

Плейотропные эффекты эзетимиба у больных сахарным диабетом 2-го типа

В.А. ЧЕРНЫШОВ, д. мед. н.; Л.В. БОГУН, к. мед. н.

/ГУ «Институт терапии имени А.Т. Малой НАМН Украины», Харьков/

Резюме

Плейотропні ефекти езетимибу у хворих на цукровий діабет 2-го типу

В.А. Чернишов, Л.В. Богун

Огляд присвячено обговоренню відомих на сьогодні потенційних плейотропних ефектів езетимибу – інгібітора кишкового всмоктування холестерину у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Як свідчать дослідження останніх років, цей препарат покращує функцію нирок, зменшує інсулінорезистентність, знижує рівні маркерів запалення. Поряд з гіполіпідемічною дією такі ефекти езетимибу особливо важливі для хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: цукровий діабет, дисліпідемія, езетимиб, плейотропні ефекти

Summary

The Pleiotropic Effects of Ezetimibe in Patients with type 2 Diabetes Mellitus

V.A. Chernyshov, L.V. Bogune

The review is devoted to discussion of the known up-to-date potential pleiotropic effects of ezetimibe, an inhibitor of cholesterol intestinal absorption. The latest investigations show that this agent improves renal function, reduces insulin resistance and decreases levels of inflammatory markers. Alongside with hypolipidemic action these effects of ezetimibe are especially important for patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, dyslipidemia, ezetimibe, pleiotropic effects

Эзетимиб – ингибитор кишечного всасывания холестерина – представляет собой гиполлипидемическое средство с потенциальными плейотропными эффектами. Эзетимиб в сочетании со статином эффективно снижает уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и повышает содержание холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП). У большинства пациентов с дислипидемией (ДЛП) сочетанное применение эзетимиба со статином позволяет быстрее и эффективнее достичь целевых уровней ХС ЛПНП по сравнению с монотерапией статинами. Как свидетельствуют исследования последних лет, эзетимиб улучшает функцию почек, уменьшает инсулинорезистентность (ИР), снижает уровни маркеров воспаления. Такие эффекты препарата особенно важны у больных сахарным диабетом (СД). Эзетимиб хорошо переносится пациентами и зарекомендовал себя как эффективное средство оптимизации гиполлипидемической терапии в достижении целевых уровней ХС ЛПНП у пациентов с ДЛП независимо от наличия или отсутствия у них СД [21]. Настоящий обзор литературы посвящен обсуждению плейотропных эффектов эзетимиба у больных СД.

Добавление эзетимиба 10 мг в сутки к симвастатину 40 мг в сутки у пациентов с СД 2-го типа в одном из исследований [20] способствовало снижению уровня ХС ЛПНП на 30,9% по сравнению с исходным ($p < 0,0001$). При этом в группе плацебо динамика содержания ХС ЛПНП отсутствовала. Больше количество больных (71,7% против 16,7%; $p < 0,0001$) в группе эзетимиба ($n=53$) достигли целевого уровня ХС ЛПНП (< 70 мг/дл; 1,8 ммоль/л) по сравнению с группой плацебо. Ни в одной из групп пациентов, включенных в исследование, не выявлено изменения функции

почек при исходно нормальной экскреции альбумина с мочой (< 200 мкг/мин). В группе больных, принимавших эзетимиб, выявлено снижение уровня ХС ЛПВП на 6,25% по сравнению с исходным, при этом показатель соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП улучшился на 28,6% за счет снижения уровня ХС ЛПНП [21].

В исследовании, включавшем 76 японцев с гиперхолестеринемией (ГХС), не достигших целевых показателей липидного профиля в результате предшествующей гиполлипидемической терапии, изучались эффекты добавления к последней эзетимиба в суточной дозе 5 мг в течение 4–8 недель [26]. Около 30% пациентов имели СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Добавление эзетимиба способствовало снижению уровня ХС ЛПНП в целом по группе всех больных, включенных в исследование, на 24%. Под влиянием эзетимиба отмечено также снижение индекса ИР (индекса НОМА; $p < 0,01$) у больных СД 2-го типа. Существенной динамики уровней глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) не обнаружено. Эзетимиб уменьшал экскрецию альбумина с мочой ($p < 0,01$) без изменения скорости клубочковой фильтрации. Более того, эзетимиб снижал массу тела пациентов, индекс массы, величину окружности талии, уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления ($p < 0,05$ для всех показателей). В этом исследовании эзетимиб также снижал уровень С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ($p < 0,01$) и экскрецию с мочой маркера окислительного стресса 8-гидрокси-2-деоксигуанозина ($p < 0,05$). Возможно, что эти благоприятные эффекты связаны со снижением массы тела. Более того, эзетимиб увеличивал экскрецию с мочой нитратов и нитритов ($p < 0,05$), что свидетельствовало о повышении биодоступности

оксида азота (NO). Это предположение подтвердилось в другом исследовании [17], в котором эзетимиб снижал содержание в сыворотке крови асимметричного диметиларгинина – ингибитора NO синтазы.

Результаты мета-анализа 5039 пациентов, включая больных СД 2-го типа, свидетельствуют о снижении уровня ХС ЛПНП в среднем на 23,6% при добавлении эзетимиба 10 мг в сутки к статинотерапии [16]. В исследовании SL-SPECT (Slovenia [SL] Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) с участием 1053 пациентов [8] и греческом исследовании, включавшем 1514 пациентов [15], добавление эзетимиба к принимаемому статину способствовало снижению содержания в крови ХС ЛПНП на 31,4% и 33,0% соответственно. Количество больных СД 2-го типа в каждом исследовании составляло около 30%. Менее выраженное снижение уровня ХС ЛПНП на 21% наблюдали японские авторы у 40 больных СД 2-го типа при добавлении к статинотерапии эзетимиба [21]. Еще в одном исследовании с несколько большим числом наблюдений (n=92) [23] именно у пациентов с СД 2-го типа добавление эзетимиба к статину привело к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП – на 27,3%. На основании результатов проведенных исследований сделан вывод о различной ответной реакции такого показателя липидного обмена, как ХС ЛПНП на добавление эзетимиба к статинотерапии у пациентов с СД 2-го типа и без диабета.

В дополнение к снижению уровня ХС ЛПНП отмечались благоприятные качественные изменения фракционного состава частиц ЛПНП, снижение мелких плотных частиц, считающихся более атерогенными [10]. Эзетимиб снижал концентрацию в крови флотурующей подфракции крупных частиц ЛПНП1 на 13,9% (p=0,0001) у 72 здоровых мужчин со средним уровнем ХС ЛПНП $2,9 \pm 0,8$ ммоль/л (111 ± 30 мг/дл) [5]. В другом исследовании, наоборот, монотерапия эзетимибом (10 мг в сутки) в течение 16 недель привела к снижению содержания в крови фракции мелких плотных частиц ЛПНП у пациентов без СД 2-го типа с гипертриглицеридемией (ТГ) натошак (уровень ТГ $>1,7$ ммоль/л) [12]. Аналогичный эффект эзетимиба обнаружен при анализе результатов лечения 1013 больных с ГХС и СД 2-го типа [24]. Терапия, включавшая комбинацию эзетимиба с симвастатином (10+20 мг или 10+40 мг в сутки соответственно), привела к более выраженному снижению ХС в подфракциях ЛПНП 1–3 независимо от исходного уровня ТГ по сравнению с монотерапией аторвастатином (10, 20 или 40 мг в сутки) [24]. Как известно, подфракции ЛПНП 1–2 являются крупными флотурующими, в то время как подфракции ЛПНП 3–4 относятся к более атерогенным мелким плотным частицам. Более углубленный анализ результатов гиполипидемической терапии у 1013 пациентов с СД 2-го типа в зависимости от исходного уровня ТГ натошак показал, что оба терапевтических режима (эзетимиб+симвастатин или монотерапия симвастатином) одинаково снижали концентрацию ХС в подфракции частиц ЛПНП1 как у пациентов с более выраженной ГТГ натошак (уровень ТГ $>2,3$ ммоль/л; >200 мг/дл), так и с менее выраженной (уровень ТГ натошак $<2,3$ ммоль/л; <200 мг/дл). Снижение концентрации ХС в составе мелких плотных частиц ЛПНП4 было более выраженным у больных СД 2-го типа с уровнем ТГ натошак $>2,3$ ммоль/л (>200 мг/дл) [21].

Мелкие плотные частицы ЛПНП склонны к окислению с образованием окисленных ЛПНП, ассоциированных с повышением кардиоваскулярного риска [10]. В этом контексте у пациентов с коронарной болезнью сердца или ее эквивалентами (n=100) комбинация аторвастатина 40 мг в сутки и эзетимиба 10 мг в сутки спустя 8 недель приема приводила к значительному снижению

фракции окисленных ЛПНП (p=0,01) по сравнению с монотерапией аторвастатином. В этом случае также значительно снижалась подфракция мелких плотных частиц ЛПНП [4]. Снижение концентрации окисленных ЛПНП коррелировало со снижением уровня ХС ЛПНП (r=0,6; p<0,01) и фракции крупных флотурующих частиц ЛПНП (r=0,5; p<0,01), а не со снижением концентрации мелких плотных частиц ЛПНП. Таким образом, согласно полученным данным значительное снижение содержания в крови подфракции флотурующих частиц ЛПНП, возможно, ассоциируется со значительным снижением концентрации мелких плотных и атерогенных окисленных ЛПНП у пациентов, получавших комбинированную терапию эзетимибом и статином.

В исследовании Ruggenenti и соавторов [20] сообщалось о снижении уровня ХС ЛПВП у больных СД 2-го типа после добавления эзетимиба к симвастатину. Анализ результатов более крупного исследования, включавшего 769 участников, из которых в группе пациентов с СД 2-го типа был 191 человек [23], не подтвердил существенного снижения уровня ХС ЛПВП при добавлении к статинотерапии эзетимиба 10 мг в сутки. Исходное содержание в крови ХС ЛПВП у пациентов из этих двух исследований [20, 23] составляло соответственно 48 ± 11 мг/дл и 49 ± 11 мг/дл или приблизительно $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л.

Мета-анализ исследований с достаточно большим общим количеством пациентов (n=5039) свидетельствует о том, что по сравнению с монотерапией статинами комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая эзетимиб 10 мг в сутки и статин, существенно повышает уровень ХС ЛПВП (на 1,7%; p<0,0001) [16]. Два других крупных, похожих по дизайну исследования [8, 15] также подтвердили, что комбинация эзетимиба со статином повышает концентрацию ХС ЛПВП соответственно на 10% (p<0,0001) [15] и 1% (p<0,003 для всей популяции, включающей отдельных больных, которым проводилась монотерапия эзетимибом, и пациентов, у которых эзетимиб добавлялся к фибратам) [8]. Незначительное повышение содержания в крови ХС ЛПВП на 3,5% обнаружили японские исследователи у небольшого количества пациентов (n=42) с СД 2-го типа при добавлении эзетимиба к статину [21]. Представленные данные свидетельствуют о том, что необходимы дополнительные исследования по изучению влияния эзетимиба на уровень ХС ЛПВП у больных СД 2-го типа.

В исследовании Ruggenenti и соавторов [20] снижение содержания ТГ в крови под влиянием комбинированной терапии, включавшей эзетимиб 10 мг в сутки и симвастатин 40 мг в сутки, составляло в среднем 12%, что согласуется с данными мета-анализа (10,7%) [16]. В другом исследовании [9] у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП при проведении монотерапии статином (13% из них составляли больные СД 2-го типа), добавление эзетимиба приводило к снижению уровня ТГ на 20% у лиц с исходным значением показателя $\geq 1,5$ ммоль/л, в то время как у пациентов с исходным уровнем ТГ $\leq 1,5$ ммоль/л снижение показателя составило лишь 7%. В исследовании SL-SPECT [8] исходные уровни ТГ были значительно выше (263 мг/дл или 2,97 ммоль/л), чем в исследовании Ruggenenti и соавторов [20]. Интересно, что снижение содержания в крови ТГ под влиянием эзетимиба в этих двух исследованиях составляло соответственно 28,7% и 12,0%. В другом исследовании [24] применение комбинированной терапии эзетимиб+симвастатин (10/20 мг в сутки и 10/40 мг в сутки) привело к снижению содержания в крови липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) – основной ТГ-переносящей фракции липопротеидов. Причем у больных

СД 2-го типа это снижение было более выраженным при исходном уровне ТГ >200 мг/дл (2,3 ммоль/л) по сравнению с уровнем <200 мг/дл. Приведенные данные позволяют заключить, что снижение содержания в крови ТГ после добавления эзетимиба к статину зависит от исходного значения показателя, а ответная реакция ТГ на комбинированную гиполипидемическую терапию может отличаться у больных СД и без него.

Yagi и соавторы [26] сообщили о положительной динамике индекса НОМА (индекс ИР) после назначения эзетимиба 10 мг в сутки больным с ГХС, у 30% из которых был СД 2-го типа или НТГ. Эти данные представляют особый интерес в контексте появившихся недавно доказательств ассоциации статинотерапии с небольшим увеличением риска новых случаев СД 2-го типа [3, 22]. В этом случае добавление эзетимиба к статину было бы наиболее целесообразным для нейтрализации диабетогенного эффекта и повышения чувствительности тканей к инсулину.

Как известно, при СД 2-го типа повышается риск нарушения функции почек, а назначение статинов оказывает ренопротекторный эффект. В одном из исследований [18], включавшем пациентов с хроническим заболеванием почек (ХЗП) II стадий без СД 2-го типа, назначение питавастатина 2 мг в сутки приводило к уменьшению протеинурии, более выраженному при добавлении эзетимиба 10 мг в сутки ($p < 0,05$). Сообщается также об уменьшении протеинурии у 10 пациентов с ХЗП II стадий без СД 2-го типа, получавших монотерапию эзетимибом 10 мг в сутки в течение 6 месяцев [17]. Имеются данные о снижении уровня маркера повреждения клубочков (белка, связывающего α -жирные кислоты) при комбинированном назначении эзетимиба 10 мг в сутки с питавастатином по сравнению с исходным значением показателя и монотерапией статином [18]. Отдельные авторы [9, 15] сообщают о снижении сывороточного уровня креатинина после добавления эзетимиба 10 мг в сутки к статинотерапии у 13,0% и 29,9% больных СД 2-го типа с исходно повышенным содержанием креатинина в крови. Приведенные данные позволяют предположить наличие у эзетимиба ренопротективных свойств, в том числе при наличии СД 2-го типа. Тем не менее, ренопротективные свойства этого препарата требуют дальнейшего изучения, поскольку получены данные об отсутствии существенной динамики протеинурии у 77 пациентов с трансплантацией почки (у 9,1% из которых был СД 2-го типа), получавших комбинированную терапию эзетимибом 10 мг в сутки и симвастатином 10 мг в сутки на протяжении 6 месяцев [27].

В последние годы получены убедительные данные о том, что маркеры воспаления могут быть предвестниками тяжести течения атеросклероза [2]. Выше отмечалось, что лечение эзетимибом снижает концентрацию маркеров оксидативного стресса в циркулирующей крови и моче [17, 26]. Еще в одном исследовании, включавшем 50 больных с НТГ, монотерапия эзетимибом 10 мг в сутки или симвастатином 20 мг в сутки через 12 недель лечения приводила к снижению уровня СРБ, более выраженному при комбинированном применении препаратов [13]. Однако в этом исследовании другие циркулирующие в крови маркеры воспаления (ФНО- α и интерлейкин-6) не определялись.

Опубликованы новые обзорные данные о влиянии эзетимиба на неалкогольный стеатоз печени [1]. Особый интерес представляют данные о влиянии препарата на печень, где синтезируется белок – переносчик холестерина, аналогичный белку Нимана–Пика 1-го типа. Необходимо проведение дополнительных исследований в этой области, поскольку стеатоз печени достаточно распространен как в диабетической, так и в недиабетической

популяциях [1, 19]. В этом контексте интересны результаты одного из исследований [19], в котором назначение пациентам с ожирением и избыточной массой тела ($n=86$) эзетимиба 10 мг в сутки или комбинации эзетимиба с орлистатом приводило к нормализации активности печеночных трансаминаз и γ -глутамилтрансферазы.

Эзетимиб является альтернативой статинам в случаях непереносимости последних или наличия противопоказаний к их назначению [25]. Подтверждением этому являются результаты исследования с достаточным количеством наблюдений ($n=1170$), в котором пациенты с полигенной ГХС или комбинированной ДЛП с СД 2-го типа и без него в связи с побочными эффектами на статинотерапию были переведены на комбинированное лечение эзетимибом 10 мг в сутки и симвастатином 10 мг в сутки в течение 6 месяцев. Оказалось, что сочетание эзетимиба с уменьшенной суточной дозой симвастатина способствовало снижению уровня ТГ, ХС ЛПНП и повышению содержания ХС ЛПВП без каких-либо побочных эффектов [6]. В исследовании UK-HARP-II (Second United Kingdom Heart And Renal Protection) в подгруппе пациентов с ХЗП ($n=203$) переносимость 6-месячной комбинированной гиполипидемической терапии (эзетимиб 10 мг в сутки+симвастатин 20 мг в сутки) была удовлетворительной (серьезные побочные эффекты за весь период наблюдения не зарегистрированы) [14]. В этом исследовании не выявлено повышения активности креатинфосфокиназы.

В заключение отметим, что эзетимиб является эффективным гиполипидемическим средством с плейотропными эффектами, важными для больных СД 2-го типа (ренопротекция, снижение ИР, противовоспалительное действие). Сообщается также об уменьшении жесткости артериальной стенки под влиянием монотерапии эзетимибом у пациентов с СД 2-го типа [21]. Эзетимиб – безопасный гиполипидемический препарат, однако необходимы исследования по изучению его влияния на сердечно-сосудистый риск и сердечно-сосудистый прогноз [7]. Необходимы также дополнительные исследования с конечными клиническими точками, особенно у больных СД 2-го типа, которые бы подтвердили или отвергли известные на сегодня потенциальные возможности эзетимиба [12].

Литература

1. Ahmed M.H., Byrne C.D. 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. – Vol. 15. – P. 590–595.
2. Athyros V.G., Kakafika A.I., Karagiannis A. et al. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 200. – P. 1–12.
3. Athyros V.G., Tziomalos K., Karagiannis A. et al. Lipid-lowering agents and new onset diabetes mellitus // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11. – P. 1965–1970.
4. Azar R.R., Badaoni G., Sarkis A. et al. Effect of ezetimibe/atorvastatin combination on oxidized low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease or coronary artery disease equivalent // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P. 193–197.
5. Berneis K., Rizzo M., Berthold H.K. et al. Ezetimibe alone or in combination with simvastatin increases small dense low-density lipoproteins in healthy men: a randomized trial // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1169–1176.
6. Derosa G., D'Angelo A., Franzetti I.G. et al. Efficacy and safety of ezetimibe / simvastatin association on non-diabetic and diabetic patients with polygenic hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia and previously intolerant to standard statin treatment // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2009. – Vol. 34. – P. 267–276.
7. Filippatos T.D., Mikhailidis D.P. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastro-intestinal tract // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15. – P. 490–516.
8. Fras Z., Mikhailidis D.P. Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: The SL-SPECT (Slovenia (SL) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment)

- monitoring of clinical practice study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. – Vol. 24. – P. 2467–2476.
9. Gazi I.F., Daskalopoulou S.S., Nair D.R. et al. Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins cannot get to the low-density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 2183–2192.
 10. Gazi I.F., Tsimihodimos V., Tselepis A.D. et al. Clinical importance and therapeutic modulation of small dense low-density lipoprotein particles // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2007. – Vol. 7. – P. 53–72.
 11. Kalogiron M., Tsimihodimos V., Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: do they really exist? // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 633. – P. 62–70.
 12. Kalogiron M., Tsimihodimos V., Gazi I. et al. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 1169–1176.
 13. Kater A.L., Batista M.C., Ferreira S.R. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and proinflammatory profiles in pre-diabetic subjects // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2010. – Vol. 2. – P. 34.
 14. Landray M., Baigent C., Leaper C. et al. The second united kingdom heart and renal protection (UK-HARP-II) study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47. – P. 385–395.
 15. Migdalis I., Efthimiadis A., Pappas S. et al. Clinical experience with ezetimibe/simvastatin in a Mediterranean population // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol. 25. – P. 2571–2576.
 16. Mikhailidis D.P., Subbring 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. – Vol. 23. – P. 2009–2026.
 17. Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner // *Pharmacol. Res.* – 2009. – Vol. 60. – P. 525–528.
 18. Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effect of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner // *Pharmacol. Res.* – 2010. – Vol. 61. – P. 58–61.
 19. Nakou E.S., Filippatos T.D., Georgoula M. et al. The effect of orlistat and ezetimibe, alone or in combination, on serum LDL and small dense LDL cholesterol levels in overweight and obese patients with hypercholesterolaemia // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. – Vol. 24. – P. 1919–1929.
 20. Ruggerenti P., Cattaneo D., Rota S. et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared to simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized, double-blind, clinical trial // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 1954–1956.
 21. Sarigianni M., Katsiki N., Mikhailidis D.P. Ezetimibe in diabetes: more than cholesterol lowering // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010. – Vol. 26, №10. – P. 2517–2520.
 22. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 735–742.
 23. 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. – Vol. 20. – P. 1437–1445.
 24. Tomassini J.E., Mazzone T., Goldberg R.B. et al. Effect of ezetimibe / simvastatin compared with atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolaemia // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – Vol. 11. – P. 855–864.
 25. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A. et al. Management of statin-intolerant high-risk patients // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 632–637.
 26. Yagi S., Akaike M., Aihara K. et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2010. – Vol. 17. – P. 173–180.
 27. Yoon H.E., Song J.C., Hyong B.J. et al. The efficacy and safety of ezetimibe and low-dose simvastatin as a primary treatment for dyslipidemia in renal transplant recipients // *Korean J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 24. – P. 233–237.