

Одновременное ингибирование всасывания и синтеза холестерина при сочетанном применении эзетимиба и симвастатина

Д.М. Аронов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Simultaneous inhibition of cholesterol absorption and synthesis in combined therapy with ezetimibe and simvastatin

D.M. Aronov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Обзор посвящен фармакологической характеристике, механизму действия, гиполипидемической активности и плеотропным эффектам нового гиполипидемического средства эзетимиба, ингибирующего абсорбцию холестерина кишечником. Особое внимание уделено работам, в которых эзетимиб применялся в сочетании с другими гиполипидемическими средствами (статины, фибратами, секвестрантами желчных кислот). Показано, что начальная доза разных статинов в сочетании с 1 таблеткой (10 мг) эзетимиба снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в такой же степени, что и максимальная доза статина.

Ключевые слова: ингибирование абсорбции холестерина, комбинированная гиполипидемическая терапия, эзетимиб, статины.

This review is devoted to pharmacological characteristics, action mechanisms, hypolipidemic activity, and pleiotropic effects of a new hypolipidemic medication — ezetimibe, inhibiting intestinal cholesterol absorption. The combination of ezetimibe with other hypolipidemic drugs (statins, fibrates, bile acid sequestrants) is described in detail. Initial doses of various statins, together with one tablet (10 mg) of ezetimibe, reduce low-density cholesterol level as effectively as maximal statin doses.

Key words: Cholesterol absorption inhibition, combined hypolipidemic therapy, ezetimibe, statins.

Ежедневно человек потребляет > 300 мг холестерина (ХС). Еще 900 мг ХС синтезируется в печени. В процессе пищеварения из этого количества ХС высвобождаются свободный ХС, жирные кислоты (ЖК), моно- и дигидроглицериды, которые благодаря действию желчных кислот в кишечнике, инкорпорируются в водорастворимые мицеллы для транспортировки к месту абсорбции — на мембрану клеток слизистой оболочки тонкого кишечника.

Внутри энтероцитов под влиянием АХАТ (ацил-Коэнзим А-холестерол-ацилтрансферазы) эфиры ХС вместе с триглицеридами (ТГ) быстро включа-

ются в состав хиломикронов — частиц, богатых ТГ и эфирами ХС и содержащими лишь 1% белка. Хиломикроны через грудной проток попадают в левую подключичную вену. Продвигаясь по кровотоку, хиломикроны подвергаются воздействию липопротеинлипазы адипоцитов, миоцитов и скелетной мускулатуры. Этот фермент мобилизует и доставляет богатое энергией триглицеридное топливо к указанным выше тканям. Значительная часть содержимого хиломикронов в виде потенциально атерогенных ремнантов (осколков) хиломикронов, содержащих эфиры ХС, в оптимальных условиях быстро ассимилируются печенью. Период полурас-

пада хиломикронов в оптимальных условиях исчисляется минутами.

Но при подавлении выработки аполипопротеина (апо) AI, при нарушениях липидного обмена даже без клинических проявлений атеросклероза, из-за недостаточного рецепторного захвата избытка липопротеидов низкой плотности (ЛНП) циркуляция ремнантов хиломикронов, содержащих ХС ЛНП и ТГ, в кровотоке задерживается до нескольких часов, в зависимости от содержания жиров в принятой пищи.

Этот феномен, впервые обнаруженный [54], имеет не менее важное значение в атерогенезе, чем первичная гиперхолестеринемия (ГХС).

Наиболее эффективным путем снижения уровня ХС и достоверного уменьшения риска сердечно-сосудистой и отчасти общей смертности оказалось применение ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) с целью прекращения синтеза ХС в печени на уровне образования мевалоновой кислоты. Триумфальное шествие статинов в последнее десятилетие, начавшееся со знаменитого исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 1994, и результаты, полученные с их помощью, привели к пониманию того, что наиболее успешным путем снижения сердечно-сосудистых событий является достижение целевых уровней ХС ЛНП в зависимости от тяжести ожидаемого 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяемого по таблицам SCORE Европейского Общества Кардиологов, 2003.

Однако даже статины с их все более возрастающей гиполипидемической активностью оказались

неспособными во всех случаях приводить к целевому снижению уровня ХС ЛНП.

Появление эзетимиба — препарата, который уменьшает поступление ХС в кровоток путем ингибирования его абсорбции из полости кишечника, является серьезным шагом в повышении возможностей по воздействию на патогенные гипер- (ГЛП), дислипидемии (ДЛП) и атеросклероз.

В России эзетимиб зарегистрирован под торговым названием Эзетрол.

Краткая фармакологическая характеристика эзетимиба

Действие эзетимиба осуществляется в слизистой тонкого кишечника (рисунок 1). Эзетимиб всасывается на поверхности мембран эпителиальных клеток кишечника (в апикальной части энтероцита) и, попав в энтероцит, ингибирует всасывание ХС и ситостеролов из кишечника в энтероциты; при этом запасы ХС в печени сокращаются, что ведет к усилению его клиренса из крови и снижению его уровня [22]. Установлены интимные механизмы блокирования эндоцитоза мембранных микромонов, богатых пищевым ХС. Оказалось, что оно происходит вследствие связывания эзетимибом аминотрансферазы N (СД13) в мембране клеток щеточной каймы кишечника [32].

Попав в кишечник, 80% эзетимиба быстро превращается в более активный, чем сам эзетимиб, метаболит — глюкуронид эзетимиба. Остальная часть препарата медленно выводится из организма через кишечник [23,53]. Поступив в печень из воротных вен, эзетимиб экскретируется в желчь,

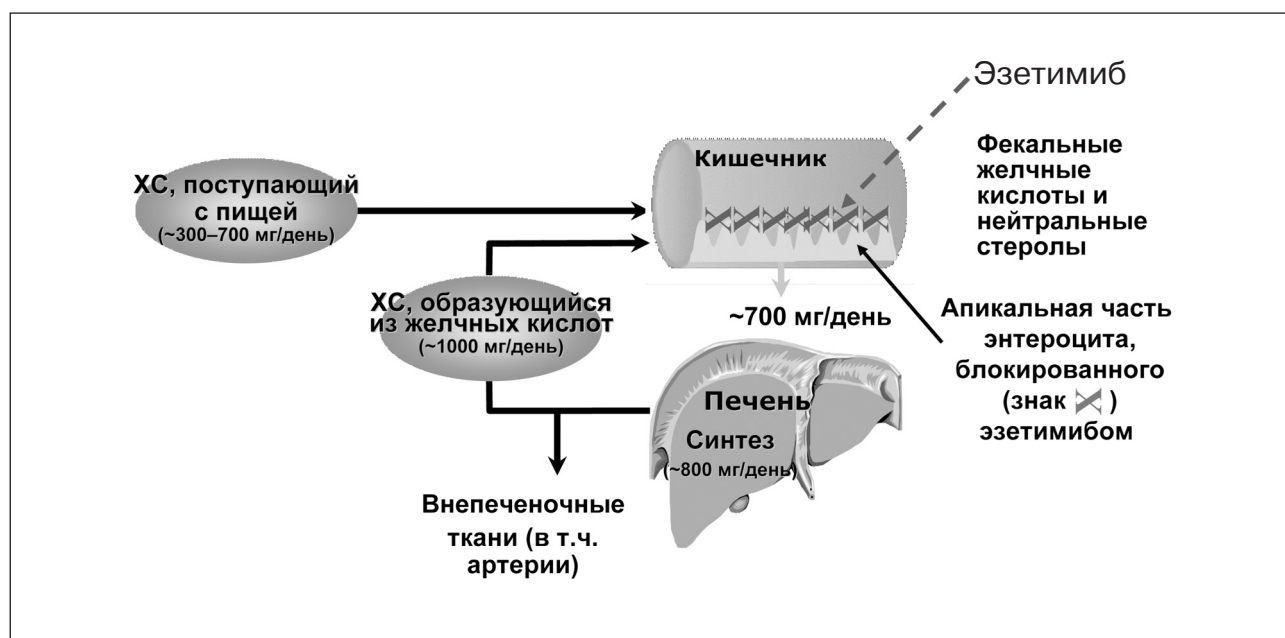


Рис 1. Уменьшение всасывания холестерина (пищевого и образующегося из желчных кислот в печени) с помощью эзетимиба

в результате чего в периферической крови его концентрация снижается. Образовавшийся в результате глюкуронизации метаболит эзетимиба гидролизуется и вновь абсорбируется. Этот циклический процесс распада и синтеза глюкуронида, осуществляющийся в кишечнике и печени, обеспечивает длительный период полураспада эзетимиба и возможность его одноразового применения в течение суток [18].

Выведение препарата и его метаболита из организма осуществляется с калом (78%) и мочой (11%). Полное выведение эзетимиба и его метаболита из организма происходит через 240 часов; основная масса препарата выводится в течение 24-72 часов [41].

Всасывание эзетимиба не зависит от пола больного, приема пищи, он не взаимодействует с цитохромом P450 [55], с рядом широко применяемых лекарств: с жирорастворимыми витаминами [26], гликозидами [29,48], оральными контрацептивами [25], варфарином [4]. В экспериментах на грызунах установлено, что его абсорбция не зависит от состояния эндокринной функции поджелудочной железы [19]. Важным свойством препарата является то, что при совместном назначении его со статинами не происходит никакого отрицательного влияния на фармакодинамику каждого из лекарств, поскольку он не взаимодействует с цитохромом P450 [28,38,44]. Именно этим обстоятельством объясняется то, что сочетание этих двух лекарственных средств не приводит к увеличению количества побочных эффектов.

Влияние эзетимиба на липиды крови

В нескольких рандомизированных исследованиях с участием в общей сложности >1 тыс. больных отработывалась оптимальная доза препарата. Анализ показал, что таковой является доза 10 мг/сут. [5,11]. Эта доза снижала уровень ХС ЛНП на 15% и более у 67,8% больных, а у 22% снижение было еще более выраженным — на 25% и выше.

В плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании эзетимиба участвовали 1719 человек с ГХС. Плацебо или 10 мг/сут. эзетимиба назначались в течение 12 недель. Снижение уровня ХС ЛНП составило 18,2%; обнаружена положительная достоверная динамика со стороны ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ТГ и апо В крови. Переносимость препарата была хорошей. Число побочных эффектов в группах плацебо и эзетимиба было одинаковым [26].

В 2004г завершилось другое крупное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование [27]. В него были включены 827 больных обоего пола >18 лет с уровнем ХС ЛНП 3,36-6,47 ммоль/л и ТГ плазмы <3,95 ммоль/л. Чтобы набрать указанное число больных, был произведен скрининг среди 2085 человек, потенциально подходивших для включения в программу. 1258 больных были

как не отвечающие критериям протокола или не желающие продолжить наблюдение. 622 человека были включены в группу плацебо, 205 — в контрольную (распределение в группы в соотношении 3:1). Изучалось влияние эзетимиба не только на уровень липопротеидов крови, но и на уровень жирорастворимых витаминов. Последнее было необходимо для решения вопроса о влиянии эзетимиба на жирорастворимые витамины в плане возможного отрицательного влияния на их всасываемость.

Результаты исследования оказались вполне удовлетворительными. После 12 недель лечения эзетимибом у больных наблюдалось значимое снижение ХС ЛНП на 18,24% ($p<0,01$), общего ХС (ОХС) — на 12% ($p<0,01$), апо В — на 15,38% ($p<0,01$), липопротеина (а) (ЛПа) — на 7,5% ($p<0,01$); а также уменьшение коэффициента атерогенности: ОХС/ХС ЛВП на 12,3% ($p<0,01$). Гиполипидемический эффект был одинаково выражен у белых и цветных участников, у лиц > и < 65 лет, у мужчин и женщин, при отсутствии или наличии различных факторов риска (ФР), у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), ожирением и без этих заболеваний, а также при различных степенях ДЛП и ГЛП.

Особое внимание авторы уделяли безопасности лечения эзетимибом. Не обнаружено влияния эзетимиба на содержание жирорастворимых витаминов (витамина А, α -каротина, β -каротина, β -токоферола, α -токоферола, витамина Д) и протромбин. У больных определяли уровень кортизола до и после стимуляции его кортикотропином. Реакция больных обеих групп до и после лечения оказалась одинаковой. Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 3 значений верхней границы нормы отмечалось у 1% больных на эзетимибе и не наблюдалось при приеме плацебо. Критическое повышение уровня креатинкиназы (КФК) не наблюдалось ни у кого. Нежелательные побочные эффекты (боли различного рода, симптомы простуды) отмечались у одинакового процента больных основной и контрольной групп. Таким образом, это тщательно организованное и выполненное исследование показало безопасность и хорошую гиполипидемическую эффективность эзетимиба, подтвердив результаты прежних работ, проведенных во второй и третьей фазах клинических испытаний.

Влияние эзетимиба на С-реактивный белок

Способность подавлять асептическое воспаление в париетальной стенке артерий и в атероматозной бляшке является очень ценным качеством. В настоящее время убедительно доказано, что таким свойством наделены статины [43]. Оказалось, что этим же обладает эзетимиб. В рандомизированном исследовании больные получали либо симвастатин

в возрастающих дозах от 10 мг до 80 мг, либо 10 мг эзетимиба в сочетании с такими же дозами симвастатина. Наряду с выраженным гиполипидемическим действием у больных наблюдалось снижение концентрации С-реактивного белка (СРБ): при монотерапии симвастатином на 18,2%, при комбинированном лечении почти в 2 раза больше — на 34,8% ($p < 0,01$). Таким образом, эзетимиб отличается противовоспалительным эффектом, сопоставимым с эффектом симвастатина [44].

При изучении степени выраженности противовоспалительного эффекта комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг, симвастатин до 80 мг) у 1113 больных с гиперлипидемией было установлено, что при сравнении эффекта любых доз симвастатина в сочетании с эзетимибом снижение уровня СРБ было существенно выше, чем при монотерапии статином. Максимальное снижение уровня СРБ при монотерапии симвастатином составляло 26%, а в сочетании с эзетимибом — 44%; эзетимиб значительно потенцирует противовоспалительное действие симвастатина [35].

Экспериментальные исследования с использованием эзетимиба

Влияние эзетимиба на атеросклероз изучалось как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Предпосылками к таким работам служили в первую очередь сведения о достоверном и значимом снижении уровня атерогенных ЛНП при монотерапии эзетимибом и в комбинации со статинами у обезьян [21] и собак [10] с ГХС. Важно признать способность эзетимиба снижать также уровень постпрандиального («послеобеденного») ХС в хиломикроне. Этот феномен был обнаружен у обезьян находившихся длительно на диете богатой ХС [21].

Особо атерогенная ситуация развивается у животных, у которых полностью выключается функция гена апо Е. Последний принимает активное участие в клиренсе атерогенных липидов, включая и богатые ХС хиломикроны. При использовании метода воспроизведения атеросклероза аорты и крупных сосудов у мышей с помощью пищи, богатой ХС (мышь основной группы дополнительно получали эзетимиб). За 6 месяцев произошло снижение абсорбции ХС на 90% по отношению к исходной, уменьшение содержания ОХС в крови с 964 мг/дл до 374 мг/дл (на 40%), ТГ — с 220 мг/дл до 134 мг/дл. Наиболее значимые изменения были обнаружены при изучении выраженности атеросклероза в артериях. У животных, принимавших эзетимиб, площадь атеросклеротических бляшек в аорте была < 5 раз по сравнению с контролем (рисунок 2). У мышей с выключенным геном апо Е обычно развивается атеросклероз проксимального отдела правой коронарной артерии. У мышей, получавших эзетимиб, атеросклероз правой коронарной артерии практически был предотвращен [10].

Экспериментальные данные позволяют рассматривать эффект эзетимиба более широко, чем просто антиатеросклеротический. У хомячков с комбинированной ДЛП, ожирением и гиперинсулинемией (по сути, речь идет об экспериментальном метаболическом синдроме — МС) применение эзетимиба нормализовало все нарушения липидного профиля: достоверное снижение содержания ОХС, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), промежуточной плотности (ЛПП) и ЛНП, ТГ, повышение уровня ЛВП [20]. Это дает основание считать, что эзетимиб может быть полезным в лечении липидных нарушений у лиц с МС и СД 2 типа (СД-2). Эти и другие впечатляющие экспериментальные данные, безусловно, стимулировали серьезное изучение не только гипохолестеринемии

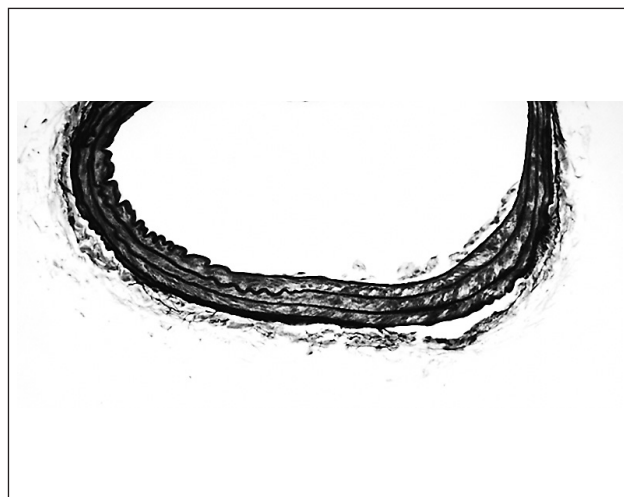


Рис 2. Эзетимиб предупреждает атеросклероз сонных артерий у мышей с выключенным геном апо Е, вскармливаемых холестериновой диетой.

ческого, но и антиатерогенного эффекта эзетимиба у людей.

Влияние эзетимиба на постпрандиальные ГЛП и ДЛП

Феномен нарушения толерантности к жирам наблюдается не только при клинически выраженном атеросклерозе, но и у практически здоровых лиц с ГХС. Этот важный фактор в развитии атеросклероза пока что неизвестен широкому кругу врачей. Поэтому значимость этого фактора в атерогенезе до недавнего времени явно недооценивалась. Благодаря исследованиям [54] стало известно об активном участии в атерогенезе не только ГХС, но и избытка в крови ремнантов (осколков) хиломикрон, в большом количестве образующихся после приема жирной пищи. Установлено, что содержание ХС в ремнантоподобных липидных частицах считается независимым предиктом коронарных «конечных» точек у больных ИБС [24,33].

Постпрандиальные («послеобеденные» или, проще — послепищевые) ГЛП и ДЛП, а также гиперхиломикронемия сохраняются в течение 6 часов и более; в это время процесс атерогенеза особенно усиливается [54]. Снижение степени выраженности и уменьшение продолжительности ГЛП, ДЛП и гиперхиломикронемии является одним из способов профилактики и лечения атеросклероза.

В 2001г на примере атеросклероза у обезьян было показано, что эзетимиб снижает постпрандиальные уровни атерогенных ХС, а также достоверно уменьшает на 69% содержание ХС в ремнантоподобных частицах хиломикрон [21].

В сравнительном, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 1504 больных с длительностью наблюдения 12 недель изучали влияние монотерапии эзетимибом 10 мг/сут., симвастатином в дозах от 10 до 80 мг/сут. и комбинированной терапии эзетимибом 10 мг с возрастающими дозами симвастатина (от 10 до 80 мг/сут.) на динамику ХС в ремнантоподобных частицах крови [40]. Было установлено: эзетимиб в дозе 10 мг снизил концентрацию ремнантоподобных частиц на 15,6%; симвастатин 10 мг/сут. — на 22,5%; симвастатин 10 мг/сут. + эзетимиб 10 мг/сут. — на 31,8% (при сравнении с симвастатином увеличение на 1/3); симвастатин 40 мг/сут. — на 37,5%; симвастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг/сут. — на 47,4%. Добавление эзетимиба увеличивало эффективность возрастающих доз симвастатина дискретно на 10% и более. Одновременно наблюдалось параллельное снижение уровня апо В на 14,8%; 26,2%; 34,9% соответственно, при назначении эзетимиба, симвастатина 10 мг и комбинации этой дозы препарата с эзетимибом 10 мг/сут. Максимальная доза симвастатина 40 мг/сут. снижала уровень апо В на 39,4%, а в комбинации с эзетимибом — на 48,8%. Таким образом,

установлено, что эзетимиб не только потенцирует действие симвастатина через влияние на содержание атерогенного апо В, что приводит к значительному снижению ХС ЛНП, но и существенно уменьшает уровень ХС ремнантоподобных частиц, богатых ТГ и, вследствие этого, имеющих еще большее значение в атерогенезе, чем изолированное увеличение концентрации атерогенных ЛНП в плазме крови.

Эти результаты принимаются с большим удовлетворением. Человек практически всегда (за исключением ночных часов) находится в постпрандиальном состоянии. Степень атерогенности ремнантов (осколков) хиломикрон напрямую зависит от степени ГЛП, ДЛП и их продолжительности. Уменьшение постпрандиальной ГЛП под влиянием эзетимиба служит ценным свойством препарата.

Сочетанное применение эзетимиба и различных гиполипидемических средств

Особенности фармакодинамики эзетимиба (торможение всасывания ХС из кишечника) делает его идеальным партнером к различным статинам для большего снижения содержания ХС ЛНП, более быстрого и частого достижения целевых уровней атерогенного ХС.

Недавно завершилось крупное, многоцентровое исследование по изучению влияния дополнительно назначенного эзетимиба к текущей терапии статинами. В плацебо-контролируемое исследование были включены 3030 больных [42]. Изучалось влияние эзетимиба на достижение критериев NCEP АТР III (Третий пересмотр образовательной программы США по атеросклерозу) по липидным показателям. Оказалось, что добавление эзетимиба к статинам потенцировало снижение уровня ХС ЛНП дополнительно на 25,8%; у получавших плацебо прирост составил 2,7% ($p < 0,001$).

Число больных, достигших целевые уровни ХС ЛНП при терапии статинами и плацебо, составляло 20,6%, а у лечившихся статином + эзетимиб — 71%. Улучшение указанных показателей было отмечено во всех подгруппах больных — разных рас, возраста, пола и при лечении разными статинами.

Видимо, необходимо пояснить последние приведенные результаты.

Крайне низкий процент достижения целевого значения ХС ЛНП с помощью статинов (20,6%) не отражает полностью терапевтических возможностей этих препаратов, скорее всего он — индикатор неадекватного их применения. Участие больных, принимавших статин, в новом исследовании могло повысить процент достигших целевого уровня ХС ЛНП как за счет дополнительного терапевтического эффекта эзетимиба, так и за счет большей приверженности больных назначенному лечению.

Имеется целый ряд работ по комбинированному применению эзетимиба с различными статинами: с ловастатином [28,31,32], с симвастатином

[6,8,15,35,36], с аторвастатином [1,3,14,34,37], с правастатином [38].

Во всех исследованиях эзетимиб неизменно применяли в разовой дозе 10 мг/сут.; статины использовались в большинстве случаев в возрастающей дозе; изучался гиполипидемический эффект двух препаратов как в виде монотерапии и параллельно, так и в комбинации.

Целесообразно проанализировать результаты некоторых исследований подробнее. В рандомизированное, 12-недельное, сравнительное исследование по применению ловастатина в возрастающих дозах от 10 до 40 мг в виде монотерапии и в комбинации с 10 мг эзетимиба были включены 548 больных с ГХС. Оказалось, что начальная доза ловастатина (10 мг) в сочетании с 10 мг эзетимиба обладает таким же гиполипидемическим эффектом, как и 840 мг ловастатина — снижение ХС ЛНП на 45%, ТГ — на 27% и повышение уровня ХС ЛВП — на 9%. Следует подчеркнуть, что получен достаточно хороший липид-снижающий эффект наряду с безопасностью сочетанного лечения и его удобством [31].

В другом исследовании [36] эзетимиб и плацебо добавляли к симвастатину в различных дозировках 433 больным ИБС. При этом было обнаружено дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 24%, а в группе плацебо, напротив, произошло повышение концентрации ХС ЛНП на 3% ($p < 0,001$). Исследование длилось > 1 года. Представляют особый интерес показатели безопасности лечения. Прекращение лечения из-за непереносимости лекарств наблюдалось в группе эзетимиба и плацебо в 7% и 10% соответственно, серьезные побочные эффекты — в 12% и 17% соответственно, превышение уровня АЛТ более 3 раз от верхней границы нормы — в 0,3% и 0% соответственно, 10-кратное повышение КФК не наблюдалось ни в одной группе больных.

У 1528 больных с ХС ЛНП в пределах 145–250 мг/дл изучена эффективность таблеток, содержащих симвастатин 10–20–40–80 мг + 10 мг эзетимиба (4 группы больных) в сравнении с монотерапией симвастатином в тех же дозах (еще 4 группы рандомизированных больных). Длительность наблюдения — 12 месяцев. Снижение содержания ХС ЛНП при комбинированном лечении было достоверно более выраженным, чем при монотерапии: в пределах 44,8%–60,2%, ТГ — в пределах 22,5%–30,7%. Также наблюдалось достоверно более значимое увеличение концентрации в крови ХС ЛВП и снижение уровня СРБ.

Переносимость лечения во всех группах больных была хорошей: патологическое увеличение активности АЛТ наблюдалось при комбинированном лечении в 1,5% случаев, при монотерапии симвастатином в 1,1% ($p > 0,05$), увеличение активности КФК > 10 значений верхней границы нормы отмечалось в 0,2% и 0% соответственно в указанных группах ($p > 0,05$).

Симвастатин в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут. в виде монотерапии и сочетание этих доз с 10 мг/сут. эзетимиба использовались в двойном слепом, рандомизированном, сравнительном исследовании. Сочетание эзетимиба [8] и симвастатина в возрастающих дозах прибавило к эффекту монотерапии каждой повышающейся дозы симвастатина 13% по воздействию на уровень ХС ЛНП ($p < 0,01$), 7,5% — по влиянию на ТГ ($p < 0,01$) и 2,4% — по увеличению концентрации ХС ЛВП ($p < 0,03$). Максимальное уменьшение содержания ХС ЛНП при комбинированной терапии составило 57%, ТГ — 28%, повышение ХС ЛВП — 11%; подчеркиваются удобство и безопасность лечения.

Примерно такие же результаты получены при объединенном анализе 2 проспективных исследований ($n = 1089$ больных) с монотерапией симвастатином и симвастатином в различных дозах в сочетании с 10 мг эзетимиба [45].

В другом исследовании симвастатина [13] ставилась задача изучить дополнительную эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином при лечении 3028 больных высокого риска с ГЛП по достижению целевого уровня ХС ЛНП ($< 2,6$ ммоль/л). Симвастатин в дозе 20 мг позволил достичь целевого уровня ХС ЛНП у 59% больных по сравнению с 83% больных, лечившихся такой же дозой симвастатина + 10 мг эзетимиба. Примечательно, что увеличение дозы симвастатина до 40 мг/сут. в сочетании с эзетимибом практически дало такой же результат. Следует признать, что достижение целевого уровня ХС ЛНП за короткий срок у 83% больных впечатляет и может повысить терапевтическую эффективность назначения статинов у больных высокого риска.

Изучалось применение стандартной дозы эзетимиба в сочетании с аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут. [3]. Исследование было продолжительным (1 год). Первоначально были отобраны 628 человек с ГХС. В течение 8 недель больным различных групп назначались плацебо, эзетимиб 10 мг/сут., аторвастатин в возрастающих дозах, эзетимиб + аторвастатин в возрастающих дозах. После этого этапа исследования 246 больных в течение года продолжали получать либо плацебо, либо эзетимиб. Установлено, что при монотерапии аторвастатином (10 мг) произошло снижение содержания ХС ЛНП в течение 1 года наблюдения в среднем на 40%, а при добавлении эзетимиба — на 55%. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 78% больных на аторвастатине и у 91% на комбинированной терапии. Этот результат можно считать отличным. Число побочных явлений у больных на монотерапии аторвастатином не отличалось от их числа у больных на комбинированном лечении; в целом количество побочных эффектов было незначительным. Таким образом, еще раз показано, что комбинированная терапия статинами (в данном случае аторвастатином) + эзетимиб является крайне эффективной в

достижении целевых уровней ХС ЛНП; она безопасна при продолжительном (1 год) лечении.

Клинические исследования позволяют сделать вывод о том, что эзетимиб успешно можно сочетать со всеми гиполипидемическими средствами.

Представлены данные о терапии сочетанной ГЛП у 625 больных СД-2 и с гипертриглицеридемией (ГТГ) до 5,7 ммоль/л и/или с риском коронарной смерти > 20%, рандомизированных в группы плацебо, 10 мг/сут эзетимиба, 160 мг/сут. фенофибрат и комбинации эзетимиб + фенофибрат. Лечение продолжалось 12 месяцев [12].

Сочетанная терапия снизила концентрацию ХС ЛНП на 20,4%, сумму ХС без ХС ЛВП – на 30,4%, ТГ – на 44%, а также увеличило концентрацию ХС ЛВП на 19%. При этом во всех трех группах, не выявлено случаев непереносимости или серьезных побочных действий.

При изучении взаимодействия эзетимиба и фенофибрата у 32 больных СД-2 со смешанной ГЛП не было выявлено никакого влияния эзетимиба на фармакокинетику и фармакодинамику фенофибрата. Последний в свою очередь достоверно увеличил среднюю величину максимальной концентрации эзетимиба в крови и величину площади эзетимиба под кривой на 64% и 48% соответственно, но это не сопровождалось какими-либо отрицательными побочными действиями. Как и в предыдущем исследовании [12], степень снижения содержания ХС ЛНП и ТГ была значительно больше, чем при монотерапии фенофибратом [30].

Таким образом, комбинированное применение эзетимиба и фенофибрата может стать средством первого выбора при лечении смешанной ГЛП у больных СД-2.

Эзетимиб можно сочетать с секвестрантами желчных кислот у больных со смешанной или тяжелой ГЛП.

Добавление эзетимиба к длительному лечению 40 таких больных секвестрантами привело к дополнительному снижению ОХС на 18%, ХС ЛНП – на 19%, ТГ – на 14% (все $p \leq 0,03$). Переносимость лечения была хорошей [52].

Эзетимиб находит новую точку применения. Это – лечение больных с тяжелой ГХС, требующих для коррекции регулярного афереза ЛНП в сочетании с симвастатином. Добавление этим больным 10 мг эзетимиба позволяло снизить преаферезный уровень ХС ЛНП на 16% ($p < 0,001$), постаферезный – на 14% по сравнению с плацебо. Такой эффект сопровождался снижением объема плазмы, проходящего через аферезные колонки на 150 мл ($p < 0,05$) [16].

Представлены данные о проспективном лечении эзетимибом 200 больных с семейной ГХС, у которых нельзя было достичь целевого уровня ХС ЛНП < 3 ммоль/л (116 мг/дл) [51]. У 22% этих больных имела место непереносимость любых статинов.

Монотерапия эзетимибом снизила содержание ХС ЛНП на 7%, апо В – на 11%. Особо выраженное действие наблюдалось у больных с плохим терапевтическим эффектом на статины. Число лиц, достигших целевого уровня ХС ЛНП, увеличилось в этой подгруппе на 13%. Отсутствовали достоверные изменения со стороны КФК или резистентности к инсулину.

Влияние эзетимиба на ситостеролемию.

К сожалению, клиницисты мало знакомы с физиологией ситостеролов. Между тем, их роль в атерогенезе может быть как положительной, так и отрицательной. В ряде случаев (особенно при дефекте генов АТФ – ABCG 5 и 8 (в русском переводе: аденозин-трифосфат связывающий кассетный транспортер; проще – переносчик одного из белков АТФ) наблюдается гиперситостеролемия. Чем больше ситостеролов выделяется из кишечника и чем меньше их концентрация в крови, тем лучше для предотвращения атерогенеза [49]. При гиперситостеролемии вследствие мутации гена ABCG 5 или 8, с одной стороны, происходит гиперабсорбция пищевых стеролов; вместо того чтобы, находясь в кишечнике, связывать и выводить ХС из организма, стеролы включаются в процесс его синтеза. С другой стороны снижается экскреция печенью растительных стеролов и, что особенно важно – ХС. Все это ведет к выраженному увеличению концентрации сито- и кампестеролов в крови и в тканях, ГХС и преждевременному атеросклерозу венечных и других артерий [50]. Под наблюдением [46] находились 37 больных с этой редкой болезнью. В рандомизированном, двойном слепом исследовании этих больных лечили либо Эзетролом, либо плацебо в течение 8 недель. Под влиянием Эзетрола концентрация ситостерола в крови снизилась на 21% ($p < 0,001$), кампестерола – на 24% ($p < 0,001$); произошло снижение суммы стеролов и атерогенного апо В. Таким образом, было показано, что у человека Эзетрол ингибирует не только всасывание ХС, но и растительных стеролов. С другой стороны Эзетрол оказался эффективным при наследственном заболевании, приводящем к развитию атеросклероза и ИБС.

Изучалось влияние аторвастатина и Эзетрола на уровни нехолестериновых стеролов – растительных фитостеролов и кампестеролов [1]. Известно, что гиперситостеролемия способствует раннему развитию атеросклероза и ИБС и поэтому требует коррекции. В исследовании немецких авторов приняли участие 399 больных с ГЛП, рандомизированных в группы плацебо, Эзетрол (10 мг), аторвастатин (10-80 мг) и Эзетрол (10 мг/сут.) + аторвастатин (10-80 мг/сут.). Срок наблюдения – 12 недель. Результаты исследования оказались несколько неожиданными. При монотерапии Эзетрол снижал уровень нехоло-

стериновых стеролов на 53,8% ($p < 0,05$) и увеличивал фракцию лато- и десмостеролов, являющихся предшественниками синтеза ХС. Аторвастатин, напротив, достоверно увеличивал абсорбцию нехолестериновых стеролов и снижал уровни лато- и десмостерола более чем в 2 раза, а комбинированное лечение уменьшало содержание всех названных стеролов на 49-62%. Это исследование обнаружило два неизвестных ранее факта, имеющих, по крайней мере теоретически, отрицательное отношение к ДЛП и ИБС. Со стороны аторвастатина выявлено повышение ситостеролемии, со стороны Эзетрола — нежелательное увеличение концентрации предшественников синтеза ХС. При сочетанном применении этих двух препаратов полностью нивелировались их потенциально отрицательные эффекты и усиливались антиатерогенные, что, бесспорно, служит стимулом к назначению комбинированного лечения Эзетролом со статинами.

Недавно завершилось многоцентровое, контролируемое, двойное слепое исследование, имеющее целью сравнить монотерапию аторвастатином с комбинированным применением симвастатина, дозы которого возрастали каждые 6 недель [2]. Изучались больные ИБС или лица с 2 ФР, имеющие 20% сердечный риск по Фремингемской шкале риска и с уровнем ХС ЛНП > 130 мг/дл; лица без ИБС, но с 2 ФР, с коронарным риском $< 20\%$ и с ГХС — ЛНП > 160 мг/дл; лица без ИБС или ее эквивалентов, но с ХС ЛНП > 190 мг/дл. Среди 1901 кандидата, подходящего для включения в исследование, были отобраны 788 человек, отвечающих всем требованиям протокола исследования. Больные были поровну (по 263 человека) рандомизированы в 3 группы. Первая группа получала аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сут. Каждые 6 недель дозы возрастали в следующей последовательности: 10 - 20 - 40 - 80 мг/сут. Вторая группа получала симвастатин по следующей схеме: 10, 20, 40, 80 мг/сут. + эзетимиб в дозе 10 мг/сут. постоянно; третья группа также использовала симвастатин по схеме: 20 - 40 - 80 мг/сут. по указанным выше срокам + 10 мг/сут. эзетимиб постоянно. Уделялось большое внимание учету побочных клинических и биохимических эффектов. Липидные, аполипотеиновые показатели, а также коэффициент атерогенности апо В/апо А1 во всех группах исходно были одинаковыми ($p > 0,1$).

На всех сроках наблюдения при комбинации симвастатина с эзетимибом снижение уровня ХС ЛНП было достоверно больше, чем при соответствующих дозах аторвастатина в виде монотерапии. Аналогичная картина наблюдалась и со стороны апо В. Повышение содержания ХС ЛВП и апо А1 было большим при лечении симвастатином + эзетимибом. Отсутствовали различия между группами по динамике ТГ. Таким образом, установлено, что при одинаковых дозах симва-и аторвастатина добавление к симвастатину 10 мг эзетимиба у лиц с ГХС и

высокими ФР ИБС дает достоверно превосходящий эффект по нормализации липидных нарушений.

Биохимические отклонения, указывающие на нежелательные побочные действия препаратов, во всех группах были одинаковы и встречались в единичных случаях.

Проведено сложное исследование 224 больных СД-2 [15]. Больные стабильно получали лечение тиазолидиндионами в течение не менее 3 месяцев и имели содержание ХС ЛНП в крови $> 2,6$ ммоль/л. После дополнительного назначения им в течение 6 недель 20 мг симвастатина больные рандомизированно получали либо 10 мг эзетимиба, либо еще 20 мг симвастатина в течение 6 месяцев. Перед рандомизацией пациенты стратифицировались по получаемым ими препаратам и дозам тиазолидиндионов: ниоглитазон в дозах 15-30 мг/сут. vs 45 мг/сут. и розиглитазон в дозах 2-4 мг/сут. vs 8 мг/сут. При добавлении к лечению эзетимиба наблюдали снижение ХС ЛНП на 20,8%, при удвоении дозы симвастатина — на 0,3%. Комбинация эзетимиб + симвастатин в достоверно большей степени снижала концентрацию ХС не ЛВП (ХС в атерогенных липопротеинах) ($p < 0,001$) по сравнению с симвастатином 40 мг. Не было выявлено дополнительного достоверного влияния этих препаратов на ХС ЛНП и ТГ. Переносимость обоих медикаментов была одинаково хорошей.

Таким образом, установлено, что двойное воздействие на уровень ХС ЛНП с помощью 20 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба при СД-2, отличающегося большим риском развития атеросклероза и ИБС, дает более выраженный гиполипидемический эффект, чем максимальная доза статина. Показано что сочетание у больных СД-2 тиазолидиндионов, статина и эзетимиба является безопасным.

Социально-экономическое значение комбинированного (эзетимиб + статин) лечения.

Установлено, что добавление эзетимиба к статинам снижает пятилетний коронарный риск дополнительно к эффекту статинов на 13,7% [9].

По специальным расчетам, произведенным для популяций Германии, Испании и Норвегии стоимость продления жизни на 1 год для больных ИБС обходится < 18000 €/год, для больных СД-2 — < 26000 €/год при комбинированном применении эзетимиба и начальной дозы статина vs 48000 €/год при титровании монотерапии статином до целевого значения ХС ЛНП [7].

Заключение

Несмотря на увеличивающуюся гиполипидемическую эффективность все новых и новых статинов, для достижения целевых уровней ХС прихо-

дится уповать на максимальные дозы препаратов, а иногда и на сочетание их с фибратами. Повышение дозы, и сочетание статинов с фибратами кроме значительного повышения стоимости лечения весьма чревато возможностью развития серьезных осложнений, особенно рабдомиолиза. Недавний эксцесс с отзывом с рынка церивастатина является более чем впечатляющим. Тем не менее, даже при этих условиях в практической медицине большинства стран удастся добиться достижения целевых уровней липидов не более чем в 30% случаев на первом году лечения [17].

Эзетимиб и статины не имеют общих точек приложения, на концентрацию ХС плазмы крови они влияют с разных сторон. Применение комбинации эзетимиба и разных статинов, представленное в данном обзоре, давало практически одинаковый результат – с меньшими затратами средств на эзетимибе и статинах во всех исследованиях достигался более значительный гиполипидемический результат без увеличения частоты побочных явлений. Видный

знарок в области терапии атеросклероза Schepherd J 2004 [47] пишет в этой связи: «... результаты этих исследований (сочетание эзетимиба с различными статинами) во всех случаях указывают на достойное похвалы дополнительное улучшение влияния на ЛНП, ЛВП и ТГ. И при всем этом, преимущества в лечении достигаются без компромиссов в отношении безопасности».

Компании Мерк Шарп и Доум Идея, Инк., Швейцария и Шеринг-Плау, США произвели и поставляют на фармрынок некоторых стран таблетки Inegy (Инеджи), содержащие одновременно симвастатин (10 мг) и эзетимиб (10 мг).

Ожидается, что эта комбинация намного увеличит гиполипидемическую эффективность Зокора® и вместо 35% уменьшения содержания ХС ЛНП приведет к снижению на 52% [39]. Не уступая в эффективности статинам в максимальной дозе, для достижения целей вторичной профилактики ИБС она обойдется значительно дешевле [7].

Литература

1. Assmann G, Kannenberg F, Weng W, et al. Effects of Esetimibe, Atorvastatin, and Ezetimibe-Atorvastatin on Non-cholesterol Sterols 2004. MSD, Schering-Plough.
2. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Co-Administered With Atorvastatin in Adults With Hypercholesterolaemia. Am J Cardiol 2004; 93: 1487-94.
3. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolaemia. A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. Circulation 2003; 107: 2409-15.
4. Bauer KS, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 5.
5. Bays HE, Moore PB, Drehoel MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolaemia: pooled analysis of two phase II studies. Clin Ther 2001; 23: 1209-30.
6. Bays HE, Ose L, Fraser N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe-simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. Clin Ther 2004; 26(11): 1758-73.
7. Cook JR, Yin D, Alemao E, et al. Cost-effectiveness of ezetimibe coadministration in statin-treated patients not at cholesterol goal: application to Germany, Spain and Norway. Pharmacoeconomics 2004 ; 3: 49-61.
8. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with primary hypercholesterolaemia. JACC 2002; 40(12): 2125-34.
9. Davies GM, Cook JR, Erbey J, et al. Projected coronary heart disease risk benefit with ezetimibe. Atherosclerosis 2005; 179(2): 375-8.
10. Davis HR, Compton DS, 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: 2032-8.
11. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, et al. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. J Clin Pharmacol 2001; 41(9): 943-9.
12. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. Eur Heart J 2005; 26(9): 897-905.
13. Feldman T, Koren M, Insull WJr, et al. Treatment of High Risk Patients with Ezetimibe Plus Simvastatin Coadministration Versus Simvastatin Alone to Attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. Am J Cardiol 2004; 93: 1481-6.
14. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. Circulation 2002; 105(21): 2469-75.
15. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in triazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1): 88-97.
16. Geiss HC, Otto C, HundWissner E, Parhofer KG. Effects of ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. Atherosclerosis 2005; 180(1): 107-12.
17. Goettsch WG, Yin DD, Alemao E, et al. Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolemia: the REALITY-PHARMO study. Current Medical Research and Opinion 2004; 20(7): 1025-33.
18. Harris M, Davis W, Brown WV. Ezetimibe. Drugs Today (Bare) 2003; 39(4): 229-47.
19. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. Br J Pharmacol 2001; 134(2): 409-17.
20. van Heek M, Austin TM, Farley C, et al. Ezetimibe, a Potent Cholesterol Absorption Inhibitor, Normalizes Combined Dyslipidemia in Obese Hyperinsulinemic Mice. Diabetes 2001; 50: 1330-5, by the American Diabetes Association, Inc.

21. van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol* 2001; 415(1): 79-84.
22. van Heek M, France CF, Compton DS, et al. In Vivo Metabolism-Based Discovery of a Potent Cholesterol Absorption Inhibitor, SCH58235, in the Rat and Rhesus Monkey through the Identification of the Active Metabolites of SCH484&bT. *Pharmacology* 1997; 283(1): 157-63.
23. van Heek M, Farley C, Compton D, et al. The potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, is glucuronidated in the intestine, localizes to the intestine, and circulates enterohepatically. *Atherosclerosis* 2000; 151-5.
24. Karpe F, Boquist S, Tang R, et al. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2001; 42(1): 17-21.
25. Keung ASF, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics of oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 5.
26. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, et al.; Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57(5): 363-8.
27. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al.; Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24(8): 729-41.
28. Kosoglou T, Statkevich P, Meyer I, et al. Effects of ezetimibe on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lovastatin. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(6): 955-65.
29. Kosoglou T, Statkevich P, Bauer KS, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of digoxin. *AAPS Pharma Sci* 2001; 3: 3.
30. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2004; 8: 1197-207.
31. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 2003; 91(4): 418-24.
32. Kramer W, Girbig F, Corsiero D, et al. Aminopeptidase N (CD 13) is a molecular target of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in the enterocyte brush border membrane. *J Biol Chem* 2005; 280(2): 1306-20.
33. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99(22): 2858-60.
34. Lipka L, Ballantyne C, Sager P, et al. Evaluation of the Long-Term Safety and Tolerability Profile of Ezetimibe Plus Atorvastatin Coadministration Therapy in Patients with Primary Hypercholesterolemia 2003. MSD, Schering-Plough.
35. Lipka L, Sager P, Capece R, et al. Effects of Ezetimibe Coadministered with Simvastatin on C-Reactive Protein in a Large Cohort of Hypercholesterolemic Patients 2003. MSD, Schering-Plough.
36. Masana L, Mata P, Gagne C, et al. Long-term safety and, tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther* 2005; 27(2): 174-84.
37. Mata P, Roth E, Masana L, et al. Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy: Incremental Reductions in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Are Independent of Statin Efficacy. Schering-Plough 2003.
38. Melani L, Mills R, Hassman D, et al., for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 711-28.
39. Meng CQ. Ezetimibe (Schering-Plough). *Curr Opin Investing Drugs* 2001; 2(3): 389-92.
40. Ose L, Bays HE, Eraser N, et al. Ezetimibe/Simvastatin Therapy Is More Effective Than Simvastatin Alone at Reducing Remnant-Like Particle Cholesterol. MSD, Schering-Plough.
41. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, et al. Disposition of the Selective Cholesterol Absorption Inhibitor Ezetimibe in Healthy Male Subjects. *Drug Metabol Dispos* 2002; 30(4): 430-7.
42. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(5): 585-6.
43. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, Pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
44. Sager PT, Melani L, Lipka L, et al.; Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92(12): 1414-8.
45. Sager PT, Capece R, Lipka L, et al.; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministration with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179(2): 361-7.
46. Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, et al.; Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004; 109(8): 966-71.
47. Shepherd J. Combined lipid lowering drug therapy for the effective treatment of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 685-9.
48. Statkevich P, Reyderman L, Kosoglou T, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 67-9.
49. Sudhop T, Lutjohann. Sterol-transporters: targets of natural sterols and new lipid lowering drugs. *Pharmacol Ther* 2005; 105(3): 333-41.
50. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(3): 233-40.
51. Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, et al. Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3): 333-8.
52. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94(6): 795-7.
53. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, et al. The effect of gender on the pharmacokinetics of SCH58235, a cholesterol absorption inhibitor. *AAPS Pharm Sci* 1999; 1: S-24.
54. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60(3): 473-85.
55. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, et al. Effect of ezetimibe (SCH 58235) on the activity of drug metabolizing enzymes in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 152.

Поступила 15/06-2005