

Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике

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

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ. Москва, Россия

Ezetimibe potential in cardiology practice

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

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В патогенезе атеросклероза важная роль отводится инфильтрации сосудистой стенки липопротеидами, в частности, холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Повышенный уровень ХС ЛНП увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). В экспериментальных и клинических исследованиях выявлена прямая связь между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Препаратами выбора для снижения уровня ХС ЛНП являются статины. Однако монотерапия статинами не всегда приводит к достижению целевого уровня ХС ЛНП (особенности фармакогенетики, непереносимость препарата, побочные явления, возникающие при приеме терапевтически эффективных доз статина). В таких случаях целесообразно использование комбинации статинов, обычно в невысокой дозе, с другими гиполипидемическими препаратами. В последнее время опубликованы данные по хорошей эффективности комбинирования статинов с ингибитором абсорбции ХС в кишечнике — эзетимибом. Эта эффективность обусловлена воздействием на оба механизма, определяющих уровень ХС в крови, — абсорбция в кишечнике и синтез в печени. Одновременное ингибирование этих двух процессов ведет к выраженному снижению уровня ХС ЛНП.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперлипидемия, статины, эзетимиб.

Vascular wall infiltration with lipoproteins, in particular with low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (LDL-CH), plays an important role in atherosclerosis pathogenesis. Elevated LDL-CH levels are associated with increased risk of coronary heart disease (CHD). Based on the evidence from experimental and clinical studies, there is a direct link between LDL-CH reduction and decreased incidence of cardiovascular events. Statins are medications of choice for LDL-CH reduction; however, statin monotherapy does not always result in target LDL-CH level achievement, due to pharmacogenetic factors and adverse effects of the therapeutically effective statin doses. In these clinical situations, a combination of low-dose statins with other lipid-lowering agents is effective. Recently, high effectiveness of statin combination with ezetimibe (inhibitor of intestine CH absorption) has been demonstrated. It is explained by targeting both mechanisms which determine blood CH levels (intestine absorption and hepatic synthesis), with a substantial reduction in LDL-CH levels as a result.

Key words: Atherosclerosis, hyperlipidemia, statins, ezetimibe.

Высокий уровень холестерина (ХС) плазмы крови является одним из важных фактором риска развития атеросклероза. Клинические исследования показали, что терапия статинами, снижая уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 25-40 %, может существенно сократить общую и сердечно-сосудистую смертность [1-3]. Положительное влияние статинов на сосудистую стенку опосредуется также за счет плеiotропного действия, которое проявляется в подавлении воспаления [4], уменьшении эндотелиальной дисфункции [5]. Целью гиполипидемической терапии для больных очень высокого риска является снижение ХС ЛНП <

2,0 ммоль/л [6-8]. Однако остается немало больных, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП при монотерапии статинами. В этих случаях приходится прибегать к комбинированной терапии, в состав которой включают препараты с иным, нежели статины, механизмом действия. Одним из таких препаратов является эзетимиб, который ингибирует процесс абсорбции пищевого и билиарного ХС в просвете кишечника.

Эзетимиб подавляет всасывание пищевого и билиарного ХС, а также фитостеролов и некоторых оксистеролов за счет связывания белка, транспортирующего ХС (Niemann-Pick C1 like 1 protein — NPC1L1), который

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (495) 414-63-16; 8-919-766-94-27

[Лякишев А.А. — в.н.с. отдела проблем атеросклероза, Семенова А.Е. — м.н.с. отдела, Миклишанская С.В. — аспирант отдела, Кухарчук В.В. (*контактное лицо) — руководитель отдела].

локализуется в ворсинчатом эпителии энтероцитов [9,10,11-14]. В кишечнике эзетимиб связывается с глюкуроновой кислотой и превращается в глюкуронид; это соединение обладает большей активностью, нежели нативный препарат. Пик концентрации эзетимиба в крови наблюдается через 2-3 ч после приема per os. Эзетимиб и глюкуронид эзетимиба постоянно рециркулируют между кишечником и печенью. Период полувыведения препарата составляет 22-24 ч, что позволяет назначать его один раз в сут. В результате подавления абсорбции ХС из кишечника в печень, последняя экспрессирует на своей поверхности дополнительное количество рецепторов к ЛНП [15]. Конечным результатом является снижение ХС ЛНП в плазме крови. Эзетимиб не оказывает влияния на всасывание триглицеридов (ТГ), жирорастворимых витаминов.

Максимальный гиполипидемический эффект эзетимиба развивается после его приема в течение 2 нед. Фармакокинетика эзетимиба не зависит от пола, возраста, функции почек или печени. Тем не менее, эзетимиб не рекомендуется назначать больным с умеренными или тяжелыми поражениями печени.

При анализе эффективности лечения 399 больных было показано, что эзетимиб в дозах 1, 5 и 10 мг один раз в сут. снижает уровень ХС ЛНП на 12,7 %, 15,8 % и 19,4 %, соответственно; дальнейшее увеличение дозы не сопровождалось сколько-нибудь значительным эффектом [15]. Основная часть эзетимиба (90 %) выводится из организма через кишечник, остальные 10 % через почки [16].

Эзетимиб практически не влияет на фармакокинетику статинов, варфарина, дигоксина, антацидных средств, контрацептивных препаратов, циметидина [15-17,18]. При назначении эзетимиба в дозе 10 мг/сут. пациентам с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) через 2 нед отмечалось снижение скорости всасывания ХС на 54 % по сравнению с контролем ($p<0,001$). При этом скорость синтеза ХС в печени возрастала на 89 %, а уровни общего ХС (ОХС) и ХС ЛНП в крови снижались на 15,1 % и 20,4 %, соответственно [15].

Во II фазе клинических испытаний у 432 больных с первичной ГХС монотерапия эзетимибом 10 мг/сут., в сравнении с плацебо, привела к достоверному снижению ХС ЛНП на 18 % ($p<0,01$), и увеличению ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 3,5 % ($p<0,01$) [19,20]. В более крупных испытаниях III фазы у 1719 больных с первичной ГХС прием эзетимиба в дозе 10 мг/сут. снижал уровень ХС ЛНП на ~ 19 %. Препарат хорошо переносился, существенно не отличаясь от плацебо по частоте побочных эффектов (ПЭ) [21-23].

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом позволяет достичь большего снижения ОХС плазмы крови, чем монотерапия любым из этих препаратов, поскольку происходит ингибирование двух источников образования эндогенного ХС — синтез в печени и абсорбция в кишечнике. Одновременное назначение эзетимиба 10 мг/сут. и симвастатина 10-80 мг/сут. 628 больным с первичной ГХС вызывало дополнительное снижение

уровней ХС ЛНП на 13,8 % ($p<0,01$), ТГ на 7,5 % ($p<0,01$) и повышение уровня ХС ЛВП на 2,4 % ($p=0,03$) в сравнении с монотерапией симвастатином [24].

Эффективность и безопасность добавления эзетимиба к терапии статинами оценивали в исследовании [19] у 769 больных с первичной ГХС; всем больным, принимавшим в нем участие, потребовалось дополнительное снижение ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л. Комбинированная терапия привела к дополнительному снижению ХС ЛНП на 21,4 % в сравнении с группой (гр.), получавшей статин в комбинации с плацебо ($p<0,001$).

Назначение 10 мг эзетимиба и начальной дозы статина (10 мг) позволяет быстро достичь такого же снижения ХС ЛНП, как и назначение статинов в субмаксимальных и максимальных терапевтических дозах [25].

Лечение эзетимибом 10 мг/сут. и аторвастатином 10 мг/сут. было столь же эффективно, как и монотерапия аторвастатином 80 мг/сут. в снижении уровня ХС ЛНП. При комбинированной терапии содержание ХС ЛНП снизилось на 53 %, тогда как при лечении одним аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут. снижение ХС ЛНП составило 37 %, 42 %, 45 % и 54 %, соответственно [26]. Сходные результаты комбинированной терапии были получены при сочетании эзетимиба с другими статинами [27-31].

Выраженный гиполипидемический эффект комбинированной терапии особенно важен при лечении больных с гетеро- или гомозиготной семейной ГХС (СГХС), в частности, детей, находящихся на длительном лечении процедурами ЛНП-афереза. Дальнейшее подтверждение аддитивного эффекта получено в исследовании 50 больных гомозиготной СГХС, половина из которых получала также ЛНП-аферез [30].

В другом исследовании сравнивали комбинацию эзетимиба и аторвастатина или симвастатина в дозах 40-80 мг/сут. с эффектами монотерапии статинами в дозе 80 мг/сут. у больных СГХС, при этом каждый режим оценивался по способности снижать ХС ЛНП по сравнению с уровнем, достигнутым аторвастатином или симвастатином 40 мг/сут. Оказалось, что комбинация эзетимиб 10 мг/сут. + статин 80 мг/сут. дала дополнительное снижение ХС ЛНП на 20,5 % ($p=0,0001$) в сравнении с монотерапией статином. При особенно высоком уровне ХС ЛНП у больных с СГХС можно снизить уровень ХС ЛНП на 60 % сочетанием статинов с эзетимибом [24].

Изучали эффект добавления 10 мг/сут. эзетимиба у 191 больного сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и у 195 больных с метаболическим синдромом (МС), получавших лечение статинами. В той и другой гр. комбинированная терапия эзетимибом со статинами была эффективнее, чем монотерапия статинами в снижении уровней ОХС, ХС ЛНП, аполипопротеина В (апо В), ТГ ($p<0,001$ в сравнении с плацебо). Большинство больных достигли целевого уровня ХС ЛНП на комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией статинами ($p<0,001$) [28].

При комбинированной терапии симвастатином + эзетимибом также наблюдается снижение С-реактивного белка (СРБ) почти вдвое большее, чем при монотерапии симвастатином (18 %) [32]. Таким образом, вероятно, что добавление эзетимиба к терапии статинами усиливает противовоспалительный эффект, присущий статинам [32-34].

Что касается других возможных плеiotропных эффектов эзетимиба, то заслуживают внимания недавно проведенные экспериментальные исследования, показавшие, что эзетимиб может повышать чувствительность гепатоцитов к инсулину, подавлять воспаление, препятствовать развитию жировой инфильтрации, стеатоза и фиброза печени [35-38].

Что касается безопасности и переносимости эзетимиба, то данные III фазы клинических исследований продемонстрировали, что профиль безопасности эзетимиба не отличался от плацебо [39]. Клинически значимое повышение печеночных ферментов было одинаковым в обеих гр. Наблюдались лишь единичные случаи миопатических реакции без увеличения риска рабдомиолиза [40].

В настоящее время на фармацевтическом рынке появился комбинированный препарат Инеджи (Виторин, МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Швейцария), содержащий 10, 20 или 40 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба. С 2005г проводится международное, рандомизированное, двойное слепое исследование эффективности Витория 10/40 мг/сут в сравнении с симвастатином 40 мг/сут у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) — IMPROVE IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [41,42]. По условиям исследования, если уровень ХС ЛНП снизится недостаточно, то доза симвастатина будет увеличена до 80 мг/сут. Клиническая эффективность будет оценена по суммарному показателю — смерть, тяжелое коронарное осложнение, инсульт. В июне 2010г закончен отбор 18 тыс. больных, окончательные результаты планируется получить в 2015г.

Литература

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
2. Shepherd J, Cobble SM, Ford J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
5. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-24.
6. Adult Treatment Panel III. Summary of third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. Grundy SM, Cleeman JJ, Baird Merz CN, et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваск тер профил 2009;8(6). Приложение 3.
9. Перова Н.В., Метельская В.А. Растительные стеринны и станола в роли пищевых факторов, снижающих гиперхолестеринемию путем ингибирования всасывания

Заключение

Внедрение в практику эзетимиба, ингибитора абсорбции ХС в тонком кишечнике, позволяет значительно эффективнее контролировать ГХС, в частности рефрактерную к монотерапии статинами. Основным показанием к назначению эзетимиба является повышенный уровень ХС ЛНП, несмотря на терапию статинами в оптимальной дозировке. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП эзетимиб назначают в комбинации с низкими или умеренными дозами статинов. Это позволяет в свою очередь снизить риск побочных реакций и осложнений, возможных при назначении высоких доз статинов. Монотерапия эзетимибом возможна у больных с непереносимостью или рефрактерностью к статинам.

В последнее время в печати появились сообщения о роли эзетимиба в профилактике и лечении атеросклероза при длительном его применении [43,44]. Дело в том, что до настоящего времени нет отчетливых данных о роли эзетимиба в снижении риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении. Сторонники снижения уровня ХС ЛНП по принципу “чем ниже, тем лучше” считают, что эзетимиб априорно должен снижать сердечно-сосудистый риск, т. к. расширяет возможности врачей добиваться целевых уровней ХС ЛНП. Подавляющее большинство выполненных исследований показывают, что частота осложнений атеросклероза действительно снижается в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП, причем независимо от того, какими способами (средствами), механизмом достигнут липид-снижающий эффект [45,46]. Более консервативно настроенные исследователи считают, что пока эзетимиб следует назначать только как препарат второго ряда, до тех пор, пока не будут получены более убедительные результаты из проводимых в настоящее время длительных клинических исследований препарата. Возможно, большая определенность появится в 2015г, когда станут известны результаты по применению эзетимиба в комбинации со статинами у больных с ОКС (исследование IMPROVE-IT).

- холестерина в тонком кишечнике. Кардиология 2008; 5: 62-6.
10. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 447-70.
11. Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2000ж 303: 1201-4.
12. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8132-7.
13. Turley SD. Dietary cholesterol and the mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl. S): S29-35.
14. Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotope tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 1999; 40: 302-8.
15. Sudhop T, von Bergman K. Cholesterol absorption inhibitors for the management of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002; 62: 2333-47.
16. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-8.
17. Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl. J): J5-8.
18. Bruckert B, Giral P, Tellier P. Perspectives in Cholesterol-Lowering Therapy: The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003; 107: 3124-8.
19. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209-30.
20. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265: 568-80.
21. Ballantyne CM. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 2002; 4(Suppl. J): J9-18.
22. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-7.
23. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, et al. For the Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 363-8.
24. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487-94.
25. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-91.
26. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 418-24.
27. Feldman T, Koren M, Insull WJr, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1481-6.
28. Simons L, Tonkon M, Masana L, et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1437-45.
29. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al.; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 673-80.
30. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1123-30.
31. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2041-53.
32. Sager PT, Melani L, Lipka L, et al. for the Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1414-8.
33. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103: 369-74.
34. Gomez-Garre D, Munoz-Pacheco P, Gonzales-Rubio ML, et al. Ezetimibe reduces plaque inflammation in a model of atherosclerosis in rabbits and inhibits monocyte transmigration in addition to its lipid-lowering effect. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 1218-27.
35. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007; 581: 5664-70.
36. Ahmed MH, Byrne CD. Ezetimibe as a potential treatment for non-alcoholic fatty liver disease: is the intestine a modulator of hepatic insulin sensitivity and hepatic fat accumulation? *Drug Discov Today* 2010; 15: 590-5.
37. Zheng S, Hoos L, Cook J, et al. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 2008; 584: 118-24.
38. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009; 51: 548-53.
39. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1606-13.
40. Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 328-34.
41. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826-32.
42. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010; 159: 705-9.
43. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [published correction appears in *N Engl J Med*. 2008;358:1977]. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
44. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.
45. The Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial Investigators. The relationship of incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
46. Buchwald H, Campos CT, Boen JR, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 323: 946-55.

Поступила 18/10-2010