

Шапошник И. И., Генкель В. В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭЗЕТИМИБА

Ключевые слова: эзетимиб; Отрио; эндотелиальная функция; воспаление; инсулинорезистентность

Ссылка для цитирования: Шапошник И. И., Генкель В. В. Плейотропные эффекты эзетимиба. *Кардиология*. 2019;59(12S):12–17

РЕЗЮМЕ

В обзоре подробно рассматривается вопрос о дополнительных позитивных эффектах эзетимиба, помимо прямого гиполипидемического действия. Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, в которых изучалось влияние эзетимиба на углеводный обмен, воспаление, эндотелиальную функцию и печень. Также обсуждаются результаты клинических исследований, в которых изучалось влияние эзетимиба на атеросклеротическую бляшку.

Shaposhnik I. I., Genkel V. V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vorovskogo 64, Chelyabinsk 454092

PLEIOTROPIC EFFECTS OF EZETIMIBE

Keywords: ezetimibe; Otrio; endothelial function; inflammation; insulin resistance

For citation: Shaposhnik I. I., Genkel V. V. Pleiotropic effects of ezetimibe. *Kardiologia*. 2019;59(12S):12–17

SUMMARY

The article discusses in detail the question of the additional positive effects of ezetimibe in addition to direct hypolipidemic action. The data of experimental and clinical studies in which the effect of ezetimibe on carbohydrate metabolism, inflammation, endothelial dysfunction, and liver is studied. The article also discusses the results of clinical studies that examined the effect of ezetimibe on atherosclerotic plaque.

Information about the corresponding author: Shaposhnik I. I., e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Эзетимиб – единственный представитель класса гиполипидемических препаратов, действие которых основано на ингибировании абсорбции ХС в кишечнике. В настоящее время эзетимиб рассматривается как эффективный липидснижающий препарат как в рамках монотерапии, так и в составе комбинированной терапии со статинами [1]. В последние десятилетия статины являются основным классом гиполипидемических препаратов, что не в последнюю очередь связано с их благоприятными эффектами, возникающими независимо от липидснижающего действия [2]. Данные эффекты гиполипидемических препаратов, не связанные напрямую со снижением ХС ЛПНП (ХС ЛНП), обозначают как плейотропные [3]. В более широком смысле под плейотропностью действия препаратов понимают их влияние на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы, или дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от единственной мишени [4]. Вопрос о наличии и характере плейотропных свойств эзетимиба в настоящее время является дискуссионным и продолжает активно изучаться.

Для проведения информационного поиска исследований, в которых изучались потенциальные плейотроп-

ные эффекты эзетимиба, использовалась база данных MEDLINE. Поиск в базе данных проводился среди работ, опубликованных за период с 2006 по 2019 гг., с использованием ключевых слов: «ezetimibe», «pleiotropic», «endothelial dysfunction», «inflammation», «plaque», «glucose», «insulin resistance», «non-alcoholic fatty liver disease».

Механизм действия эзетимиба

Механизм действия эзетимиба связан с локальным избирательным блокированием транспортного белка ХС NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) в мицеллярном аппарате тонкого кишечника, что приводит к снижению абсорбции пищевого и билиарного ХС (а также фитостеролов) приблизительно на 50%. Вместе с тем известно, что у человека и приматов белок NPC1L1 содержится не только в клетках кишечника (как, например, у грызунов), но и на апикальной мембране гепатоцита, где он осуществляет обратный захват ХС и желчи [5]. При этом на канальцевой мембране гепатоцита располагается также транспортер ХС ABCG5/ABCG8 (ATP-binding cassette (ABC) transporters G5 and G8), опосредующий гепатобилиарную экскрецию неэстерифицированного ХС [6].

Предполагается, что NPC1L1, экспрессирующийся в печени, является антагонистом транспортера ABCG5/ABCG8, уравнивающим его функцию и предотвращающим «избыточное» выделение билиарного ХС путем транспортирования экскретированного в желчные каналы ХС обратно в гепатоцит [5]. Блокирование эзетимибом NPC1L1 в печени таким образом увеличивает экскрецию ХС с желчью и является дополнительным механизмом, обеспечивающим, по меньшей мере, гиполипидемическое действие эзетимиба.

Эзетимиб и эндотелиальная дисфункция

Влияние эзетимиба на эндотелиальную функцию являлось предметом изучения в целом ряде клинических исследований. В исследовании S. Sugiyama с соавт. оценивали влияние эзетимиба 10 мг/сут. в сравнении с аторвастатином 5 мг/сут. на эндотелиальную функцию у пациентов с СД. Эндотелиальная функция оценивалась по реактивной гиперемии при периферической артериальной тонометрии исходно и через 6 месяцев терапии [7]. В группе терапии эзетимибом наблюдалось статистически значимое увеличение индекса реактивной гиперемии, в то время как у пациентов, получающих аторвастатин, индекс реактивной гиперемии существенно не изменялся. Так, прирост индекса реактивной гиперемии в группе эзетимиба составлял $63,3 \pm 89,2\%$ против $7,4 \pm 41,2\%$ в группе аторвастатина ($p < 0,05$). В исследовании H. Kurobe с соавт. терапия эзетимибом также значимо улучшала функцию эндотелия, оцениваемую по поток-зависимой вазодилатации, в сравнении с группой контроля [8]. При этом улучшение функции эндотелия не было связано с уровнем ХС ЛНП, однако коррелировало с уровнем малондиальдегид (МДА) – модифицированных ЛНП.

В работе L. Grigore с соавт. отмечалось сопоставимое статистически значимое увеличение поток-зависимой вазодилатации как в группе эзетимиба, так и в группе правастатина в сравнении с контролем [9]. По мнению авторов исследования, это может свидетельствовать о центральной роли снижения ХС ЛНП в улучшении функции эндотелия у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию.

В многоцентровом исследовании CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting) комбинация эзетимиба и статина в сравнении с монотерапией статином приводила к снижению частоты эндотелиальной дисфункции, оцениваемой через 6–8 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства в пробе с ацетилхолином [10]. По данным post hoc анализа, было установлено, что улучшение эндотелиальной функции в группе комбинированной терапии было связано как со снижением ХС ЛНП, так и окислительно модифицированных ЛНП.

В свою очередь, снижение содержания окислительно модифицированных ЛНП напрямую детерминировано механизмом действия эзетимиба – снижением абсорбции стеролов в кишечнике и последующим снижением циркулирующих оксистеролов (например, 27-гидроксистерол и 7-кетохолестерол) [10].

Таким образом, улучшение функции эндотелия на фоне приема эзетимиба, вероятно, может происходить как посредством ХС ЛНП зависимых, так и ХС ЛНП независимых механизмов. Среди последних особое значение имеет влияние эзетимиба на окислительный стресс и окислительное модифицирование ЛНП. Это подтверждается результатами исследования J. Qin с соавт., в котором было установлено, что эзетимиб снижает продукцию в эндотелиоците активных форм кислорода и увеличивает активность антиоксидантных ферментов путем воздействия на Akt/GSK-3 β -сигнальный путь [11]. Ранее в работе M. Kostapanosa с соавт. эзетимиб у пациентов с гиперлипидемией также снижал содержание маркеров окислительного стресса после 12 недель терапии. Максимальный эффект наблюдался в группе пациентов, имеющих исходно крайне высокие значения данных маркеров [12].

Эзетимиб и воспаление

Хроническое системное низкоинтенсивное (low-grade) воспаление является одним из ведущих патофизиологических механизмов атерогенеза [13]. В исследованиях на животных было установлено, что прием эзетимиба в течение 28 дней приводил к статистически значимому снижению таких медиаторов воспаления, как моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1) и фактор некроза опухоли α (TNF- α) [14]. В то же время результаты клинических исследований противоречивы. Y Ren с соавт. изучали влияние добавления эзетимиба 10 мг/сут. к розувастатину 10 мг/сут. на маркеры системного воспаления у пациентов, перенесших ИМ в течение 24 часов от рандомизации [15]. В группе эзетимиба и розувастатина отмечалось значимое снижение содержания общего ХС, ХС ЛНП, а также высокочувствительного С-реактивного белка и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в сравнении с пациентами, получающими розувастатин в режиме монотерапии. При этом степень снижения фосфолипазы A2 прямо коррелировала со степенью снижения уровня ХС ЛНП, что может свидетельствовать об опосредованном влиянии эзетимиба на воспаление путем снижения ХС.

В исследовании E. Guimarães с соавт. добавление эзетимиба к симвастатину в сравнении с монотерапией симвастатином приводило к значимому снижению резистина у пациентов с гиперхолестеринемией без СД [16]. Кроме того, отмечалось снижение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты резистина в мононуклеарах периферической крови.

В 2017 году E. Dolezelova был проведен мета-анализ, направленный на выяснение влияния эзетимиба в дополнение к терапии статином на уровень различных цитокинов и адипокинов [3]. Было установлено, что добавление эзетимиба не оказывало значимого влияния на уровни адипонектина, лептина, ингибитора активатора плазминогена 1 и интерлейкина-6. В то же время на фоне комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровня TNF- α в сравнении с монотерапией статином. Предполагается, что противовоспалительные эффекты эзетимиба в большей степени связаны со снижением уровня ХС ЛНП [3].

Напротив, F. Crea и G. Niccoli на основании ряда экспериментальных и клинических исследований предполагают, что существенную роль играют такие эффекты эзетимиба как модуляция экспрессии генов, ответственных за регуляцию воспаления и окислительного стресса, ингибирование дифференцировки моноцитов и макрофагов, ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток и другие [17–20].

Эзетимиб и атеросклеротическая бляшка

Стабилизация атеросклеротической бляшки (АСБ) является крайне сложным процессом, реализация которого обеспечивается различными механизмами. Несмотря на то, что снижение уровня ХС ЛНП является, вероятно, одним из ведущих механизмов, влияние гиполипидемического препарата на композицию и объем атеромы традиционно рассматривается в рамках плеiotропных эффектов [21].

В 2015 году были опубликованы результаты исследования PRECISE-IVUS (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound), в котором сравнивались две схемы терапии – монотерапия аторвастатином и аторвастатин в комбинации с эзетимибом – по их влиянию на объем атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС и ОКС [22]. Доза аторвастатина титровалась до достижения уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л. В ходе выполнения исследования для определения границ просвета сосуда и оценки прогрессирования или регрессирования АСБ использовали внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) исходно и через 9–12 месяцев.

В группе комбинированной терапии через 9–12 месяцев отмечалось статистически значимое ($p=0,001$) уменьшение объема атеромы в абсолютных значениях: $-1,4\%$ (95% доверительный интервал (ДИ): от $-3,4\%$ до $-0,1\%$) против $-0,3\%$ (95% ДИ: от $-1,9\%$ до $-0,9\%$). Авторы предполагают, что в большей степени данный эффект был обусловлен большим снижением уровня ХС ЛНП в группе комбинированной терапии ($63,2 \pm 16,3$ мг/дл против

$73,3 \pm 20,3$ мг/дл; $p < 0,001$). Это соответствует данным других исследований, в которых были установлены взаимосвязи между уровнем ХС ЛНП на терапии и прогрессией/регрессией атеромы. В исследовании OCTIVUS (Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound in the evaluation of observer variability and reliability in the assessment of stent deployment) оценивалось влияние эзетимиба в добавлении к аторвастатину 80 мг в сравнении с монотерапией аторвастатином 80 мг на объем и композицию коронарной атеромы у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [23]. Объем АСБ в коронарных артериях оценивался методом ВСУЗИ (в сочетании с оптической когерентной томографией) исходно и через 12 месяцев. Измерялся объем атеромы в артерии, не связанной с инфарктом. Было установлено, что через 12 месяцев статистически значимое уменьшение общего объема атеромы наблюдалось только в группе комбинированной терапии. В обеих группах наблюдалось увеличение толщины покрышки атеромы, снижение содержания липидов и макрофагов в атероме. Однако добавление эзетимиба не приводило к дополнительным изменениям в композиции АСБ.

В 2018 году были опубликованы результаты мета-анализа 6 клинических исследований, включавших 583 пациента, в которых изучалось влияние комбинации статина и эзетимиба в сравнении с монотерапией статином на объем атеросклеротического поражения по данным ВСУЗИ коронарных артерий [24]. В группе комбинированной терапии в сравнении с монотерапией статином наблюдалось статистически значимое уменьшение общего объема атеромы на $3,71$ мм³ (95% ДИ от $-5,98$ до $-1,44$; $p < 0,001$).

Таким образом, по мнению большинства исследователей, влияние эзетимиба на АСБ связано в большей мере с его гиполипидемическим эффектом. Однако до настоящего времени недостаточно данных, чтобы подтвердить или опровергнуть влияние плеiotропных эффектов эзетимиба на атерому [17].

Эзетимиб и углеводный обмен

На сегодняшний день известно, что прием статинов ассоциируется с увеличением относительного риска развития СД (1 случай на 1000 пациентов в год) [25]. Несмотря на то, что польза от применения статинов перевешивает возможные риски, связанные с развитием СД, влияние других гиполипидемических препаратов и их комбинаций на углеводный обмен стало объектом повышенного внимания как со стороны исследователей, так и со стороны специалистов практического здравоохранения.

По данным анализа Р.Р. Toth, включавшем более 4 000 пациентов, добавление эзетимиба к статину не приводило к увеличению уровня глюкозы натощак на протяжении 96 недель терапии [26]. В работе F. Barkas с соавт.

добавление эзетимиба к статину у пациентов с нарушенной гликемией натошак также не приводило к увеличению риска развития СД [27].

Влияние эзетимиба на уровень глюкозы натошак и гликированного гемоглобина анализировалось в метаанализе Н. Wu с соавт., в который были включены 16 клинических исследований [28]. Было установлено, что эзетимиб в сравнении с плацебо, или эзетимиб и статин в сравнении с монотерапией статином не приводили к значимому изменению уровня глюкозы натошак и гликированного гемоглобина. Кроме того, было показано, что комбинация эзетимиба и низкой дозы статина в сравнении с монотерапией статином в высокой дозе, вероятно, может иметь позитивный эффект на уровень гликемии, снижая уровень глюкозы плазмы натошак в среднем на 7,12% (95% ДИ: от -13,8% до -0,38%).

Среди возможных механизмов, посредством которых эзетимиб может оказывать благоприятные эффекты на углеводный обмен, рассматривается влияние на инсулинорезистентность. К. Ohbu-Murayama с соавт. изучали изменения показателей инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HOMA-IR) у пациентов с метаболическим синдромом на фоне терапии эзетимибом в течение 24 недель [29]. Авторами было отмечено значимое снижение HOMA-IR ($p=0,011$), при этом выраженное снижение было зарегистрировано в подгруппе лиц с исходно высокими значениями HOMA-IR. В другом исследовании также было зарегистрировано снижение уровня инсулина после теста с жировой нагрузкой на фоне терапии эзетимибом у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом в сравнении с группой контроля [30].

Обсуждая механизмы положительного влияния эзетимиба на инсулинорезистентность и углеводный обмен, необходимо отметить, что в ряде исследований снижение инсулинорезистентности на фоне терапии эзетимибом не было связано с уровнем снижения ХС ЛНП и наблюдалось только в группе монотерапии эзетимибом, но не в группе эзетимиба и статина [28]. Предполагается, что снижение инсулинорезистентности может быть связано с нормализацией постпрандиальной гиперлипидемии и снижением аккумуляции липидов в висцеральной жировой ткани и печени, а также снижением содержания циркулирующих свободных жирных кислот и последующим улучшением чувствительности к инсулину печени и мышечной ткани [28, 31, 32].

Эзетимиб и печень

Согласно современным представлениям, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) зачастую рассматривается как печеночная форма манифестации метаболического синдрома и тесно связана с традиционны-

ми сердечно-сосудистыми ФР, в т.ч. дислипидемией [33]. Установлено, что наличие НАЖБП является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий в различных категориях пациентов [34]. Помимо этого, принимая во внимание потенциальную гепатотоксичность статинов, печень привлекает особое внимание как мишень действия гиполипидемических препаратов [25].

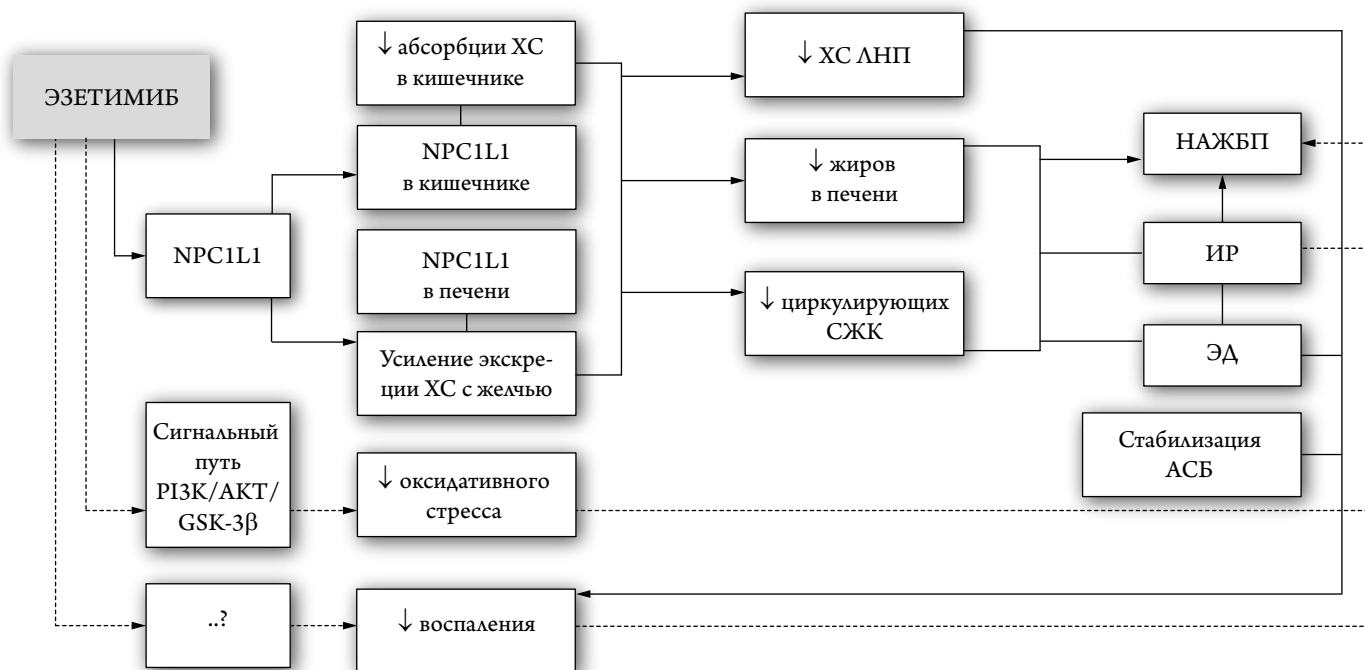
В 2017 году Y. Nakade с соавт. провели мета-анализ 6 клинических исследований, включавших 273 пациента с НАЖБП, в которых изучалось влияние эзетимиба на течение НАЖБП [35]. Применение эзетимиба приводило к статистически значимому снижению уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы. По данным гистологического исследования, эзетимиб приводил к снижению стеатоза печени и баллонирования гепатоцитов. При этом эзетимиб не влиял на фиброз печени и активность локального воспаления. Кроме того, влияние на стеатоз в исследованиях с рандомизацией не было зарегистрировано. В более позднем мета-анализе эзетимиб также значимо не влиял на стеатоз печени у пациентов с НАЖБП [36]. Однако эзетимиб значимо снижал индекс активности НАЖБП в 3-х исследованиях, в которых оценивался данный показатель (Nonalcoholic fatty liver diseases activity score, NAS). Таким образом, в ряде исследований получены обнадеживающие результаты, демонстрирующие потенциальные гепатопротективные эффекты эзетимиба. Данные эффекты могут быть объяснены влиянием эзетимиба на инсулинорезистентность и содержание липидов и свободных жирных кислот в гепатоцитах [5].

Заключение

Необходимо отметить, что данные приведенных выше исследований были получены с использованием оригинального препарата эзетимиба Эзетрола® (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия). Тем не менее полученные результаты могут быть экстраполированы и на генерические препараты эзетимиба, чья биоэквивалентность оригинальному лекарству была доказана в клинических исследованиях. К таковым, безусловно, относится новый препарат эзетимиба Отрио® (АКРИХИН, Россия) [37]. Применение генерического препарата Отрио, эквивалентного оригинальному эзетимибу, должно быть ассоциировано с профилем многочисленных благоприятных эффектов эзетимиба, приведенных выше, а также позволит сделать комбинированную терапию гиперхолестеринемий более доступной и увеличит частоту достижения целевых уровней липидов [38].

Как было сказано в начале статьи, плеiotропность действия препарата можно охарактеризовать как влияние на несколько мишеней, запускаящее различные биохимические процессы, или дивергенцию биохимических

Рисунок 1. Плейотропные эффекты эзетимиба



NPC1L1 – Nieman-Pick C1-Like 1; ХС – холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ИР – инсулинорезистентность; ЭД – эндотелиальная дисфункция; АСБ – атеросклеротическая бляшка; СЖК – свободные жирные кислоты.

и патофизиологических процессов, исходящих от единственной мишени. Из представленных выше данных можно отметить, что, помимо основной мишени действия эзетимиба (NPC1L1), существуют и другие, реализующие влияние препарата на окислительный стресс и воспаление. Тем не менее конкретные механизмы, опосредующие воздействие эзетимиба на воспаление, требуют уточнения [19, 20]. В свою очередь, каждая терапевтическая мишень эзетимиба имеет несколько биологических эффектов (рис. 1).

Таким образом, в настоящее время существуют свидетельства плейотропных эффектов эзетимиба, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях. Тем не менее во многих случаях достаточно трудно однозначно сказать, связаны ли данные эффекты с гипوليлипидемическим действием эзетимиба или возникают независимо от него [39]. Ответ на этот вопрос должны дать дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. В работе над обзором принимало участие АО «АКРИХИН».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3(28):5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22]
2. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circulation Research. 2017;120(1):229–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
3. Dolezelova E, Stein E, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P, Sahebkar A. Effect of ezetimibe on plasma adipokines: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Clinical Pharmacology. 2017;83(7):1380–96. DOI: 10.1111/bcp.13250
4. Fesenko E.V., Proschaev K.I., Polyakov V.I. Pleiotropic effects of statins therapy and their role in overcoming polymorbidity. Modern problems of science and education. 2012; 2:48. [Russian: Фесенко Э.В., Прошчаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статиноотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2:48]
5. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Protein in Intestinal and Hepatic Cholesterol Transport. Annual Review of Physiology. 2011;73(1):239–59. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142233
6. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. Journal of Clinical Investigation. 2002;110(5):671–80. DOI: 10.1172/JCI0216001
7. Sugiyama S, Jinnouchi H, Hieshima K, Kurinami N, Suzuki T, Miyamoto F et al. A pilot study of ezetimibe vs. atorvastatin for improving peripheral microvascular endothelial function in stable patients with type 2 diabetes mellitus. Lipids in Health and Disease. 2015;14(1):37. DOI: 10.1186/s12944-015-0028-z
8. Kurobe H, Aihara K, Higashida M, Hirata Y, Nishiya M, Matsuoka Y et al. Ezetimibe Monotherapy Ameliorates Vascular Function in Patients with Hypercholesterolemia Through Decreasing Oxidative Stress. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2011;18(12):1080–9. DOI: 10.5551/jat.9548
9. Grigore L, Raselli S, Garlaschelli K, Redaelli L, Norata GD, Pirillo A et al. Effect of treatment with pravastatin or ezetimibe on endothelial function in patients with moderate hypercholesterolemia. European Journal of Clinical Pharmacology. 2013;69(3):341–6. DOI: 10.1007/s00228-012-1345-z
10. Takase S, Matoba T, Nakashiro S, Mukai Y, Inoue S, Oi K et al. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction

- in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(2):350–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308388
11. Qin J, Wang L, Liu Z, Zou Y, Fei Y, Liu Z. Ezetimibe Protects Endothelial Cells against Oxidative Stress through Akt/GSK-3 β Pathway. *Current Medical Science*. 2018;38(3):398–404. DOI: 10.1007/s11596-018-1892-3
12. Kostapanos MS, Spyrou AT, Tellis CC, Gazi IF, Tselepis AD, Elisaf M et al. Ezetimibe Treatment Lowers Indicators of Oxidative Stress in Hypercholesterolemic Subjects with High Oxidative Stress. *Lipids*. 2011;46(4):341–8. DOI: 10.1007/s11745-011-3539-z
13. Zimmer S, Grebe A, Latz E. Danger Signaling in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2015;116(2):323–40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.301135
14. Tie C, Gao K, Zhang N, Zhang S, Shen J, Xie X et al. Ezetimibe Attenuates Atherosclerosis Associated with Lipid Reduction and Inflammation Inhibition. *PLOS ONE*. 2015;10(11): e0142430. DOI: 10.1371/journal.pone.0142430
15. Ren Y, Zhu H, Fan Z, Gao Y, Tian N. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(5):4942–50. DOI: 10.3892/etm.2017.5175
16. Guimarães ES, Cerda A, Dorea EL, Bernik MMS, Gusakuma MC, Pinto GA et al. Effects of short-term add-on ezetimibe to statin treatment on expression of adipokines and inflammatory markers in diabetic and dyslipidemic patients. *Cardiovascular Therapeutics*. 2017;35(6): e12307. DOI: 10.1111/1755-5922.12307
17. Crea F, Niccoli G. Ezetimibe and Plaque Regression: Cholesterol Lowering or Pleiotropic Effects? *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):508–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.064
18. Sternberg Z, Chichelli T, Sternberg D, Hojnacki D, Drake A, Liu S et al. Quantitative and qualitative pleiotropic differences between Simvastatin single and Vytorin combination therapy in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):411–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.031
19. Muñoz-Pacheco P, Ortega-Hernández A, Miana M, Cachofeiro V, Fernández-Cruz A, Gómez-Garre D. Ezetimibe inhibits PMA-induced monocyte/macrophage differentiation by altering microRNA expression: A novel anti-atherosclerotic mechanism. *Pharmacological Research*. 2012;66(6):536–43. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.005
20. Qin L, Yang Y-B, Yang Y-X, Gong Y-Z, Li X-L, Li G-Y et al. Inhibition of Smooth Muscle Cell Proliferation by Ezetimibe via the Cyclin D1-MAPK Pathway. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2014;125(3):283–91. DOI: 10.1254/jphs.13239FP
21. Akdim F, van Leuven S, P. Kastelein J, G. Stroes E. Pleiotropic Effects of Statins: Stabilization of the Vulnerable Atherosclerotic Plaque? *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13(10):1003–12. DOI: 10.2174/138161207780487548
22. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):495–507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
23. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Junker A, Veien K et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2017;18(2):110–7. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.11.010
24. Mirzaee S, Thein PM, Nogic J, Nerlekar N, Nasis A, Brown AJ. The effect of combined ezetimibe and statin therapy versus statin therapy alone on coronary plaque volume assessed by intravascular ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(5):1133–1140.e15. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.06.001
25. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
26. Toth PP, Catapano AL, Farnier M, Foody J, Tomassini JE, Jensen E et al. Effect on Fasting Serum Glucose Levels of Adding Ezetimibe to Statins in Patients with Nondiabetic Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(12):1812–20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.071
27. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kfouras E, Liamis G, Rizos EC. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(2):306–13. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.11.015
28. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2018;60(2):229–39. DOI: 10.1007/s12020-018-1541-4
29. Ohbu-Murayama K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Obuchi A et al. Ezetimibe combined with standard diet and exercise therapy improves insulin resistance and atherosclerotic markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015;6(3):325–33. DOI: 10.1111/jdi.12298
30. Nakamura A, Sato K, Kanazawa M, Kondo M, Endo H, Takahashi T et al. Impact of decreased insulin resistance by ezetimibe on postprandial lipid profiles and endothelial functions in obese, non-diabetic-metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Heart and Vessels*. 2019;34(6):916–25. DOI: 10.1007/s00380-018-1319-x
31. Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S et al. Ezetimibe Ameliorates Metabolic Disorders and Microalbuminuria in Patients with Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010;17(2):173–80. DOI: 10.5551/jat.2378
32. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14(1):121. DOI: 10.1186/s12944-015-0123-1
33. Kim D, Toulos A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clinics in Liver Disease*. 2018;22(1):133–40. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.010
34. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Askling J et al. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2019;39(1):197–204. DOI: 10.1111/liv.13973
35. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, Kobayashi Y, Yamamoto T, Ishii N et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology Research*. 2017;47(13):1417–28. DOI: 10.1111/hepr.12887
36. Lee HY, Jun DW, Kim HJ, Oh H, Saeed WK, Ahn H et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019;34(2):296–304. DOI: 10.3904/kjim.2017.194
37. Tolkacheva VV, Malaya LP, Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. Study of bioequivalence of ezetimibe drugs in healthy volunteers after a single fasting. *Consilium Medicum*. 2019;21 (1):87–91. [Russian: Толкачева В.В., Малая Л.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91]. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205
38. Kobalava Zh.D., Gurevich V.S., Galyavich A.S., Kaminnyi A.I., Kashtalap V.V., Mareev V.Yu. et al. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC “AKRIKHIN”, Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. *Kardiologiya*. 2019;59 (SS): 47–57. [Russian: Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Галевич А.С., Каминный А.И., Кашталап В.В., Мареев В.Ю. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «Акрихин», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. заключение совета экспертов. *Кардиология*. 2019;59(SS):47–57]. DOI: 10.18087/cardio.581
39. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: Do they really exist? *European Journal of Pharmacology*. 2010;633 (1–3):62–70. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.02.003

Статья поступила 04.10.19 (Received 04.10.2019)