

# Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике

А. А. Лякишев, А. Е. Семенова, С. В. Миклишанская

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Моск

## Абстракт

*В патогенезе атеросклероза большая роль отводится холестериновой гипотезе прогрессирования заболевания. Показано, что повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) увеличивает риск ишемической болезни сердца. Подтверждена прямая связь между снижением уровня общего холестерина и ХС ЛНП и снижением сердечно-сосудистого риска. Препаратами выбора для коррекции уровня ХС ЛНП являются статины. Однако монотерапия статинами не всегда позволяет достичь желаемого результата, в этом случае целесообразно использование комбинации статинов с другими гиполипидемическими препаратами. Получены данные по хорошей эффективности комбинации статинов с эзетимибом, что за счёт воздействия одновременно на оба механизма, определяющих уровень холестерина в крови (абсорбция в кишечнике и синтез в печени), оказывает выраженное гиполипидемическое действие. В настоящее время проводятся исследования долгосрочных эффектов комбинированной терапии статинами и эзетимибом.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, гиперлипидемия, статины, эзетимиб.

## Ezetimibe in clinical practice

A. A. Lyakishev, A. E. Semenova, S. V. Miklishanskaya

## Abstract

*Cholesterol hypothesis plays an important role in understanding of atherosclerotic process. Now it is proved that increased low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels increase risk of coronary artery disease. And there is a direct connection between a decrease of total cholesterol and LDL-C levels and a decrease of cardiovascular risk. Nowadays statins are the medications of choice for hyperlipidemia treatment. However a monotherapy with statin sometimes is not enough for reaching target cholesterol goals, in this case a combination of hypolipidemic medications can be used. A combination of statin with ezetimibe can be recommended as highly effective in achieving cholesterol targets by having an impact on both mechanisms which determine cholesterol level in the human blood (intestine absorption and hepatic synthesis). The presence of pleiotropic effects of ezetimibe and its ability to influence on patients' prognosis are still unknown and are the subjects of investigation. These data will help to determine the place of ezetimibe in clinical practice.*

**Key words:** atherosclerosis, hyperlipidemia, statin, ezetimibe.

Высокий уровень холестерина (ХС) плазмы крови является самым сильным фактором риска. Клинические исследования по первичной и вторичной профилактике атеросклероза показали, что терапия статинами может значительно снизить общую и сердечно-сосудистую смертность [1-3]. Статины оказывают антиатеросклеротический эффект в первую очередь посредством снижения уровня ХС ЛНП на 30-50%. Их положительный эффект на сосудистую стенку опосредуется также нелипидными механизмами (плейотропное действие) – подавлением воспаления [4], уменьшением эндотелиальной дисфункции [5]. Целью гиполипидемической терапии для больных высокого риска является снижение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) менее 2,0 ммоль/л [6-8]. Однако, многие больные не достигают целевых уровней ХС ЛНП при монотерапии имеющимися препаратами, в связи с чем остается необходимость в разработке новых методов коррекции дислипидемии. Одним из таких подходов является подавление кишечного всасывания билиарного и пищевого ХС.

Существует ряд агентов, способных подавлять всасывание ХС в кишечнике. Среди них станолы и стеролы растительного происхождения, синтетические сапонины и др. Некоторые из них нашли практическое применение в составе маргаринов [9], но большинство препаратов даже при использовании в больших дозах оказались недостаточно эффективными. С другой стороны, эзетимиб – первый представитель нового класса высоко селективных ингибиторов всасывания ХС, в очень малых дозах оказывает выраженный гиполипидемический эффект. Эзетимиб подавляет кишечное всасывание пищевого и билиарного ХС, а также фитостеролов и некоторых оксистеролов [10] путем связывания с недавно открытым белком, транспортирующим ХС (Niemann-Pick C1 like 1 protein – NPC1L1) и локализуемым в апикальной мембране энтероцитов тонкого кишечника [11-14].

ЗН-эзетимиб, введенный внутривенно, локализуется в щеточном крае энтероцитов тонкого кишечника. В кишечнике эзетимиб быстро подвергается метаболическому превращению в глюкуронид, ко-

торый еще более активно блокирует всасывание ХС. Пик концентрации препарата в крови наступает через 2-3 часа после приема его внутрь. Как эзетимиб, так и его метаболит рециркулируют между кишечником и печенью, длительный период полувыведения (примерно 22-24 часа) и наличие активного метаболита позволяют назначать препарат один раз в любое время суток. В результате действия эзетимиба уменьшается поступление ХС из кишечника в печень, что в свою очередь индуцирует синтез рецепторов ЛНП [15]. Конечным результатом является снижение ХС ЛНП в плазме крови. Эзетимиб не изменяет всасывания кишечных триглицеридов, жирорастворимых витаминов, желчных кислот. По механизму действия эзетимиб отличается от других агентов, действующих на липиды внутри кишечника, – фитостеролов, фитостанолов, полимеров, секвестрантов желчных кислот, орлистата.

Максимальный гиполипидемический эффект эзетимиба развивается после двух недель. Фармакокинетика эзетимиба не зависит от пола, возраста, функции почек или печени. Тем не менее, учитывая отсутствие данных о безопасности длительного применения, эзетимиб не рекомендуется назначать больным с умеренными или тяжелыми поражениями печени. Гиполипидемический эффект препарата хорошо коррелирует с его дозой и концентрацией в крови. При анализе эффективности лечения 399 больных Т. Sudhor и К. Van Bergman [15] нашли, что при назначении эзетимиба в дозах 1, 5 и 10 мг один раз в день уровень ХС ЛНП снизился соответственно на 12,7%, 15,8% и 19,4%, дальнейшее увеличение дозы сопровождалось лишь незначительным увеличением эффекта. Эзетимиб и его глюкуронидный метаболит выводятся с калом (90%) и мочой (10%) [16].

Эзетимиб слабо взаимодействует с другими агентами на уровне ферментов цитохрома Р450 или N-ацетилтрансферазы [15-17]. Эзетимиб существенно не влияет на фармакокинетику таких лекарств как статины, варфарин, глипизид, дигоксин, антацидные средства, пероральные контрацептивные препараты, циметидин [17, 18]. Одновременный прием холестирамина снижает концентрацию самого эзетимиба в плазме крови на 55%.

При назначении эзетимиба по 10 мг\сут лицам с умеренной гиперхолестеринемией через 2 недели отмечалось снижение фракционной скорости всасывания ХС на 54% по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Скорость синтеза ХС компенсаторно возрастала на 89%. Содержание общего ХС и ХС ЛНП в крови снижалось на 15,1% и 20,4%, соответственно [15].

В фазе II клинических испытаний у 432 больных с первичной гиперхолестеринемией монотерапия эзетимибом по 10 мг\сут достоверно снизила ХС ЛНП на 18% ( $p < 0,01$ ), и увеличила ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 3,5% ( $p < 0,01$ ) в сравнении с плацебо [19, 20]. В более широких испытаниях III фазы (1719 больных с первичной ги-

перхолестеринемией) подтверждено, что эзетимиб по 10 мг\сут снижает ХС ЛНП примерно на 19%, хорошо переносится, не отличаясь существенно от плацебо по профилю побочных действий [21-23].

По данным Н. Davis и соавт. [24], эзетимиб эффективно подавляет прогрессирование экспериментального атеросклероза сонных артерий у мышей.

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом позволяет достичь большего снижения общего ХС плазмы крови, чем монотерапия любым из этих препаратов вследствие комплементарного действия этих классов лекарств на экзогенный и эндогенный источники ХС. В исследовании С. Ballantyne и соавт. [25] одновременное назначение эзетимиба 10 мг и симвастатина 10–80 мг в день у 628 больных с первичной гиперхолестеринемией дало дополнительное снижение ХС ЛНП на 13,8% ( $p < 0,01$ ), триглицеридов на 7,5% ( $p < 0,01$ ) и увеличение ХС ЛВП на 2,4% ( $p = 0,03$ ) в сравнении с монотерапией симвастатином, что указывает на аддитивный эффект этих двух препаратов. При использовании эзетимиба в комбинации с различными статинами наблюдается дополнительное снижение ХС ЛНП на 6-20%, наряду с благоприятными изменениями уровней ХС ЛВП, ТГ и апо В-100 у больных с гиперлипидемиями [26-29].

Эффективность и безопасность добавления эзетимиба к проводимой терапии статинами оценивалось в другом исследовании Н. Vays и соавт. [19] у 769 больных с первичной гиперхолестеринемией, причем всем больным было показано дальнейшее снижение ХС ЛНП до уровня менее 2,6 ммоль/л. При комбинированной терапии отмечено дополнительное снижение ХС ЛНП на 21,4% в сравнении с группой статин+плацебо ( $p < 0,001$ ). Необходимого снижения ХС ЛНП ( $< 2,6$  ммоль/л) удалось достичь у 71,5% больных на комбинированной терапии и только у 18,9% на монотерапии статинами ( $p < 0,001$ ).

Назначение 10 мг эзетимиба и начальной дозы статина (10 мг) позволяет быстро достичь такого же снижения ХС ЛНП, как длительное титрование статина до максимальной дозы 80 мг. Так, комбинация симвастатина и эзетимиба по 10 мг была значительно эффективнее ( $p < 0,01$ ) в снижении ХС ЛНП, чем монотерапия симвастатином по 10, 20 и 40 мг. Если комбинированная терапия малыми дозами этих препаратов сразу снизила ХС ЛНП на 46%, то при последовательном назначении симвастатина по 10, 20, 40 и 80 мг соответствующее снижение ХС ЛНП составило 27%, 37%, 38% и 45% [30].

Лечение эзетимибом 10 мг и аторвастатином 10 мг было столь же эффективно, как и монотерапия аторвастатином 80 мг в снижении ХС ЛНП и более эффективно ( $p < 0,01$ ), чем назначение аторвастатина по 10, 20 и 40 мг в сутки. При комбинированной терапии в указанных дозах ХС ЛНП снизился на 53%, тогда как при лечении одним аторвастатином по 10, 20, 40 и 80 мг снижение ХС ЛНП составило соответственно 37%, 42%, 45%

и 54% [31]. Сходные результаты комбинированной терапии были получены при сочетании эзетимиба с такими статинами как симвастатин [27, 31-34], аторвастатин [31, 35], розувастатин [36-38], лова-статин [27, 31], правастатин [31, 33].

Выраженный гиполипидемический эффект комбинированной терапии особенно важен при лечении больных с гетеро- или гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в частности, детей, находящихся на длительном лечении процедурами ЛНП-афереза. Дальнейшее подтверждение аддитивного эффекта получено в исследовании 50 больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, половина из которых получала также ЛНП-аферез [32].

В другом исследовании лечения семейной гиперхолестеринемии сравнивали комбинацию эзетимиба и аторвастатина или симвастатина в дозах 40-80 мг с эффектами монотерапии статинами в дозе 80 мг, при этом каждый режим оценивался по способности снижать ХС ЛНП по сравнению с уровнем, достигнутым аторвастатином или симвастатином 40 мг. Оказалось, что комбинация эзетимиб 10 мг плюс статин 80 мг дала дополнительное снижение ХС ЛНП на 20,5% ( $p=0,0001$ ) в сравнении с монотерапией статином. При особенно высоком уровне ХС ЛНП у больных с семейной гиперхолестеринемией можно снизить уровень ХС ЛНП на 60% сочетанием статинов с эзетимибом [27].

L. Simons и соавт. [35] изучали эффект добавления 10 мг эзетимиба у 191 больного с СД2 и у 195 больных с метаболическим синдромом, получавших лечение статинами. В той и другой группе комбинированная терапия эзетимибом и статинами была значительно эффективнее, чем монотерапия статинами в снижении уровней общего ХС, ХС ЛНП, аполипопротеина В, ТГ ( $p<0,001$  для всех показателей в сравнении с плацебо). Значительно больше больных достигли целевых уровней ХС ЛНП на комбинированной терапии, чем на монотерапии статинами ( $p<0,001$ ).

При комбинированной терапии симвастатином и эзетимибом отмечено также снижение С-реактивного белка на 35%, что почти вдвое больше, чем при монотерапии симвастатином (18%) [39]. Таким образом, эзетимиб оказывает потенцирующее действие на подавление неспецифического воспаления под влиянием статинов [39-41].

Неалкогольная жировая болезнь печени является компонентом метаболического синдрома, сопровождается резистентностью к инсулину, дислипидемией и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Экспериментальные исследования последних лет показывают, что эзетимиб улучшает печеночную чувствительность к инсулину, снижает воспаление, жировую инфильтрацию, развитие стеатоза и фиброза печени [42-45]. Выраженное ожирение часто сопровождается жировой инфильтрацией не только печени, но и стенок желчного пузыря с нарушением его сократимости и воспалением. В связи с этим имеются предложения ис-

пользовать эзетимиб и для лечения больных с холецистостеатозом и холестериновыми камнями [46, 47].

Лечение эзетимибом по 10 мг/сут в III фазе клинических испытаний хорошо переносилось, профиль безопасности эзетимиба не отличался от плацебо [48]. Частота нежелательных реакций на плацебо составила 64,3%, число прекративших лечение 3,8%, в группе эзетимиба 62,6% и 3,6%, соответственно. Клинически значимое повышение печеночных ферментов было одинаковым в обеих группах. Имеются лишь единичные описания миопатических реакции без увеличения риска рабдомиолиза [49]. Однако, представление о хорошей переносимости эзетимиба составлено на основании кратковременных наблюдений (до 12 недель), пока что мало известно о переносимости препарата при длительном лечении [50].

В настоящее время изучается долговременная эффективность комбинации фиксированных доз эзетимиба 10 мг и симвастатина 10-80 мг. В продаже имеется комбинированный препарат Инеджи (Виторин), содержащий симвастатина 10, 20 или 40 мг и эзетимиба 10 мг. С 2005 года проводится международное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности виторина 10/40 в сравнении с симвастатином 40 мг у больных со стабилизированным острым коронарным синдромом (IMPROVE IT) [51, 52]. Если уровень ХС ЛНП снизится недостаточно, доза симвастатина может быть увеличена до 80 мг. Клиническая эффективность будет оценена по суммарному показателю «смерть + крупное коронарное событие + инсульт». В июне 2010 закончено включение 18000 больных, результаты исследования станут известны в 2015 году.

## Заключение

Внедрение в практику эзетимиба, обладающего совершенно новым механизмом действия, обещает дать дополнительный успех в лечении и профилактике атеросклероза, так как позволяет значительно эффективнее контролировать липидные нарушения. Основным показанием к применению эзетимиба является необходимость дополнительного снижения ХС ЛНП на фоне проводимой терапии статинами. Другим показанием является необходимость поддерживать целевой уровень ХС ЛНП в комбинации с малыми или умеренными дозами статинов, что позволяет уменьшить риск гепатотоксических реакций и миопатии, возможных при назначении максимальных доз статинов. Показанием к применению эзетимиба может быть монотерапия у больных с непереносимостью или резистентностью к статинам.

В последнее время обострилась дискуссия о роли эзетимиба в профилактике и лечении атеросклероза [53, 54]. До настоящего времени не известно, насколько эзетимиб способен снижать риск крупных сердечно-сосудистых осложнений

при длительном применении. Последовательные сторонники снижения уровня ХС ЛНП по принципу «чем ниже, тем лучше» считают, что эзетимиб должен снижать сердечно-сосудистый риск, так как расширяет возможности врачей добиваться целевых уровней ХС ЛНП. Многие исследования последних 30 лет показывают, что осложнения атеросклероза действительно снижаются при снижении

уровня ЛНП, независимо от того, каким механизмом достигнут гиполипидемический эффект [55, 56]. Более консервативный подход состоит в ограниченном использовании эзетимиба только как препарата второго ряда до получения результатов долговременных испытаний. Ситуация возможно прояснится в 2015 году, когда станут известны результаты исследования IMPROVE-IT.

### Список литературы

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
2. Shepberd J, Cobble S.M., Ford J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333:1301-1307.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
4. Ridker P.M., Danielson E, Fonseca F.A. et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
5. Egashira K., Hirooka Y., Kai H. et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994;89:2519-2524.
6. Adult Treatment Panel III. Summary of third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*, 2001; 285:2486-2497.
7. Grundy S.M., Cleeman J. I., Bairey Merz C. N. et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(6). Приложение 3.
9. Н. В. Перова, В. А. Метельская. Растительные стерины и станола в роли пищевых факторов, снижающих гиперхолестеринемии путем ингибирования всасывания холестерина в тонком кишечнике. *Кардиология* 2008; 5:62-66.
10. Bays H.E., Neff D., Tomassini J.E., Tersbakovec A.M. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6:447-470.
11. Altmann S.W., Davis H.R., Zbu L.J. et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2000, 303: 1201-1204.
12. Garcia-Calvo M., Lisnock J., Bull H.G. et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:8132-8137.
13. Turley S.D. Dietary cholesterol and the mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl. S):S29-S35.
14. Bosner M.S., Lange L.G., Stenson W.F., Ostlund R.E. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotope tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 1999;40:302-308.
15. Sudhop T., von Bergman K. Cholesterol absorption inhibitors for the management of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002; 62:2333-2347.
16. Sudhop T., Lutjohann D., Kodala A. et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106:1943-1948.
17. Van Heek M., Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl. J):J5-J8.
18. Bruckert B., Giral P., Tellier P. Perspectives in Cholesterol-Lowering Therapy: The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003; 107:3124-3128.
19. Bays H.E., Moore P.B., Drebnal M.A. et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23:1209-1230.
20. Pandor A., Ara R.M., Tumor I. et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568-580.
21. Ballantyne C.M. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 2002; 4(Suppl. J):J9-J18.
22. Dujovne C.A., Ettinger M.P., McNeer J.F. et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90:1092-1097.
23. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, et al. For the Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*. 2003; 57:363-368.
24. Davis H.R. Jr, Compton D.S., Hoos L., Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:2032-2038.
25. Ballantyne C.M., Blazing M.A., King T.R. et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93:1487-1494.
26. Gagne C., Bays H.E., Weiss S.R. et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90:1084-1091.

27. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105:2469-2475.
28. Melani I, Mills R, Hassman D. et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24:717-728.
29. Mikbailidis D. P., Sibbring G. C., Ballantyne C. M. et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2009-2026.
30. Goldberg A. C., Sapre A., Liu J. et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:620-629.
31. Ballantyne C. M., Houri J., Notarbartolo A. et al. for the Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107:2409-2415.
32. Davidson M. H., McGarry T., Bettis R. et al. on behalf of the Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2125-2134.
33. Kerzner B., Corbelli J., Sharp S. et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 91:418-424.
34. Feldman T., Koren M., Insull W. Jr et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93:1481-1486.
35. Simons L., Tonkon M., Masana L. et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1437-1445.
36. Ballantyne C. M., Weiss R., Moccetti T. et al.; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007; 99:673-680.
37. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1123-1130
38. Catapano A. L., Davidson M. H., Ballantyne C. M. et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2041-2053.
39. Sager P. T., Melani L., Lipka L. et al. for the Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92:1414-1418.
40. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103:369-374.
41. Gomez-Garre D., Munoz-Pacheco P., Gonzales-Rubio M. L. et al. Ezetimibe reduces plaque inflammation in a model of atherosclerosis in rabbits and inhibits monocyte transmigration in addition to its lipid-lowering effect. *Br J Pharmacol* 2009; 156:1218-1227.
42. Deusbi M., Nomura M., Kawakami A. et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007; 581:5664-5670.
43. Ahmed MH, Byrne CD. Ezetimibe as a potential treatment for non-alcoholic fatty liver disease: is the intestine a modulator of hepatic insulin sensitivity and hepatic fat accumulation? *Drug Discov Today* 2010; 15:590-595.
44. Zheng S, Hoos L, Cook J, et al. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 2008; 584:118-124.
45. Nozaki Y., Fujita K., Yoneda M. et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009; 51:548-553.
46. Tsai C. J. Steatohepatitis and fatty gallbladder disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1857-1863.
47. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang H. H. et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives. *Curr Med Chem* 2009; 16:1531-1542.
48. Kasbani A, Sallam T, Bheemreddy S. et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008; 101:1606-1613.
49. Slim H, Thompson P. D. Ezetimibe-related myopathy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2008; 2:328-334.
50. Peto R, Emberson J, Landray M. et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359:1357-1366.
51. Cannon C. P., Giugliano R. P., Blazing M. A. et al.; IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156:826-832.
52. Califf R. M., Lokhnygina Y., Cannon C. P. et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010; 159:705-709.
53. Kastelein J. J., Akdim F., Stroes E. S. et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [published correction appears in *N Engl J Med*. 2008; 358:1977]. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-1443.
54. Rossebui A. B., Pedersen T. R., Boman K. et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-1356.
55. The Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial Investigators. The relationship of incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251:351-364
56. Buchwald H., Campos C. T., Boen J. R. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 323:946-955.