

Шапошник И. И., Генкель В. В., Салашенко А. О.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В статье обсуждаются вопросы проведения гиполипидемической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста. Приводятся основные положения актуальных клинических рекомендаций. Подробно рассматриваются проблемы статинотерапии у пациентов старше 65 лет и новые данные по безопасности статинов у пациентов указанной категории. Приводятся данные клинических исследований 2019 г. по применению эзетимиба у пациентов старше 75 лет в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова Гиполипидемическая терапия; пожилой возраст; статины; эзетимиб; безопасность

Для цитирования Shaposhnik I. I., Genkel V. V., Salashenko A. O. Combined Lipid-Lowering Therapy in Elderly and Senile Patients. *Kardiologiya*. 2020;60(7):103–107. [Russian: Шапошник И. И., Генкель В. В., Салашенко А. О. Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2020;60(7):103–107]

Автор для переписки Генкель Вадим Викторович. E-mail: henkel-07@mail.ru

Рост доли пожилых людей в общей численности населения остается одним из наиболее важных демографических трендов современного общества [1]. По состоянию на 2018 г. 16,0% мужчин и 32,9% женщин относились к возрастной группе старше трудоспособного возраста [2]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидизации и смерти у пациентов пожилого возраста [3]. Кроме того, ССЗ обуславливают растущее бремя расходов системы здравоохранения, которое в ближайшем будущем будет прогрессивно увеличиваться [4]. Эффективные мероприятия в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) среди пациентов старшего возраста – необходимое условие снижения заболеваемости и смертности от ССЗ, а также связанных с ними затрат государства.

Холестерин и риск развития неблагоприятных исходов у пожилых пациентов

В настоящее время данные о связях между уровнем холестерина и риском развития различных неблагоприятных исходов у пожилых пациентов неоднородны и имеют различные интерпретации. Во-первых, в общей популяции лиц старше 60 лет наблюдается обратная связь между уровнем холестерина и риском смерти от всех причин [5]. Однако эти данные являются статистически значимыми только для пациентов, не получающих гиполипидемическую терапию. Кроме того, в данной категории лиц уровень общего холестерина более 6,22 ммоль/л связан с уменьшением риска смерти от иных причин, кроме ССЗ. Наиболее вероятно, что уровень холестерина в данном случае служит маркером соматического статуса пациента, и его низкие значения свидетельствуют о «хрупкости» (frailty) пожилого человека, неблагоприятном нутритивном статусе и бремени хронических заболеваний

[6, 7]. Во-вторых, у пожилых пациентов с атеросклеротическими ССЗ или сахарным диабетом (СД) увеличение уровня общего холестерина связано с увеличением риска смерти от ССЗ [8, 9]. В-третьих, у пожилых пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ применение гиполипидемической терапии связано со статистически значимым снижением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, а также смерти от ССЗ [10].

Гиполипидемическая терапия у пожилых пациентов в современных рекомендациях

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза по лечению дислипидемий от 2019 г., а также в рекомендациях Национального общества по изучению атеросклероза от 2020 г. пациентам пожилого возраста с атеросклеротическими ССЗ рекомендована гиполипидемическая терапия, которая не должна существенным образом отличаться от таковой у пациентов других возрастных групп (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [11, 12]. Назначение статинов в рамках первичной профилактики ССЗ должно осуществляться в соответствии с индивидуальным уровнем риска у пожилых пациентов моложе 75 лет (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), в то время как у лиц старше 75 лет рекомендовано рассмотреть назначение гиполипидемической терапии только в случае высокого риска развития ССЗ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).

Рекомендации Американской ассоциации сердца от 2018 г. по лечению дислипидемий, касающиеся пожилых пациентов, представлены в табл. 1 [13]. Следует отметить, что лечение пожилых пациентов в возрасте от 65 до 74 лет в данных рекомендациях также не отличается от лечения пациентов более молодого возраста.

Таблица 1. Статинотерапия у пациентов старше 75 лет в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
У пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ рекомендовано начать статинотерапию в умеренном или высокоинтенсивном режиме после оценки потенциала снижения риска развития ССЗ, риска побочных явлений и возможных лекарственных взаимодействий, а также с учетом предпочтений пациента	IIa	B–R
У пациентов, хорошо переносящих высокоинтенсивную статинотерапию, рекомендовано продолжить лечение после оценки потенциала снижения риска развития ССЗ, риска побочных явлений и возможных лекарственных взаимодействий, а также с учетом предпочтений пациента	IIa	C–LD
У пациентов с уровнем ХС ЛНП от 1,7 до 4,8 ммоль/л может быть рассмотрено начало статинотерапии в режиме умеренной интенсивности	IIb	B–R
Возможно рассмотрение прекращения статинотерапии у пациентов в случае, если полиморбидность, снижение когнитивных и физических возможностей, «хрупкость» и сниженная ожидаемая продолжительность жизни могут нивелировать возможные преимущества статинотерапии	IIb	B–R
У пациентов с СД, получающих статины, рекомендовано продолжить терапию	IIa	B–NR
У пациентов с СД, ранее не получавших статины, рекомендовано назначение статинов после обсуждения с пациентом возможных рисков и преимуществ терапии	IIb	C–LD

B–R – умеренное качество доказательств, полученных в одном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) или более либо в мета-анализе РКИ умеренного методологического качества; B–NR – умеренное качество доказательств, полученных в одном или более хорошо спланированных нерандомизированных исследований, наблюдательных исследований или регистрах, или в мета-анализе данных исследований; C–LD – рандомизированные или нерандомизированные обсервационные исследования или регистры с ограничениями по дизайну или методике выполнения, мета-анализ подобных исследований. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СД – сахарный диабет.

Таким образом, у многих пациентов пожилого возраста имеются показания к гиполипидемической терапии. В соответствии с обновленной шкалой SCORE для использования в Российской Федерации все мужчины, а также значительное число женщин старше 65 лет относятся к категории высокого или очень высокого риска развития ССЗ.

Проблемы и ограничения статинотерапии у пациентов пожилого возраста

Фармакотерапия у пожилых пациентов имеет целый ряд особенностей и принципов проведения, которые подробно изложены в методических рекомендациях Министрства здравоохранения Российской Федерации и Российского геронтологического научно-клинического центра [14]. Назначение статинов также должно соответствовать основным принципам фармакотерапии в геронтологической практике [15]. Несмотря на то что, по данным одного из последних опубликованных мета-анализов, в целом переносимость статинов у пациентов пожилого возраста удовлетворительная, возраст 65 лет и старше связан с увеличением относительного риска (ОР) развития рабдомиолиза на фоне терапии статинами более чем в 4 раза, а миопатии – в 2 раза [16, 17]. Известно, что по мере увеличения возраста отмечается умеренное увеличение площади под кривой плазменная концентрация–время, вероятно, всех статинов, что ограничивает возможности использования высоких доз статинов [16]. Так, по данным анализа медицинской документации, 43 870 пациентов старше 65 лет, получающих статины в рамках первичной или вторичной профилактики, более 70% из них принима-

ют статины в низких или умеренных дозах [18]. В свою очередь, у пациентов, получающих высокие дозы статинов, значительно чаще встречались побочные эффекты, особенно у пациентов старше 75 лет. Кроме того, использование статинов в интенсивном режиме дозирования у пациентов данной категории может быть связано с риском ухудшения функции почек. Так, в исследовании М. Tonelli и соавт. [19] прием статинов независимо от дозы ассоциировался с увеличением ОР госпитализации в связи с развитием острого повреждения почек в 1,11 раза (при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,6 до 1,17). При этом установлено дозозависимое увеличение риска острого повреждения почек, максимально выраженное у женщин и пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или диуретики.

Данные о возможном влиянии статинов на минеральную плотность костной ткани противоречивы [20]. Тем не менее в одном из последних исследований по данному вопросу М. Leutner и соавт. установили [21], что у пациентов, получающих статины, ОР установления диагноза остеопороза составлял 3,62 (при 95% ДИ от 3,55 до 3,69). ОР возрастал по мере увеличения суточной дозы статина и составлял 2,12 (при 95% ДИ от 1,47 до 3,06) для аторвастатина в дозе 40–60 мг/сут и более, 2,04 (при 95% ДИ от 1,31 до 3,18) – для розувастатина в дозе более 20–40 мг/сут.

Риск развития СД у пациентов пожилого возраста, получающих статины, также весьма актуален. Известно, что риск развития СД детерминирован длительностью приема статинов (менее 1 года – ОР составляет

1,25; 1–2 года – 2,22; более 2 лет – 2,62), кумулятивной дозой и режимом интенсивности статинотерапии [22]. Так, риск развития СД на фоне статинотерапии в интенсивном режиме дозирования составлял 2,31, в низком или умеренном режиме – 1,75.

Таким образом, необходимо отметить следующие важные аспекты гиполипидемической терапии у пожилых пациентов:

- большинство пациентов старше 65 лет в России имеют показания к проведению гиполипидемической терапии;
- целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в данном случае будут составлять $<1,8$ ммоль/л;
- по соображениям безопасности предпочтительным является применение статинов в низко- или умеренно интенсивном режиме, т.е. аторвастатина в дозе до 20 мг, розувастатина в дозе до 10 мг или питавастатина в дозе до 4 мг.

Безусловно, достижение целевых уровней липидов при приеме статинов в указанных режимах дозирования возможно лишь у небольшого числа больных. Так, по данным исследования EUROASPIRE V, среди пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих липидснижающую терапию в низко- или умеренно интенсивном режиме дозирования, уровни ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л наблюдались лишь у 26,3% больных [23]. Исходя из изложенного, вероятнее всего, комбинированная гиполипидемическая терапия является оптимальной терапевтической опцией в данной клинической ситуации.

Комбинированная гиполипидемическая терапия с использованием статина и эзетимиба у пожилых пациентов

Назначение эзетимиба в дополнение к статину в отсутствие достижения целевых уровней липидов в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза по лечению дислипидемий от 2019 г. получило класс рекомендаций I и уровень доказательности B [11]. В соответствии с заключением Национального совета экспертов добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут к терапии статинами может быть рекомендовано большинству больных из группы высокого и очень высокого риска развития ССО, что особенно актуально в случае применения средних доз статинов [24].

Доказательная база проведения гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба у пожилых пациентов в 2019 г. существенно расширилась после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования EWTOPIA 75 [25]. В исследовании принимали участие 363 клинических центра Японии, ко-

торые с 2009 по 2014 г. рандомизировали 3796 пациентов в возрасте 75 лет и старше с дислипидемией без ишемической болезни сердца в группу терапии эзетимибом в дозе 10 мг/сут или в группу стандартной терапии (контрольная группа). Первичная комбинированная конечная точка включала внезапную сердечную смерть, ИМ, инсульт или коронарную реваскуляризацию. Медиана периода наблюдения составляла 4,1 года. В группе пациентов, получающих эзетимиб, к концу периода наблюдения средние уровни ХС ЛНП были статистически значимо ниже, чем в группе контроля. ОР развития первичной комбинированной конечной точки в группе терапии эзетимибом составлял 0,66 (при 95% ДИ от 0,50 до 0,86; $p=0,003$). Отмечалось статистически значимое снижение риска комбинированной сердечной точки (внезапная смерть от заболеваний сердца, фатальный и нефатальный ИМ) на 40% (при 95% ДИ от 0,37 до 0,98), коронарной реваскуляризации на 62% (при 95% ДИ от 0,18 до 0,79), но не инсульта (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,55 до 1,11) и смерти от всех причин (ОР 1,09 при 95% ДИ от 0,89 до 1,34). Частота побочных явлений в группе эзетимиба статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля. Таким образом, впервые продемонстрированы эффективность и безопасность монотерапии эзетимибом у пациентов в возрасте 75 лет и старше без установленных атеросклеротических ССЗ.

В 2019 г. были опубликованы результаты вторичного анализа данных, полученных в исследовании IMPROVE-IT, касающемся эффективности и безопасности комбинации симвастатина и эзетимиба у пациентов старше 75 лет, перенесших ИМ [26]. В исследование IMPROVE-IT были включены 18144 больных, среди которых 2798 (15,4%) были в возрасте 75 лет и старше. Комбинированная гиполипидемическая терапия по сравнению с монотерапией симвастатином приводила к снижению абсолютного риска смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или инсульта на 8,7% (38,9% против 47,6% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,90). Число пациентов в возрасте 75 лет и старше, которым необходимо проводить комбинированную терапию, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, составляющий конечную точку, составляло 11 (при 95% ДИ от 8 до 23) по сравнению с 125 для пациентов моложе 75 лет. Таким образом, у пациентов старше 75 лет назначение статина в сочетании с эзетимибом приводило к более выраженному снижению риска развития ССО по сравнению с пациентами более молодого возраста.

В настоящее время в Российской Федерации доступен генерический препарат эзетимиба Отрио («Акрихин», Россия), биоэквивалентность которого установлена в клинических исследованиях [27]. Сочетание доступности

и благоприятного профиля безопасности и эффективно-сти данного препарата будет способствовать более широ-кому внедрению в клиническую практику комбинирован-ной гиполипидемической терапии у пожилых пациентов.

Заключение

Эффективность и безопасность применения эзетими-ба у пациентов пожилого и старческого возраста доказа-ны как в режиме монотерапии, так и в комбинации со ста-

тином. Применение статина в низкой или средней дозе в сочетании с эзетимибом может быть предпочтительной тактикой гиполипидемической терапии у пациентов стар-ших возрастных групп в рамках как первичной, так и вто-ричной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuzin S. The aging of the population: socio-economic aspect. Vestnik universiteta. 2018;3:137–43. [Russian: Кузин С.И. Старение насе-ления: социально-экономический аспект. Вестник университета. 2018;3:137–43]. DOI: 10.26425/1816-4277-2018-3-137-143
2. Federal State Statistics Service. Women and men of Russia. Statisti- cal compendium. -M.: Rosstat;2018. - 241 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Женщины и мужчины Рос-сии. Статистический сборник. - М.: Росстат, - 2018. - 241с. Доступ- но на: https://www.gks.ru/free_doc/doc_2018/wo-man18.pdf]. IS- BN 978-5-89476-459-7
3. Shalnova S.A., Drapkina O.M. The Trends of Cardiovascular and Can- cer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(1):77–83. [Rus- sian: Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от бо- лезней системы кровообращения и злокачественных новообра- зований у российских мужчин и женщин 2000—2016 гг. Рацио- нальная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):77–83]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83
4. Odden MC, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Goldman L, Bib- bins-Domingo K. The Impact of the Aging Population on Coronary Heart Disease in the United States. The American Journal of Medicine. 2011;124(9):827–833.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.04.010
5. Liang Y, Vetrano DL, Qiu C. Serum total cholesterol and risk of car- diovascular and non-cardiovascular mortality in old age: a popula- tion-based study. BMC Geriatrics. 2017;17(1):294. DOI: 10.1186/ s12877-017-0685-z
6. Bentov I, Kaplan SJ, Pham TN, Reed MJ. Frailty assessment: from clinical to radiological tools. British Journal of Anaesthesia. 2019;123(1):37–50. DOI: 10.1016/j.bja.2019.03.034
7. Rietman ML, Hulsege G, Nooyens ACJ, Dollé MET, Picavet HSJ, Bakker SJL et al. Trajectories of (Bio)markers During the Develop- ment of Cognitive Frailty in the Doetinchem Cohort Study. Frontiers in Neurology. 2019;10:497. DOI: 10.3389/fneur.2019.00497
8. Yi S-W, Shin D-H, Kim H, Yi J-J, Ohrr H. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: A prospective cohort study. Atherosclerosis. 2018;270:211–7. DOI: 10.1016/j.atheroscle- rosis.2017.12.003
9. Chang YK, Huang LF, Shin SJ, Lin KD, Chong K, Yen FS et al. A Point-based Mortality Prediction System for Older Adults with Di- abetes. Scientific Reports. 2017;7(1):12652. DOI: 10.1038/s41598- 017-12751-3
10. Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, Granger CB, Stone GW. Coronary Artery Disease in Patients ≥80 Years of Age. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(18):2015–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.068
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidae- mias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
12. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubno- va M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipid- emia. 2020;11(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сер- гиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонova Т.В. и др. Ди- агностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью про- филактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;11(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the Ameri- can College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):1046–81. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000624
14. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Sychev D.A., Per- everzev A.P., Petrov V.I. et al. General principles of pharmacothera- py in the elderly and senile: Methodological recommendations. Ed. O. N. Tkacheva. -M.: Prometheus;2019. - 66 p. [Russian: Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Сычев Д.А., Переверзев А.П., Пе- тров В.И. и др. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожиро- го и старческого возраста: Методические рекомендации. Под ред. О.Н. Ткачевой. -М.: Прометей, 2019. - 66с]. ISBN 978-5-907166- 57-8
15. Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, Breslin M, Nelson M. The Safe- ty and Tolerability of Statin Therapy in Primary Prevention in Old- er Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Drugs & Aging. 2020;37(3):175–85. DOI: 10.1007/s40266-019-00736-y
16. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientif- ic Statement From the American Heart Association. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39(2):38–81. DOI: 10.1161/ ATV.0000000000000073
17. Horodinschi R-N, Stanescu AMA, Bratu OG, Pantea Stoian A, Ra- davoii DG, Diaconu CC. Treatment with Statins in Elderly Patients. Medicina. 2019;55(11):721. DOI: 10.3390/medicina55110721
18. Lee OS, Zhang J, Jung S-H, Kim H-S, Lee M-K, Lee H-Y. High-Inten- sity Statin Therapy Is “Too Much,” Thus Not Indicated for Very Elderly Patients. Pulse. 2018;6(1–2):19–31. DOI: 10.1159/000485659
19. Tonelli M, Lloyd AM, Bello AK, James MT, Klarenbach SW, McAl- ister FA et al. Statin use and the risk of acute kidney injury in older adults. BMC Nephrology. 2019;20(1):103. DOI: 10.1186/s12882- 019-1280-7
20. Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Barbarash O.L. Statins and osteo- porosis. Creative cardiology. 2016;10(4):317–23. [Russian: Кашта- лап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Статины и остеопороз. Креативная кардиология. 2016;10(4):317–23]. DOI: 10.15275/ kreatkard.2016.04.06
21. Leutner M, Matzhold C, Bellach L, Deischinger C, Harreiter J, Thurn- er S et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose- dependent. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78(12):1706–11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215714
22. Ko MJ, Jo AJ, Kim YJ, Kang SH, Cho S, Jo S et al. Time- and Dose-De- pendent Association of Statin Use With Risk of Clinically Relevant New-Onset Diabetes Mellitus in Primary Prevention: A Nationwide Observational Cohort Study. Journal of the American Heart Associa- tion. 2019;8(8):011320. DOI: 10.1161/JAHA.118.011320

23. 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. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
24. Kobalava Zh.D., Gurevich V.S., Galyavich A.S., Kaminnyi A.I., Kashtalap V.V., Mareev V.Yu. et al. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC "AKRIKHIN", Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. *Kardiologiya*. 2019;59(5S):47–57. [Russian: Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Галаявич А.С., Каминный А.И., Кашталап В.В., Мареев В.Ю. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «Акрихин», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. заключение совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47–57]. DOI: 10.18087/cardio.n581
25. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019;140(12):992–1003. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415
26. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA et al. Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2019;4(9):846–54. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2306
27. Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. Study of bioequivalence of ezetimibe drugs in healthy volunteers after a single fasting. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91. [Russian: Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Consilium Medicum. 2019;21(1):87–91]. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205