.1161/01.ATV.0000245791.53245.ee.
22. Pandor A., Ara R.M., Tumor I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A., Durrington P.N., Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009 May;265(5):568-80. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
23. Ballantyne C.M., Houri J., Notarbartolo A., Melani L., Lipka L.J., Suresh R., Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-2415. doi: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.
24. Davidson M.H., McGarry T., Bettis R., Melani L., Lipka L.J., LeBeaut A.P., Suresh R., Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2125-2134. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02610-4.
25. Angelopoulos J., Krassakopoulos N., Nathanson R., Boukas S., Sampalis J.S. Co-administration of ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Med Sci*. 2009;5:347-363. Режим доступа: <https://www.termidia.pl/Clinical-research-Co-administration-of-ezetimibe-and-a-statin-in-management-of-dyslipidemias-a-meta-analysis-of-clinical-trials,19,13473,0,1.html>.
26. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J., Shah AK, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016
27. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Flaim D., Lowe R.S., Tershakovec A.M., Jones-Burton C. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of

- Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:523–530. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
28. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T., Vogt A., Eber B., Sosef F., Duffield E. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):673–680. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022.
 29. Min K.L., Park M.S., Jung J., Chang M.J., Kim C.O. Comparison of pharmacokinetics and safety of a fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe versus separate tablets in healthy subjects. *Clin Ther.* 2017;39(9):1799–1810. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.038.
 30. Kim K.J., Kim S.H., Yoon Y.W., Rha S.-W., Hong S.J., Kwak C.H., Nam C.W., Rhee M.Y., Park T.H., Hong T.J., Park S., Ahn Y., Lee N., Jeon H.K., Jeon D.W., Han K.R., Moon K.W., Chae I.H., Kim H.S. 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. doi: 10.1111/1755-5922.12213.
 31. Hong S.J., Jeong H.S., Ahn J.C., Cha D.H., Won K.H., Kim W., Cho S.K., Kim S.Y., Yoo B.S., Sung K.C., Rha S.W., Shin J.H., Han K.R., Chung W.S., Hyon M.S., Lee H.C., Bae J.H., Rhee M.Y., Kwan J., Jeon D.W., Yoo K.D., Kim H.S. 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.e224. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018.
 32. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., De Ferrari G.M., Ruzyllo W., De Lucca P., Im K., Bohula E.A., Reist C., Wiviott S.D., Tereshakovec A.M., Musliner T.A., Braunwald E., Califf R.M.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
 33. Bohula E.A., Morrow D.A., Giugliano R.P., Blazing M.A., Ping He, Park J.G., Murphy S.A., White J.A., Kesaniemi Y.A., Pedersen T.R., Brady A.J., Mitchel Y., Cannon C.P., Braunwald E. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):911–21. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.070.
 34. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly Jr. D.D., DePalma S.M., Minissian M.B., Orringer C.E., Smith S.C. Jr. 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:

Ежов Марат Владиславович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-А; e-mail: marat_ezhov@mail.ru

Алексеева Ирина Александровна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-А; e-mail: iralex66@mail.ru

Колмакова Татьяна Евгеньевна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-А; e-mail: kolmakova70@mail.ru

Information about the authors:

Ezhov Marat Vladislavovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15-A, 3-ya Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia; e-mail: marat_ezhov@mail.ru

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

Kolmakova Tatyana Evgenievna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15-A, 3-ya Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russia; e-mail: kolmakova70@mail.ru

Розулип® Плюс

Розувастатин
Эзетимиб

NEW



Двойное действие против гиперхолестеринемии

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® Плюс

Регистрационное удостоверение ЛП-005291. Торговое название препарата: Розулип® Плюс. Международное непатентованное название: розувастатин+эзетимиб.

Лекарственная форма: капсулы. Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + холестерина абсорбции ингибитор).

Показания к применению: Первичная гиперхолестеринемия. Препарат Розулип® Плюс показан в дополнение к диете пациентам с первичной гиперхолестеринемией (за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии). Розулип® Плюс назначается в качестве заместительной терапии пациентам, липидный профиль которых

адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к розувастатину, эзетимибу или любому из компонентов/вспомогательных веществ в составе препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови; умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие надежных методов

контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией; тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин); миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; дети и подростки до 18 лет.

Побочные действия: Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Часто: сахарный диабет (для розувастатина, частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², повышение концентрации ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе); головная боль головокружение; запор, тошнота, боль в животе, диарея, метеоризм; миалгия; астения, утомляемость; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. Не проводилось исследований для оценки влияния Розулип® Плюс на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако следует учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение.

Код АТХ: С10BA06. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.



Организация, принимающая претензии потребителей:
000 «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ