

Консенсус Консультативного Совета Экспертов

Поступила 07/12—2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 85-88

Consensus Statement by the Expert Advisory Committee

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 84-87

Тема: Место комбинированной гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб) в лечении дислипидемий

Дата: 09.10.2011

Место проведения: г. Москва

Председатели:

Президент ВНОК, акад. РАМН Р.Г. Оганов

Председатель Европейского общества по атеросклерозу проф. А. Катапано,

Президент Национального Общества по изучению атеросклероза, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчук

Эксперты:

С.В. Виллевалде (Москва), А.С. Галявич (Казань), В.С. Гуревич (Санкт-Петербург), М.В. Ежов (Москва), Ю.А. Карпов (Москва), Ж.Д. Кобалава (Москва), Н.А. Козилова (Пермь), В.Ю. Мареев (Москва), А.В. Панов (Санкт-Петербург), И.В. Сергиенко (Москва), В.В. Скибицкий (Краснодар), А.В. Сусеков (Москва), И.В. Фомин (Нижний Новгород)

Актуальность проблемы

Атеросклероз и его основные клинические проявления остаются основной причиной инвалидизации и смертности в развитых и развивающихся странах мира, включая Российскую Федерацию (РФ).

Последний мета-анализ результатов клинических исследований с участием > 170 тыс. пациентов, проведенный Объединенной группой исследователей лечения гиперхолестеринемии (ГХС), показал, что частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) снижается на ~ 22–23 % при снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1,0 ммоль/л (~ 40 мг/дл).

В рандомизированных, клинических исследованиях было установлено, что гиполипидемические препараты, в частности ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) снижают коронарную и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также общую смертность (ОС) на фоне интенсивной гиполипидемической терапии у пациентов с ГХС. По данным исследований, проведенных в последние годы, медикаментозная гиполипидемическая терапия статинами приводит к снижению коронарной смертности на 25–40 % и риска развития ишемических событий на 26–36 %: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), HPS (Heart Protective Statin), AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatments).

В исследовании DYSIS (DYSlipidemia International Study) с участием 22063 пациентов, лечившихся статинами, степень достижения целевых уровней ХС ЛНП варьировала в значительных пределах (36,9–79,8 %) в зависимости от страны-участницы исследования. Одновременно, согласно полученным результатам с включением данных по европейским странам и Канаде, было показано, что 48,2 % пациентов не достигли целевых значений ХС ЛНП, несмотря на проводимую терапию (Gitt A.K., et al., 2011).

Однако в обычной клинической практике не более 10–30 % пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) достигают целевых уровней липидов, что обусловлено как низким процентом назначения статинов пациентам высокого риска и несоблюдением врачами алгоритма титрования доз, так и низкой приверженностью пациентов лечению.

Это определяет актуальность проблемы лечения пациентов с дислипидемиями (ДЛП) и требует дальнейшего поиска оптимизации схем лечения.

Целевые уровни ХС ЛНП

В рекомендациях ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) для пациентов очень высокого риска целью гиполипидемической терапии является достижение целевого уровня ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л.

Согласно рекомендациям ESC/EAS 2011 по лечению ДЛП показатель ХС ЛНП рекомендуется в качестве основной мишени терапии у пациентов с ДЛП (класс доказательства I, уровень доказательства – А), в то время как содержание общего холестерина (ОХС) следует рассматривать в качестве мишени терапии в случае невозможности определения ХС ЛНП (класс доказательства IIa, уровень – А).

Для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) целью терапии является снижение уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (~ < 70 мг/дл) и < 2,5 ммоль/л (~ < 100 мг/дл) для пациентов высокого риска (ESC/EAS Guidelines, 2011).

Учитывая планируемый пересмотр Российских рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр), на Совете экспертов поднят вопрос о необходимости модификации целевого уровня ХС ЛНП.

Эксперты пришли к единому мнению о том, что в российских рекомендациях в качестве целевых уровней ХС ЛНП как основной мишени терапии у пациентов с ДЛП следует рассматривать значения

Для пациентов умеренного риска: < 3,0 ммоль/л (< ~ 115 мг/дл),

Для пациентов высокого риска: < 2,5 ммоль/л (< ~ 100 мг/дл);

Для пациентов очень высокого риска: < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС ЛНП на ≥ 50 %, что соответствует целевым уровням ХС ЛНП в рекомендациях ESC/EAS 2011.

В результате обсуждения вопроса о возможности достижения целевых уровней ХС ЛНП на фоне монотерапии статинами (высокие дозы) у пациентов очень высокого риска с учетом расхождения между рекомендациями, результатами клинических исследований и реальной клинической практикой в мире и в РФ, экспертами были приняты во внимание результаты локальных российских исследований, отражающих показатели эффективности лечения пациентов с атеросклерозом в РФ.

В Московском фармако-эпидемиологическом исследовании (MSS), в котором оценивалось достижение целевых уровней ХС ЛНП на фоне приема статинов у больных с документи-

Таблица 1

Снижение ХС ЛНП, ХС ЛВП (в %) и Апо-А-I в зависимости от использования различных доз статинов (Barter PJ, 2010, Database Voyager)

Препарат	Доза (мг)	n	Динамика показателя от исходного (среднее значение) %		
Розувастатин	5	670	-38,8 (0,9)	5,5 (0,8)	6,0 (0,7)
	10	11,690	44,1 (0,6)	6,1 (0,5)	6,5 (0,4)
	20	3,554	49,5 (0,5)	7,0 (0,4)	6,0 (0,4)
	40	2,983	54,7 (0,4)	7,9 (0,4)	6,4 (0,5)
Аторвастатин	10	7,837	35,5 (0,6)	4,5 (0,5)	4,7 (0,4)
	20	3,908	41,4 (0,5)	3,5 (0,5)	3,2 (0,4)
	40	1,324	46,2 (0,5)	2,4 (0,5)	2,2 (0,6)
	80	2,072	50,2 (0,4)	2,3 (0,4)	0,1 (0,6)
Симвастатин	10	165	27,4 (1,4)	4,2 (1,3)	5,2 (1,3)
	20	2,929	33,0 (0,6)	5,0 (0,6)	5,2 (0,5)
	40	548	38,9 (0,9)	5,0 (0,8)	6,4 (0,8)
	80	479	45,0 (1,0)	5,3 (0,9)	5,9 (0,9)

Примечание: n – количество пациентов, у ~ 35 % пациентов Апо А-I не был определен.

рованной ИБС в повседневной клинической практике, было показано, что только 30,1 % пациентов с ИБС принимали статины и лишь 29,8 % из них достигали целевого уровня (А.В.Сусеков, 2006).

Как было показано в эпидемиологической части исследования ОСКАР-2006 (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг.), в поликлинической практике статины получают чуть > 5 % пациентов высокого риска, из них целевых значений ХС ЛНП достигали чуть > 4,3 % (С.А.Шальнова, А.Д.Деев, 2006).

Таким образом, результаты этих исследований показывают, что существует большой разрыв между официальными рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению ДЛП у больных ИБС и повседневной клинической практикой.

Вопросы эффективности лечения статинами пациентов с очень высоким риском ССЗ: рекомендации, реальная клиническая практика и возможности комбинированной терапии

Вопрос достижения целевых уровней ХС ЛНП наиболее актуален для пациентов высокого и очень высокого риска.

К категории очень высокого риска относятся пациенты с любым из следующих состояний (ESC/EAS Guidelines, 2011):

- Наличие ССЗ, подтвержденного с использованием инвазивных или неинвазивных методов, наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), выполнение реваскуляризации артерий, перенесенный ишемический инсульт или наличие заболевания периферических артерий (ЗПА).
- Пациенты, страдающие сахарным диабетом 2 типа (СД-2) или СД 1 типа (СД-1) с повреждением органов-мишеней (ПОМ), проявляющимся, например, микроальбуминурией (МАУ).
- Пациенты с умеренной или тяжелой хронической болезнью почек (ХБП) – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73м².
- Пациенты с 10-летним риском по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation for disease control) ≥ 10 %.

Таким образом, в новых рекомендациях ESC/EAS 2011 к категории “очень высокий риск” отнесены, в т.ч., больные СД-2 и умеренной/выраженной ХБП вне зависимости от наличия или отсутствия у них ИБС или других проявлений атеросклероза.

Экспертами были обсуждены вопросы существующих ограничений использования высоких доз статинов у пациентов очень высокого риска в реальной клинической практике.

В частности, как было показано в исследовании DYSIS, 80 % пациентов, включенных в исследование и принимавших статины, относились к категории высокого риска, в то же время пациенты, принимавшие высокие дозы статинов, составляли в этой группе – 11,3 % (Gitt AK, et al., 2011).

В европейской программе REALITY (Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy) применение начальных доз статинов составило 80–95 % (Ganse EV, 2005).

В исследовании MSS (Moscow Statin Survey) было показано, что из всех пациентов, лечившихся статинами, 91 % больных принимали начальные дозы статинов, 9 % – умеренные дозы, и ни один пациент не получал терапию высокими дозами. Больные, достигшие целевого уровня в группах очень высокого риска (после ИМ, больные СД-2 и пациенты, перенесшие операции на сосудах сердца), составили 35,5 %, 28,5 %, 34,6 %, соответственно (Сусеков А.В., Россия, 2006).

Эзетимиб, единственный представитель класса ингибиторов абсорбции ХС в кишечнике, селективно ингибирует абсорбцию в кишечнике, в то время как статины – синтез ХС в печени. Этот двойной ингибирующий эффект при комбинировании эзетимиба со статинами является единственным подходом, позволяющим контролировать оба взаимно дополняющих источника ХС, и, соответственно, обладает большей эффективностью в снижении концентрации ХС в крови, нежели монотерапия статинами.

При экстраполяции имеющихся данных по показателям достижения ХС ЛНП у пациентов с очень высоким риском получается, что абсолютное снижение уровня ХС ЛНП до < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл) или относительное снижение уровня этого показателя, минимум, на 50 % наилучшим образом влияет на снижение риска ССЗ. Таким образом, для пациентов из группы очень высокого риска ССЗ целью терапии является снижение уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС ЛНП на 50 % (класс доказательности I, уровень доказательности – А).

Больным, относящимся к категории очень высокого риска и с выраженной ГХС, достижение целевого уровня ХС ЛНП возможно либо при монотерапии с использованием высоких доз статинов, либо при применении комбинированной гиполипидемической терапии с назначением средних суточных доз статинов в комбинации с эзетимибом. Однако даже в максимальных суточных дозах статины (симвастатин, аторвастатин и розувастатин) снижают уровень ХС ЛНП

Таблица 2

Рекомендации по лечению ДЛП при СД (ESC/EAS Dyslipidemia Guidelines, 2011)

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД-1 с МАУ и заболеванием почек рекомендуется снижение уровня ХС ЛНП (минимум на 30 %) назначением статинов в качестве средства первого выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия), независимо от исходной концентрации ХС ЛНП	I	C
У пациентов с СД-2 и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте > 40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более ФР ССЗ или с признаками ПОМ, рекомендуемый уровень ХС ЛНП составляет < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС не-ЛВП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) и апо В < 80 мг/дл*	I	B
У всех пациентов с СД-2 без других ФР целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (< ~ 100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС не-ЛВП < 3,3 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апо В < 100 мг/дл.	I	B

Примечание: *для учреждений, где определение этих показателей возможно.

на 45–54,7 % (таблица 1), в то же время комбинированная терапия статинами с эзетимибом приводит к дополнительному снижению ХС ЛНП на 24–26 % (Mikhailidis DP, et al., 2007).

Таким образом, пациентам очень высокого риска с исходно высоким уровнем ХС ЛНП > 3,91–4,5 ммоль/л достижение целевых уровней ХС ЛНП является задачей, которую не всегда можно решить с помощью монотерапии максимальными дозами статинов.

Статины являются “золотым стандартом” гиполипидемической терапии. Очевидно, что доза статина напрямую коррелирует со степенью снижения ХС ЛНП и для достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска показано применение статинов в эффективных дозах, обеспечивающих оптимальное снижение уровня липидов. В то же время, риск развития побочных эффектов (ПЭ) возрастает с увеличением дозы статина. В связи с тем, что получены новые данные, касающиеся риска развития ПЭ на фоне терапии высокими дозами статинов, на обсуждение экспертов вынесен вопрос о безопасности высоких доз статинов и возможных альтернативах достижения эффективности гиполипидемической терапии с сохранением профиля безопасности.

Вопросы безопасности лечения высокими дозами статинов

В последние годы отмечается тенденция к ограничению использования высоких доз статинов, обусловленная вопросами безопасности, которая коснулась розувастатина 40 мг (2004г, 2005г) и симвастатина 80 мг (2011г). В 2011г Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) рекомендовало ограничить применение симвастатина в дозе 80 мг/сут. в связи с большей частотой развития случаев миопатии и рабдомиолиза при применении симвастатина в дозе 80 мг/сут. в сравнении с дозой 20 мг (анализ исследования SEARCH, FDA).

Хорошо известно, что риск развития миопатии/рабдомиолиза является дозозависимым. В то же время, для достижения целевых уровней ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л (ESC/EAS Guidelines, 2011) как цели лечения у пациентов очень высокого риска и, в особенности у пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП (>3,91 ммоль/л), показано применение высоких доз статинов. В то же время, назначение высоких доз статинов не рекомендуется пациентам с ФР миопатий, а также пациентам, которым по каким-либо причинам максимальная доза статинов не может быть назначена. Альтернативным подходом для достижения поставленных целей является применение комбинированной терапии с использованием средних доз статинов (аторва – 20–40 мг/сут., симва – 20–40 мг/сут., розува – 10–20 мг/сут.) в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут.

Перед Советом экспертов был поставлен вопрос: является ли комбинированная терапия с использованием средних

суточных доз статинов (аторва – 40 мг / розува – 10–20 мг / симва – 40 мг) в комбинации с эзетимибом 10 мг альтернативой высоким дозам статинов в отношении предупреждения развития ПЭ

— миопатии, рабдомиолиза,

— новых случаев СД?

Совет экспертов считает, что риск ПЭ (рабдомиолиз, миопатии) при назначении высоких доз статинов встречается чаще, нежели при назначении низких и умеренных суточных доз. Назначение максимально высоких доз симвастатина 80 мг/сут. в настоящее время не рекомендуется.

Если целевой уровень на фоне терапии высокими дозами статинов достигнуть не удастся, то к статину следует добавить эзетимиб в дозе 10 мг/сут., что должно сопровождаться дополнительным снижением уровня ХС ЛНП на 20–25 %.

В случаях, когда монотерапия высокими дозами, по мнению врача, может привести к развитию осложнений (пациенты с исходно повышенным уровнем печеночных ферментов, с перенесенными заболеваниями печени и мышечной системы, одновременный со статинами прием антагонистов кальция (АК), тиазидных диуретиков (тД), антибиотиков-макролидов, цитостатиков, фибратов, никотиновой кислоты) статины целесообразно назначать в умеренных дозах в комбинации с эзетимибом.

Экспертами Совета было высказано мнение о необходимости оптимизации алгоритма лечения пациентов с очень высоким риском, который подразумевает

- Начало лечения пациентов очень высокого риска при отсутствии сопутствующих ФР развития миопатий с терапевтически эффективных доз статинов, адекватных необходимому снижению ХС ЛНП и достижению целевого уровня, и, при недостаточной эффективности, переход или на комбинированную терапию (включающую среднюю дозу статина и эзетимиб) или на дальнейшее титрование дозы статина.
- В том случае, если у пациента очень высокого риска с исходно высоким уровнем ХС ЛНП и потенциальной невозможностью достижения целевых уровней присутствуют ФР развития миопатии, и врач опасается назначать им высокие дозы статинов, целесообразно начать лечение статинами в комбинации с эзетимибом.

Гиполипидемическая терапия в лечении пациентов с СД

В новых рекомендациях ESC/EAS 2011 года больные СД-2 относятся к категории очень высокого риска вне зависимости от наличия или отсутствия у них ИБС или других проявлений атеросклероза и субклинического ПОМ. Цель лечения пациентов с СД-2 является снижение уровня ХС ЛНП до < 1,8 ммоль/л (< ~ 70 мг/дл) или снижение исходного уровня

Таблица 3

Коррекция доз статинов при ХБП (KDOQI clinical practice guidelines, 2003; Harper CR, 2008)

Препарат	СКФ 90—60 мл/мин/ 1,73 м ²	СКФ 15—59 мл/мин/ 1,73 м ²	СКФ <15 мл/мин/ 1,73 м ²	Примечание
Аторвастатин	нет	нет	нет	
Флувастатин	нет	Не определено	Не определено	↓ дозу до ½ при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Ловастатин	нет	↓ до 50 %	↓ до 50 %	↓ дозу до ½ при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Правастатин	нет	нет	нет	Начать с 10 мг/сут. при СКФ <60мл/мин/1,73 м ²
Розувастатин	нет	5—10 мг	5—10 мг	Начать с 5 мг/сут. при СКФ <30мл/мин/1,73 м ² Макс. доза 10 мг/сут.
Симвастатин	нет	нет	5 мг	Начать с 5 мг/сут. при СКФ <10мл/мин/1,73 м ²

ХС ЛНП на ≥ 50 % (класс доказательности I, уровень доказательности — А).

По результатам мета-анализа исследований статинов у больных СД (Preiss D, et al., 2011), было показано, что высокие дозы статинов ассоциируются с повышением риска развития СД. В 5 клинических исследованиях с участием 32752 пациентов исходно без СД, у 2749 (8,4 %) пациентов развился СД, при этом 1449 пациентов получали высокие дозы статинов, 1300 — средние дозы. В группе пациентов, находившихся на интенсивной гиполипидемической терапии, число новых случаев СД-2 было на 149 больше, чем в группе больных, которых лечили средними дозами статинов: отношение рисков (ОР), 1,12; 95 % доверительный интервал (ДИ), 1,04—1,22 (Press D, 2011).

Еще более актуальным становится вопрос о терапии пациентов с СД с исходно высоким уровнем ХС ЛНП ($\geq 3,9$ ммоль/л) с точки зрения эффективности лечения и профиля безопасности.

В результате обсуждения, эксперты пришли к мнению, что полученные сведения о возможном увеличении риска развития СД на фоне терапии статинами не должны влиять на принятие решения о проведении лечения статинами, т. к. абсолютное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска перевешивает незначительное повышение частоты развития новых случаев СД.

В рекомендациях ESC/EAS 2011г по лечению ДЛП стратегия лечения больных СД представлена в таблице 2.

При рассмотрении вопроса о преимуществах и недостатках применения высоких доз статинов и терапии умеренными дозами статинов в комбинации с эзетимибом у пациентов с СД и исходно высоким уровнем ХС ЛНП.

Эксперты пришли к общему мнению о том, что лечение пациентов должно проводиться в соответствии с представленными алгоритмами как лечение пациентов с очень высоким риском.

Роль комбинированной гиполипидемической терапии в лечении пациентов с хронической болезнью почек

ХБП является распространенным заболеванием, которое рассматривается как эквивалент ИБС по ССР. В США распространенность ХБП превышает распространенность СД — 16,8 % и 9,6 %, соответственно (Coresh J, 2007).

В июне 2011г были получены официальные результаты исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection), цель которого состояла в оценке эффективности и безопасности комбинации симвастатина с эзетимибом у больных ХБП.

В исследование было включено > 9 тыс. больных ХБП. Для достижения снижения уровня ХС ЛНП на ~ 1 ммоль/л назначалась комбинированная терапия с использованием низкой дозы

статины (20 мг/сут. симвастатина) в сочетании с ингибитором всасывания ХС в кишечнике эзетимибом — 10 мг/сут.

За период наблюдения (медиана 4,9 года) уровень ХС ЛНП в группе, принимавшей симвастатин + эзетимиб, снизился в среднем на 0,85 ммоль/л; соответственно на 17 % уменьшилось число сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой, принимавшей плацебо (n=526 [11,3 %] vs n=619 [13,4 %]; ОР — 0,83, при 95 % ДИ 0,74—0,94 (p=0,0021). Число ИМ или случаев коронарной смерти в группе симвастатина с эзетимибом снизилось незначительно по сравнению с группой плацебо (213 [4,6 %] vs 230 [5,0 %] соответственно; ОР — 0,92, 95 % ДИ 0,76—1,11 (p=0,37), но частота негеморрагических инсультов 131 [2,8 %] vs 174 [3,8 %] — ОР 0,75, 95 % ДИ 0,60—0,94 (p=0,01) и случаев реваскуляризации артерий 284 [6,1 %] vs 352 [7,6 %] — ОР 0,79, 95 % ДИ 0,68—0,93 (p=0,0036) уменьшились статистически достоверно. Риск миопатии в группе симвастатина с эзетимибом составил 2 случая на 10 тыс. больных в год: 9 (0,2 %) случаев vs 5 (0,1 %) в группе плацебо.

Таким образом, в исследовании SHARP, проведенном на популяции пациентов с ХБП на додиализной стадии, было показано, что применение комбинированной гиполипидемической терапии симвастатина с эзетимибом (фиксированной комбинации) в невысоких дозах приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (класс доказательств IIa).

На обсуждение экспертов был вынесен вопрос о том, может ли комбинированная терапия (статин+эзетимиб) с использованием статины в средних дозах у пациентов с ХБП рассматриваться в качестве терапии первого ряда и обладает ли комбинированная терапия преимуществом с точки зрения безопасности перед монотерапией статинами?

Эксперты пришли к заключению, что комбинированная терапия симвастатином 20 мг/сут. + эзетимибом 10 мг/сут. может рассматриваться в качестве терапии первого ряда у пациентов с ХБП, удовлетворяющим критериям включения в исследование SHARP: креатинин (Кр) сыворотки >150 мкмоль/л у мужчин и >130 мкмоль/л у женщин.

Эксперты отметили, что при назначении гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП, необходимо принимать во внимание фармакокинетические параметры гиполипидемических препаратов и необходимость коррекции доз при снижении СКФ (таблица 3).

Таким образом, у пациентов с ХБП аторвастатин и симвастатин характеризуются очевидными фармакокинетическими преимуществами. Однако, учитывая отсутствие необходимости коррекции доз эзетимиба, назначение комбинированной терапии у пациентов с ХБП (симвастатин + эзетимиб) с учетом данных исследования SHARP, представляется наиболее оптимальным решением.