

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.121>

АКТУАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД НА КОМБИНИРОВАННУЮ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ С ПОМОЩЬЮ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ

Обзор

Маль Г.С.¹, Кулабухов А.С.², Болдина Н.В.³, Конорев Д.С.^{4,*}¹ORCID : 0000-0003-1712-5005;²ORCID : 0000-0002-6793-7362;³ORCID : 0009-0006-4301-2951;⁴ORCID : 0009-0006-2610-554X;^{1, 2, 3, 4} Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (konorevds[at]mail.ru)

Аннотация

Атеросклероз – полиэтиологичное заболевание, которое развивается преимущественно на фоне системной дислипидемии. В ходе патологического процесса происходит накопление липопротеидов низкой плотности в интиме. Атеросклероз является ведущим фактором в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность от данной группы патологий остается на высоком уровне. В основе современной гиполипидемической терапии лежит использование статинов – ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Целью данного литературного обзора является изучение современных аспектов лечения дислипидемии на основе фиксированных комбинаций статинов и эзетимиба (ингибитора всасывания холестерина).

Статины за последние десятилетия зарекомендовали себя как эффективные препараты для снижения ХС ЛПНП. Однако даже высокоинтенсивная терапия не всегда помогает достичь целевого уровня холестерина и нормальных показателей липидограммы. В течение последних пяти лет накопилось достаточно исследований, которые доказывают эффективность фиксированных комбинаций (ФК) эзетимиба со статинами. В данном литобзоре мы рассматривали эффективность применения ингибитора всасывания холестерина с аторвастатином, розувастатином и питавастатином. Удалось выяснить, что ФК с первыми двумя ингибиторами синтеза холестерина более эффективно снижают ЛПНП в сравнении с низко- или среднеинтенсивной монотерапией. Терапия высокими дозами статинов наравне с ФК снижает ЛПНП и способствует регрессии атеросклеротических изменений.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, фиксированные комбинации, статины, эзетимиб.

Введение

На сегодняшний день лидирующие позиции по показателям смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) как и в Российской Федерации, так и во всём мире. Согласно данным ежегодного отчета Росстата, в 2022 от ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе и от инфаркта миокарда, скончалось 451 тыс. человек, а от цереброваскулярных заболеваний – 248,9 тыс [2, С. 25]. Не менее утешительную статистику приводит и Всемирная организация здравоохранения: в 2017 году от ССЗ скончалось 17,8 миллионов человек, что составляет 31,8% от всех смертей в мире [5].

На сегодняшний день четко установлено, что *атеросклероз* является основным фактором риска в развитии ССЗ. Однако данное заболевание является полиэтиологичным [11]. Современные научные данные говорят о том, что в развитии данной патологии играют роль местные воспалительные реакции, окислительный стресс, а также системные изменения – дислипидемия, дислипопротеинемия, метаболический синдром, анемия, изменение гуморального иммунитета, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, хронический стресс, эндотелиальная и гладкомышечная дисфункция [3].

Развитие атеросклеротических изменений начинается с эндотелиальной дисфункции, которая сопровождается задержкой липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и модификацией их в интиме. Модифицированные ЛПНП в сочетании с другими атерогенными факторами активируют эндотелиальные клетки, что приводит к миграции моноцитов в интиму. Моноциты и гладкомышечные клетки активно захватывают ЛПНП, в дальнейшем данные клетки модифицируются в пенстые. Кроме того, активируется несколько воспалительных сигнальных путей, что способствует образованию жировых прожилок. В итоге, развивается первый признак атеросклероза – накопление липидов как внутри клеток, так и во внеклеточной среде [11].

Согласно актуальным Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, для лечения дислипидпротеинемии применяются следующие классы лекарственных препаратов: статины, эзетимиб, фибраты, а также омега-3 триглицериды, алирокумаб, эволокумаб, инклисиран [1].

В ходе написания данного литературного обзора были проведены сбор, анализ и структурирование новых научных данных из отечественных и зарубежных профильных изданий с помощью сравнительного, описательного методов, а также с помощью контент анализа.

Цель данного исследования – изучение современных аспектов лекарственной терапии атеросклероза с применением статинов в комбинации с ингибиторами всасывания холестерина в фиксированных комбинациях (ФК).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: краткий исторический очерк

Статины – это наиболее изученный и актуальный на сегодняшний день класс лекарственных препаратов, применяемых в профилактике и лечении ССЗ. Как показывают многочисленные исследования, статины значительно

снижают смертность и заболеваемость ССЗ в различных группах населения. В метаанализе P.S. Sever и соавт. имеются данные о том, что статины привели к снижению частоты ССЗ на 27%, смертельных и несмертельных коронарных осложнений на 27%, инсульта на 22% при снижении уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л [1].

Первые попытки создания липидснижающего препарата начались ещё в 50-ых годах прошлого века, когда ученые по всему миру начали поиск эффективного и безопасного гиполипидемического препарата. Большие надежды возлагались на альфа-аминомасляную кислоту, дельта-4-холестенон, MER29 (торговое наименование «трипаранол»). Однако они так и не были допущены к клиническому применению, так как либо в исследованиях *in vivo* гиполипидемического эффекта не оказывали, либо вызывали большое количество побочных эффектов [4].

Ради исторической памяти стоит упомянуть имя японского биохимика Акира Эндо, который, вдохновившись случайным открытием Александра Флемминга, предположил, что грибы, растущие на питательных средах, также могут синтезировать вещества, блокирующие синтез холестерина. После двухлетней исследовательской работы среди культуры *Penicillium citrinum* был обнаружен мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, названный **компактином**. Это вещество считается родоначальником всей фармакологической группы статинов. В это время практически каждая фармацевтическая компания проводила скрининг колоний микроорганизмов на наличие антибиотиков и ингибиторов синтеза холестерина [4]. В 1978 году компания Merck выделила своё собственное вещество, в дальнейшем названное ловастатином [22].

Молекулы компактина и ловастатина имеют структурное сходство, так как отличаются только по метильной группе. В 1980 году клинические испытания компактина, по неизвестным причинам, были прекращены, а для ловастатина начали проводить дополнительные исследования на животных. Только в 1987 году ловастатин был одобрен FDA в США [22].

За последние несколько десятилетий накопилось достаточно большое количество достоверных научных данных, подтверждающих снижение смертности от ССЗ при их профилактике статинами.

Первым крупным научным исследованием, которое достоверно доказало снижение смертности от различных причин из числа сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, страдающих ИБС, при лечении симвастатином, является *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S, 1994). В данном рандомизированном двойном слепом и плацебо-контролируемом исследовании приняло участие 4 444 пациента в возрасте от 35 до 70 лет со стенокардией или ранее перенесенным инфарктом миокарда. Уровень ХС крови составлял от 5,5 – 8,0 ммоль/л [21].

В ходе исследования удалось снизить уровень общего холестерина на 25%, ЛПНП – на 35% и увеличить долю ЛПВП на 8%. У пациентов, принимавших симвастатин, значительно снижался относительный риск общей смертности на 30%, частота несмертельных ИМ была ниже на 39%, а смертность от ИБС снизилась на 41% [21].

Ещё одним крупномасштабным и долгосрочным исследованием является *The Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease* (LIPID, 1998). В данной работе уже сравнивалась эффективность правастатина у 9 014 пациентов в возрасте от 31 до 85 лет. Анамнез каждого пациента был отягощен ранее перенесенным ИМ или госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии. Уровень составлял от 4 ммоль/л до 7 ммоль/л [17].

В сравнении с группой плацебо, у пациентов, принимавших правастатин, относительное снижение риска летального исхода от ИБС составило 24%, общая смертность снизилась на 22%. При приеме правастатина стабильно и достоверно снизился риск отрицательных сердечно-сосудистых исходов: ИМ – на 29%, смерть от ИБС или нефатального ИМ – на 24% [17].

В Великобритании с 1994 до 1997 года проводилось масштабное плацебо-контролируемое исследование *Heart Protection Study* (HPS, 2002) с участием 20 536 пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Данное исследование было направлено на изучение влияния симвастатина в сочетании с высоким уровнем антиоксидантных витаминов на уровень холестерина и оценки рисков развития сердечно-сосудистых осложнений. Удалось выяснить, что приём 40 мг симвастатина в сутки снижает риск общей смертности на 12%, от сердечно-сосудистых заболеваний – на 17%, от ИБС – на 24%, от инсультов – 27%, а неишемических реваскуляризации на 16%. При этом, в начале исследования уровень общего холестерина крови составлял более 3,5 ммоль/л [8].

Таким образом, целый ряд крупномасштабных долгосрочных исследований показывает, что применение статинов (в частности, симвастатина и правастатина) достоверно снижают не только уровень холестерина, но и смертность от сердечно-сосудистых исходов с такими заболеваниями, как ИБС, нестабильная стенокардия на фоне высокого уровня общего холестерина сыворотки крови [8], [17], [21], [22].

Комбинированная гиполипидемическая терапия: фиксированные комбинации

Статины долгое время использовались как препараты для снижения ЛПНП первой линии. Однако, многочисленные исследования, которые оценивали эффективность статинов в комбинации с эзетимибом или моноклональными антителами PCSK9 показывают, что более важную роль играют не выбранный метод гиполипидемической терапии, а когда и как быстро происходит снижение липидов в крови [12]. Эзетимиб, препятствует всасыванию холестерина в кишечнике, так как связывается с белком-переносчиком NPC1L1. Механизм его действия представлен на рисунке 1 [12].

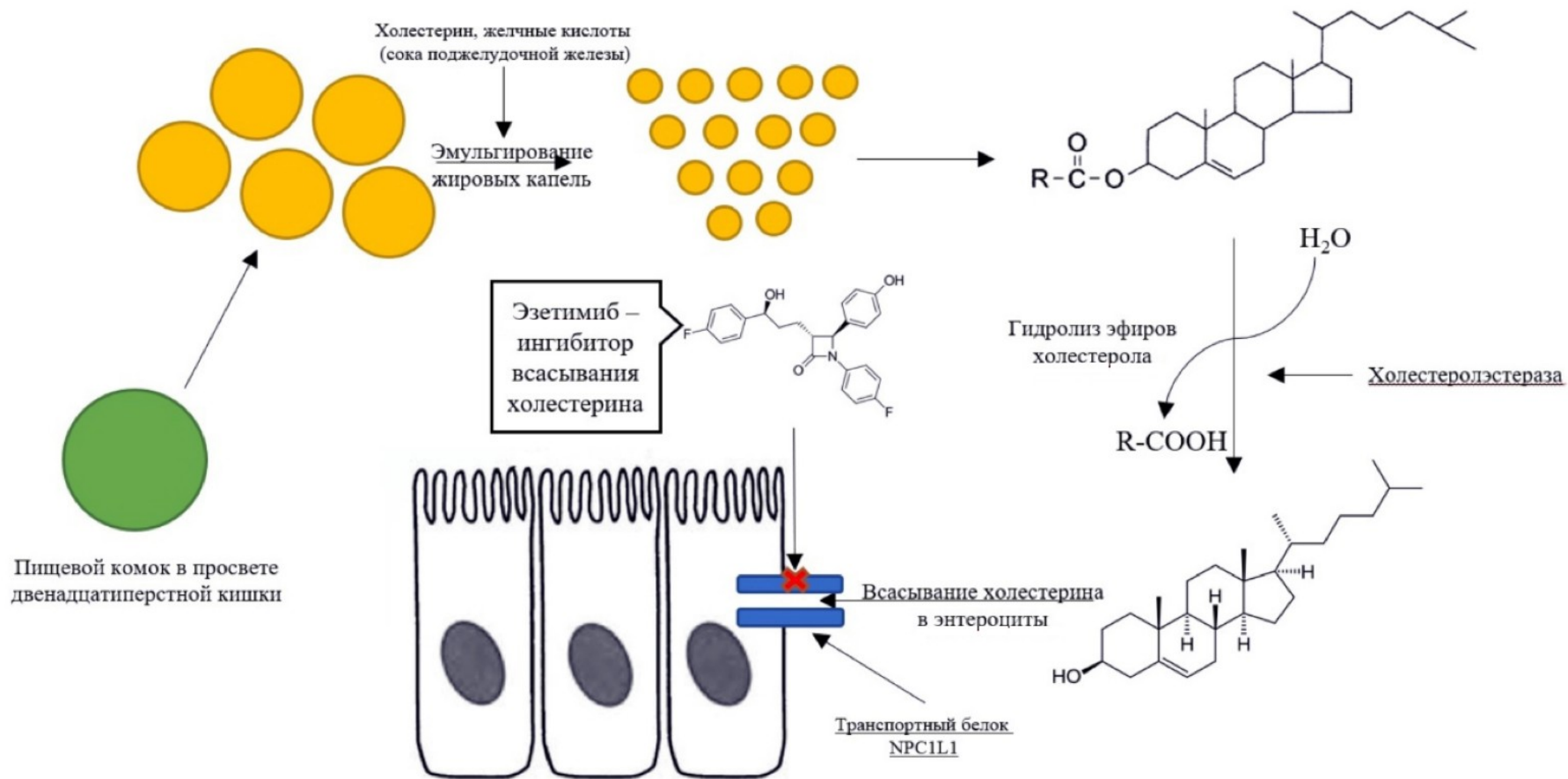


Рисунок 1 - Механизм действия эзетимиба
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.121.1>

Согласно современным Клиническим рекомендациям, комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая применение статина и эзетимиба, назначается в том случае, когда при максимальных дозировках статина не достигается целевой уровень ХС ЛПНП [8]. Также комбинированная терапия актуальна в случаях, когда пациент находится в зоне высокого риска при концентрации холестерина в сыворотке крови более 4 ммоль/л. Целая совокупность исследований показывает, что применение статинов в фиксированной комбинации с эзетимибом позволяет значительно снизить ХС ЛПНП на 23-25%, а большей части пациентов, а именно 71,5% достичь целевых уровней [10].

Похожие данные были опубликованы в исследовании *J.L. Katzmann и соавт.* (2022). В результате анализа данных о 311 242 пациентов за 2013-2018 гг. удалось выяснить, что при добавлении эзетимиба к терапии статинами уровень ХС ЛПНП снижался на 23,8%, при переходе на фиксированные комбинации – на 28,4%. Однако, при приеме отдельных таблеток целевой уровень ХС ЛПНП удалось достичь в 21,0% случаев, а при терапии ФК – в 31,5%. Данная информация значительно отличается от выше приведенных данных от *S. Gagné* и соавт. Также *J.L. Katzmann* и соавт. упоминают о росте популярности нестатиновых препаратов, в частности эзетимиба, среди врачей общей практики и кардиологов. Так, доля рецептов на аторвастатин и розувастатин выросли с 10,4% в 2013-м до 25,8% в 2018-м, а на эзетимиб – с 34,7% до 58,3% в аналогичные года [13].

Таким образом, актуальным направлением современной гиполипидемической терапии является использование сильнодействующих статинов совместно с эзетимибом. Однако использование данных препаратов в фиксированных комбинациях является более рациональным и эффективным вариантом терапии, повышающим приверженность пациентов к лечению и позволяющим большей доле больных достичь целевых показателей ХС ЛПНП.

Аторвастатин + эзетимиб

Аторвастатин – один из наиболее известных и часто назначаемых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Согласно исследованию *В.М. Padhy и соавт.* (2013), фиксированная комбинация аторвастатина 10 мг + эзетимиб 10 мг обладала более высокой эффективностью при снижении уровня липидов, чем монотерапия аторвастатином. В научной работе участвовало 30 пациентов, из которых 10 мужчин и 5 женщин получали фиксированную комбинированную терапию. 13 пациентам удалось снизить уровень ЛПНП в соответствии с Национальной программой Индии по контролю за уровнем холестерина. Также значительно снижался уровень ХС ЛПОНП, ТАГ и окисленного ЛПНП. Стоит отметить, что значительных изменений ЛПВП и С-реактивного белка не наблюдалось [19].

В рандомизированном исследовании III фазы с активным контролем у 454 китайских пациентов изучалась эффективность и переносимость фиксированной комбинации эзетимиба (10 мг) и аторвастатина (10 мг) в сравнении с монотерапией аторвастатином. Уровень ЛПНП у пациентов первой группы значительно снизился уже на 12-й неделе лечения. Оба препарата переносились хорошо и побочных эффектов не вызывали [20].

Схожие результаты были получены в корейском исследовании, проведенном *S.A. Lee* и соавт. (2023). 290 пациентов были разделены на 4 группы. Первая получала аторвастатин 5 мг+эзетимиб 10 мг (A5E), вторая – эзетимиб 10 мг (E10), третья – аторвастатин 5 мг (A5), четвертая – аторвастатин 10 мг (A10). В течение 8 недель уровень ХС ЛПНП крови снизился наиболее эффективно в группе A5E (на 49,2%), чем в остальных совокупностях – на 18,7%, 27,9% и 36,4% соответственно. Также в первой группе благоприятно изменились показатели липидограммы: снизился уровень общего холестерина, триацилглицеролов и увеличилась доля ЛПВП. Стоит отметить, что в группе A5E среди пациентов с низким и средним целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут в 93,3% [15].

Также имеются научные данные о том, что аторвастатин 10 мг+эзетимиб 10 мг снижает уровень ХС ЛПНП и способствует регрессии коронарного атеросклероза также эффективно, как аторвастатин в дозировке 40 мг. Процентный объем атеромы уменьшился на 2,9% и 3,8%, а уровень ХС ЛПНП снизился на 40% и 38% соответственно [18].

Таким образом, мы имеем достоверные данные о том, что фиксированная комбинация аторвастатина и эзетимиба более эффективно способствует снижению уровня ХС ЛПНП крови, чем монотерапия только эзетимибом, либо только аторвастатином в средних дозах. Если сравнивать данную фиксированную комбинацию с аторвастатином высокой интенсивности (40 мг), то обе эти схемы лечения обладают одинаковой эффективностью. Однако, на наш взгляд, риск развития побочных эффектов при монотерапии в таких высоких дозировках будет гораздо выше.

Розувастатин + эзетимиб

Значительное преимущество в лечении дислипидемии показала комбинация розувастатина в низких дозировках в комбинации с эзетимибом перед монотерапиями данным статином в средних дозировках и ингибитором всасывания холестерина. В корейском многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании *S.A. Lee* и соавт. (2021) исследовании 348 пациентов были разделены на группы, которые получали лечение в следующих дозировках: розувастатин 2,5 мг + эзетимиб 10 мг, эзетимиб 10 мг, розувастатин 2,5 мг и 5 мг. Больше снижение уровня ХС ЛПНП было получено в первой группе (45,7±18,6%). При лечении только эзетимибом уровень липопротеинов низкой плотности уменьшился на 16,7±14,7%, при монотерапии розувастатином 2,5 мг – на 32,6±15,1%, 5 мг – 38,9±13,9%. У пациентов с низким и умеренным риском целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут в первой группе в 100% случаев, во второй – только в 13%, в третьей – 47,6% и в четвертой – в 65,2%. Таким образом, фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба показала себя более эффективной в снижении уровня и достижения целевых показателей ХС ЛПНП [16].

В третьей фазе рандомизированного контролируемого исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности новой фиксированной комбинации «Зенон» для лечения первичной гиперхолестеринемии, недостаточно контролируемой статинами, участники с очень высоким сердечно-сосудистым риском принимали розувастатин в дозировке 40 мг, розувастатин 40 мг+эзетимиб 10 мг и розувастатин 20 мг+эзетимиб 10 мг. Пациенты с высоким риском принимали розувастатин 10 мг+эзетимиб 10 мг, а также монотерапию данным статином в дозировке 20 мг. В

первом исследовании удалось однозначно показать эффективность розувастатина+эзетимиба перед монотерапией по процентному изменению ХС ЛПНП: на 19,66% и 12,28 соответственно. Однако у пациентов с высоким риском данного преимущества не наблюдалось. Побочных эффектов также обнаружить не удалось [6].

Также в пользу применения фиксированных комбинаций в лечении дислипидемии указывают имеющиеся данные о биоэквивалентности комбинации розувастатина 10 мг+эзетимиб 10 мг в сравнении с приемом данных препаратов по отдельности [9].

Как и в ситуации с аторвастатином, ФК розувастатин+эзетимиб оказалась эффективнее, чем монотерапия данным ингибитором синтеза холестерина в низких и средних дозировках. Однозначного преимущества ФК перед высокоинтенсивной монотерапией выявить не удалось.

Питавастатин + эзетимиб

Питавастатин – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы четвертого поколения. Согласно данным X. Zhang и соавт. (2020) питавастатин занимает 3-е место среди известных статинов по эффективности снижения ЛПНП [25].

Целый ряд исследований показывают также эффективность фиксированной комбинации питавастатина и эзетимиба. Так, в третьей фазе двойного слепого рандомизированного исследования K. Tsujita и соавт. (2023) удалось выяснить, что в среднем 2 мг питавастатина снижает уровень ХС ЛПНП на 39,5%, 4 мг – на 45,2%. Фиксированные комбинации питавастатина и эзетимиба 2 мг+10 мг и 4 мг+10 мг – на 51,4% и 57,8% соответственно [23].

Аналогичные результаты были получены в исследовании M.T. Chou и соавт. У пациентов первой группы, принимавших питавастатин 2 мг+эзетимиб 10 мг, на 12-й неделе лечения удалось снизить ХС ЛПНП на 50,5%. При монотерапии питавастатином и эзетимибом уровень липопротеидов снижался на 36,11% и 19,85% соответственно [7].

Также стоит отметить, что питавастатин в комбинации с эзетимибом снижал ЛПНП более эффективно у лиц, старше 65 лет [7].

На сегодняшний день завершен третий этап японского многоцентрового исследования для оценки эффективности и безопасности фиксированных комбинаций питавастатина и эзетимиба K-924 LD: 2 мг/10 мг; K-924 HD: 4 мг/10 мг в долгосрочной перспективе под руководством Junya Aki (2022). Из 109 пациентов, 62 были отнесены к группе K-924 LD, а 47 – к K-924 HD. У всех испытуемых к 52-й неделе удалось снизить уровень ХС ЛПНП на 30,3±14,3%. 91,8% пациентам из первой группы и 37,5% из второй удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП. Стоит отметить, что наблюдалась только одна нежелательная реакция на препарат [7].

Заключение

На основе данных различных исследований можно однозначно утверждать об эффективности гиполипидемической терапии с помощью фиксированных комбинаций перед низко- и среднеинтенсивной монотерапией статинами. Доказательств однозначного преимущества ФК эзетимиба с рассматриваемыми статинами перед монотерапией в рассматриваемой литературе за последние 5 лет найти не удалось. Ссылаясь на актуальные Клинические рекомендации, статины+эзетимиб – вариант выбора в том случае, когда высокие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы не помогают достичь целевого уровня ХС ЛПНП.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Российское кардиологическое общество Клинические рекомендации. Нарушение липидного обмена // Рекомендации Российского кардиологического общества, одобренные Министерством здравоохранения Российской Федерации. — 2023. — URL: https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/ (дата обращения: 20.12.2024).
2. Здравоохранение в России. 2023 : статистический сборник. — Москва : Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2023. — URL: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2023.pdf> (дата обращения: 20.12.2024).
3. Ахмедов В.А. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / В.А. Ахмедов, А.С. Шевченко, А.С. Исаева // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2019. — Т. 3. — № 1–2. — С. 57–62.
4. Дреева З.В. История рождения статинов: новые перспективы / З.В. Дреева, Ф.Т. Агеев // Медицинский совет. — 2017. — № 11. — С. 202–207. — DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-202-207. — EDN YUATFB.
5. Baptista E.A. Spatial analysis of cardiovascular mortality and associated factors around the world / E.A. Baptista, B.L. Queiroz // BMC Public Health. — 2022. — Vol. 22. — № 1556. — DOI: 10.1186/s12889-022-13955-7.
6. Catapano A.L. A Phase 3 Randomized Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of New-Formulation Zenon (Rosuvastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination) in Primary Hypercholesterolemia Inadequately Controlled by Statins / A.L. Catapano, M. Vrablik, Y. Karpov [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. — 2022. — № 27. — DOI: 10.1177/10742484221138284.
7. Chou M.T. Effect of IPC111, a Fixed-dose Combination of Pitavastatin and Ezetimibe, Versus Pitavastatin or Ezetimibe Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Double-blind,

- Multicenter, Phase III Study / M.T. Chou, A. McGirr, G.P. Jong [et al.] // *Clinical Therapeutics*. — 2022. — Vol. 44. — № 10. — P. 1272–1281. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.006.
8. Collins R. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results / R. Collins, R. Peto, J. Armitage // *International Journal of Clinical Practice*. — 2002. — Vol. 56. — № 1. — P. 53–56. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.006.
9. Di Y. A Bioequivalence Study of Ezetimibe/Rosuvastatin Fixed Dose Combination (10 mg/10 mg) Versus the Individual Formulations Taken Concomitantly / Y. Di, Z. Wang, C. Jia [et al.] // *Advances in Therapy*. — 2023. — Vol. 40. — № 5. — P. 2205–2216. — DOI: 10.1007/s12325-023-02439-8.
10. Gagné C. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia / C. Gagné, H.E. Bays, S.R. Weiss [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. — 2002. — Vol. 90. — № 10. — P. 1084–1091. — DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02774-1.
11. Jebari-Benslaïman S. Pathophysiology of Atherosclerosis / S. Jebari-Benslaïman, U. Galicia-García, A. Larrea-Sebal [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23. — № 6. — 3346 p. — DOI: 10.3390/ijms23063346.
12. Kausik K.K. Ray Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients / K.K. Ray Kausik, L.F. Reeskamp, U. Laufs [et al.] // *European Heart Journal*. — 2022. — Vol. 43. — № 8. — P. 830–833. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehab718.
13. Katzmann J.L. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C / J.L. Katzmann, F. Sorio-Vilela, E. Dornstauder [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. — 2022. — Vol. 111. — № 3. — P. 243–252. — DOI: 10.1007/s00392-020-01740-8.
14. Kronenberg F. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg, S. Mora, E.S.G. Stroes [et al.] // *European Heart Journal*. — 2022. — Vol. 43. — № 39. — P. 3925–3946. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
15. Lee S.A. Effectiveness of low-intensity atorvastatin 5 mg and ezetimibe 10 mg combination therapy compared with moderate-intensity atorvastatin 10 mg monotherapy: A randomized, double-blinded, multi-center, phase III study / S.A. Lee, S.J. Hong, J.H. Sung [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2023. — Vol. 102. — № 47. — e36122 p. — DOI: 10.1097/MD.00000000000036122.
16. Lee S.A. Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study / S.A. Lee, W. Kim, T.J. Hong [et al.] // *Clinical Therapeutics*. — 2021. — Vol. 43. — № 9. — P. 1573–1589. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.07.016.
17. Anthony A. Bavy Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels / A. Bavy Anthony // *The New England Journal of Medicine*. — 1998. — Vol. 339. — № 19. — P. 1349–1357. — DOI: 10.1056/NEJM199811053391902.
18. Oh P.C. Effect of Atorvastatin (10 mg) and Ezetimibe (10 mg) Combination Compared to Atorvastatin (40 mg) Alone on Coronary Atherosclerosis / P.C. Oh, A.Y. Jang, K. Ha [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. — 2021. — Vol. 154. — P. 22–28. — DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.05.039. — EDN ILHYOR.
19. Padhy B.M. Hypolipidaemic and anti-inflammatory effects of fixed dose combination of atorvastatin plus ezetimibe in Indian patients with dyslipidaemia / B.M. Padhy, R. Yadav, Y.K. Gupta // *Singapore Medical Journal*. — 2013. — Vol. 54. — № 2. — P. 90–92. — DOI: 10.11622/smedj.2013031.
20. Qian J. Phase III Study Investigators. Efficacy and Tolerability of Ezetimibe/Atorvastatin Fixed-dose Combination Versus Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia: A Phase III, Randomized, Active-controlled Study in Chinese Patients / J. Qian, Z. Li, X. Zhang [et al.] // *Clinical Therapeutics*. — 2022. — Vol. 44. — № 10. — P. 1282–1296. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.013.
21. Pedersen T.R. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study / T.R. Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg [et al.] // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — № 8934. — P. 1383–1389.
22. Tobert J.A. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors / J.A. Tobert // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2003. — Vol. 2. — № 7. — P. 517–526. — DOI: 10.1038/nrd1112.
23. Tsujita K. Efficacy and Safety of Pitavastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination vs. Pitavastatin: Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial / K. Tsujita, K. Yokote, J. Ako [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. — 2023. — Vol. 30. — № 11. — P. 1580–1600. — DOI: 10.5551/jat.64006.
24. Yao X. LncRNA ENST00113 promotes proliferation, survival, and migration by activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in atherosclerosis / X. Yao, C. Yan, L. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97. — № 16. — e0473 p. — DOI: 10.1097/MD.00000000000010473.
25. Zhang X. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials / X. Zhang, L. Xing, X. Jia [et al.] // *Cardiovascular Therapeutics*. — 2020. — 23. — DOI: 10.1155/2020/3987065.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo Klinicheskie rekomendatsii. Narushenie lipidnogo obmena [Clinical Recommendations. Lipid metabolism disorder] // Rekomendacii Rossijskogo kardiologicheskogo obshhestva, odobrennye Ministerstvom zdavoohranenija Rossijskoj Federacii [Recommendations of the Russian Cardiology Society, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation]. — 2023. — URL: https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/ (accessed: 20.12.2024). [in Russian]

2. Zdravookhranenie v Rossii. 2023 [Healthcare in Russia. 2023] : Statistical compilation. — Moscow : Federal State Statistics Service (Rosstat), 2023. — URL: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (accessed: 20.12.2024). [in Russian]
3. Akhmedov V.A. Sovremennye vzglyady na faktori vozniknoveniya i progressirovaniya ateroskleroza [Current views on factors of atherosclerosis onset and progression] / V.A. Akhmedov, A.S. Shevchenko, A.S. Isaeva // *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* [Russian Medical Inquiry]. — 2019. — Vol. 3. — № 1–2. — P. 57–62. [in Russian]
4. Dreeva Z.V. Istoriya rozhdeniya statinov: novye perspektivi [History of statins development. New prospects] / Z.V. Dreeva, F.T. Ageev // *Meditsinskii sovet* [Medical Council]. — 2017. — № 11. — P. 202–207. — DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-202-207. — EDN YUATFB. [in Russian]
5. Baptista E.A. Spatial analysis of cardiovascular mortality and associated factors around the world / E.A. Baptista, B.L. Queiroz // *BMC Public Health*. — 2022. — Vol. 22. — № 1556. — DOI: 10.1186/s12889-022-13955-7.
6. Catapano A.L. A Phase 3 Randomized Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of New-Formulation Zenon (Rosuvastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination) in Primary Hypercholesterolemia Inadequately Controlled by Statins / A.L. Catapano, M. Vrablik, Y. Karpov [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. — 2022. — № 27. — DOI: 10.1177/10742484221138284.
7. Chou M.T. Effect of 1PC111, a Fixed-dose Combination of Pitavastatin and Ezetimibe, Versus Pitavastatin or Ezetimibe Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia or Mixed Dyslipidemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study / M.T. Chou, A. McGirr, G.P. Jong [et al.] // *Clinical Therapeutics*. — 2022. — Vol. 44. — № 10. — P. 1272–1281. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.006.
8. Collins R. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results / R. Collins, R. Peto, J. Armitage // *International Journal of Clinical Practice*. — 2002. — Vol. 56. — № 1. — P. 53–56. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.006.
9. Di Y. A Bioequivalence Study of Ezetimibe/Rosuvastatin Fixed Dose Combination (10 mg/10 mg) Versus the Individual Formulations Taken Concomitantly / Y. Di, Z. Wang, C. Jia [et al.] // *Advances in Therapy*. — 2023. — Vol. 40. — № 5. — P. 2205–2216. — DOI: 10.1007/s12325-023-02439-8.
10. Gagné C. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia / C. Gagné, H.E. Bays, S.R. Weiss [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. — 2002. — Vol. 90. — № 10. — P. 1084–1091. — DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02774-1.
11. Jebari-Benslaiman S. Pathophysiology of Atherosclerosis / S. Jebari-Benslaiman, U. Galicia-García, A. Larrea-Sebal [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23. — № 6. — 3346 p. — DOI: 10.3390/ijms23063346.
12. Kausik K.K. Ray Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients / K.K. Ray Kausik, L.F. Reeskamp, U. Laufs [et al.] // *European Heart Journal*. — 2022. — Vol. 43. — № 8. — P. 830–833. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehab718.
13. Katzmann J.L. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C / J.L. Katzmann, F. Sorio-Vilela, E. Dornstauder [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. — 2022. — Vol. 111. — № 3. — P. 243–252. — DOI: 10.1007/s00392-020-01740-8.
14. Kronenberg F. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg, S. Mora, E.S.G. Stroes [et al.] // *European Heart Journal*. — 2022. — Vol. 43. — № 39. — P. 3925–3946. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
15. Lee S.A. Effectiveness of low-intensity atorvastatin 5 mg and ezetimibe 10 mg combination therapy compared with moderate-intensity atorvastatin 10 mg monotherapy: A randomized, double-blinded, multi-center, phase III study / S.A. Lee, S.J. Hong, J.H. Sung [et al.] // *Medicine* (Baltimore). — 2023. — Vol. 102. — № 47. — e36122 p. — DOI: 10.1097/MD.00000000000036122.
16. Lee S.A. Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study / S.A. Lee, W. Kim, T.J. Hong [et al.] // *Clinical Therapeutics*. — 2021. — Vol. 43. — № 9. — P. 1573–1589. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.07.016.
17. Anthony A. Bavy Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels / A. Bavy Anthony // *The New England Journal of Medicine*. — 1998. — Vol. 339. — № 19. — P. 1349–1357. — DOI: 10.1056/NEJM199811053391902.
18. Oh P.C. Effect of Atorvastatin (10 mg) and Ezetimibe (10 mg) Combination Compared to Atorvastatin (40 mg) Alone on Coronary Atherosclerosis / P.C. Oh, A.Y. Jang, K. Ha [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. — 2021. — Vol. 154. — P. 22–28. — DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.05.039. — EDN ILHYOR.
19. Padhy B.M. Hypolipidaemic and anti-inflammatory effects of fixed dose combination of atorvastatin plus ezetimibe in Indian patients with dyslipidaemia / B.M. Padhy, R. Yadav, Y.K. Gupta // *Singapore Medical Journal*. — 2013. — Vol. 54. — № 2. — P. 90–92. — DOI: 10.11622/smedj.2013031.
20. Qian J. Phase III Study Investigators. Efficacy and Tolerability of Ezetimibe/Atorvastatin Fixed-dose Combination Versus Atorvastatin Monotherapy in Hypercholesterolemia: A Phase III, Randomized, Active-controlled Study in Chinese Patients / J. Qian, Z. Li, X. Zhang [et al.] // *Clinical Therapeutics*. — 2022. — Vol. 44. — № 10. — P. 1282–1296. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.013.
21. Pedersen T.R. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study / T.R. Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg [et al.] // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — № 8934. — P. 1383–1389.
22. Tobert J.A. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors / J.A. Tobert // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2003. — Vol. 2. — № 7. — P. 517–526. — DOI: 10.1038/nrd1112.

23. Tsujita K. Efficacy and Safety of Pitavastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination vs. Pitavastatin: Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial / K. Tsujita, K. Yokote, J. Ako [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. — 2023. — Vol. 30. — № 11. — P. 1580–1600. — DOI: 10.5551/jat.64006.
24. Yao X. LncRNA ENST00113 promotes proliferation, survival, and migration by activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in atherosclerosis / X. Yao, C. Yan, L. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97. — № 16. — e0473 p. — DOI: 10.1097/MD.00000000000010473.
25. Zhang X. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials / X. Zhang, L. Xing, X. Jia [et al.] // *Cardiovascular Therapeutics*. — 2020. — 23. — DOI: 10.1155/2020/3987065.