

# Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натошак

В.В.Толкачева<sup>1</sup>, И.П.Малая<sup>2</sup>, Н.Х.Багманова<sup>1</sup>, Ж.Д.Кобалава<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>2</sup>ООО «Асцент КРС». 108811, Россия, Москва, 22-й км Киевского ш., домовладение 1, блок Б, офис 717 Б

✉tolkachevav@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучение сравнительной фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности препаратов эзетимиба – Отрио (международное непатентованное наименование – эзетимиб), таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) и Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и законодательством Российской Федерации.

**Материалы и методы.** В открытое рандомизированное перекрестное исследование были включены 64 здоровых добровольца. Препараты (исследуемый и препарат сравнения) назначались однократно натошак с периодом между приемом не менее 14 дней и последующим забором крови в течение 72 ч. Количественное определение концентрации эзетимиба в плазме осуществляли с помощью валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Фармакокинетические параметры определяли для обоих препаратов.

**Результаты.** Границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений Ln-преобразованных AUC<sub>0-72</sub> и C<sub>max</sub> (максимальная концентрация в плазме крови) находятся в пределах 80–125%, согласно существующим руководствам.

**Заключение.** Препарат Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) биоэквивалентен препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия).

**Ключевые слова:** эзетимиб, фармакокинетика, биоэквивалентность, здоровые добровольцы.

**Для цитирования:** Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205

Original Article

## The study of bioequivalence of two ezetimib drugs after single oral administration in healthy volunteers

Veronika V. Tolkacheva<sup>1</sup>, Irina P. Malaya<sup>2</sup>, Nazilia Kh. Bagmanova<sup>1</sup>, Zhanna D. Kobalava<sup>1</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation;

<sup>2</sup>Ascent CRS. 4, 1, block B, entrance 7, floor 7, office 717B, Business Park Rumyantsevo, 22nd km of the Kievskoe highway, housing estate, Moscow, 108811, Russian Federation

✉tolkachevav@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To compare pharmacokinetics and bioavailability of ezetimib drugs – Otrio, 10 mg tablets (AKRIKHIN, Russia) and Esetrol®, 10 mg tablets (Schering-Plow Labo N.V., Belgium) after single dose under fasting conditions in healthy volunteers. The study was conducted in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the legislation of the Russian Federation.

**Materials and methods.** 64 healthy volunteers were enrolled in an open, randomized, crossover study. After overnight fasting drugs (tested and reference drug) were administered as a single dose, separated by two-weeks washout period. Blood sampling for the determination of ezetimibe was performed over 72 hours post dose. A validated HPLC-MS/MS method was used for quantification of ezetimibe in plasma. Pharmacokinetic parameters were determined.

**Results.** The 90% confidence intervals of the ratio for the Ln-transformed AUC<sub>0-72</sub> and C<sub>max</sub> ratios are within 80–125% according to existing guidelines.

**Conclusion.** Otrio, 10 mg tablets (AKRIKHIN, Russia) is bioequivalent to Esetrol®, 10 mg tablets (Schering-Plough Labo N.V., Belgium).

**Key words:** ezetimib, pharmacokinetics, bioequivalence, healthy volunteers.

**For citation:** Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. The study of bioequivalence of two ezetimib drugs after single oral administration in healthy volunteers. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205

Результаты контролируемых исследований убедительно свидетельствуют о том, что снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) плазмы крови ассоциируется со значительным снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [1]. Согласно современным европейским и американским рекомендациям, статины необходимо обязательно использовать в 1-й линии терапии больных с ишемической болезнью сердца. Вместе с тем при монотерапии этими препаратами у большого числа больных не удается достичь целевых уровней ХС ЛПНП.

В 1997 г. появилась первая публикация о принципиально новом ингибиторе абсорбции ХС – эзетимибе [2], который относится к другим классам гиполипидемических средств и в настоящее время включен в рекомендации по лечению дислипидемии Европейского общества кардио-

логов [3]. По данным исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [4], добавление к терапии статином эзетимиба приводит к снижению концентрации в крови ХС ЛПНП примерно на 24%, а также к небольшому, но статистически значимому снижению риска развития осложненных сердечно-сосудистых заболеваний со снижением на 2% частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, частоты развития тяжелых осложнений ишемической болезни сердца или несмертельного инсульта (отношение риска 0,936, 95% доверительный интервал – ДИ 0,89–0,99,  $p=0,016$ ).

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к сни-

жению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и усиливается выведение ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от секвестрантов желчных кислот) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick C1-Like 1), ответственный за всасывание в кишечнике ХС и фитостеролов.

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1–2 ч, эзетимиба – через 4–12 ч. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку данное вещество практически не растворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7 и 88–92% соответственно.

Метаболизм эзетимиба происходит главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10–20 и 80–90% соответственно от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч.

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченного  $^{14}C$ , в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общего уровня радиоактивных продуктов. В течение 10 дней примерно 78% принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник с желчью, 11% – через почки. Через 48 ч радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Большинство продаваемых в нашей стране лекарств является не оригинальными препаратами, а их, как правило, менее дорогими аналогами. Если скорость и степень всасывания воспроизведенного лекарственного средства соответствует таковому референсного (оригинального) препарата, то они достигают одинакового уровня в плазме за одинаковое время. При этом действующее вещество воспроизведенного препарата попадает к целевым рецепторам в той же концентрации и с той же скоростью, что и действующее вещество референсного препарата. Таким образом, тестируемое и референсное средства имеют одинаковые эффективность и безопасность. Эта концепция позволяет избежать повторного исследования эффективности и безопасности у большинства генериков и заменить их исследованиями биоэквивалентности.

Проведение исследований биоэквивалентности позволяет сделать обоснованное заключение о качестве сравниваемых препаратов в более сжатые сроки, чем при проведении полномасштабных клинических исследований [5].

Эзетрол® является оригинальным препаратом эзетимиба (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) и зарегистрирован на территории РФ, что соответствует требованиям Руководства по экспертизе лекарственных средств (2013 г.) [6] и Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. [7].

Целью исследования было изучение сравнительной фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности пре-

паратов эзетимиба – Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) и Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия).

## Материалы и методы

В одноцентровое открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности двух препаратов на основе эзетимиба после однократного приема натощак были включены 64 добровольца в возрасте 18–45 лет с верифицированным диагнозом «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, с индексом массы тела 18,5–30,0 кг/м<sup>2</sup> включительно при массе тела свыше 45 кг и не более 100 кг, готовых придерживаться адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование состояло из периода скрининга (до 14 дней), двух периодов госпитализации и периода «отмывания» (14 дней), завершения исследования. После отбора, согласно критериям включения/невключения, добровольцы были приглашены в исследовательский центр. Госпитализация осуществлялась не позднее чем за 10 ч до запланированного приема препарата. Здоровые добровольцы были рандомизированы в группы по последовательностям TR (группа А) и RT (группа В) в соответствии со схемой рандомизации, где Т – исследуемый препарат Отрио, R – препарат сравнения Эзетрол®. Добровольцы получали 10 мг препарата после 10-часового голодания. Всего в каждом периоде было взято 25 образцов крови до приема и через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 36, 48 и 72 ч после приема препарата. Взятые в вакуумные пробирки объемом 6 мл с КЗ ЭДТА в качестве антикоагулянта образцы центрифугировали при 2000 g в течение 8 мин при температуре 4±4°C не позднее чем через 30 мин после забора. Плазму незамедлительно замораживали и хранили при температуре -20°C и ниже.

Клиническое обследование добровольцев включало врачебный осмотр, сбор анамнеза, данные физического обследования по основным органам и системам (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная, нервная), измерение роста, массы тела, проводилась оценка жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура), снятие ЭКГ в 12 отведениях. Всем добровольцам были выполнены лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, мочи, биохимический анализ, анализ на серологические маркеры вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С, сифилиса, тесты мочи на беременность и следы наркотиков, тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе. Для обеспечения безопасности проводился мониторинг клинических и лабораторных нежелательных явлений (НЯ).

## Аналитический метод и хроматографическая система

Измерения проводили в соответствии с принципами надлежащей клинической и лабораторной практик. Перед началом исследования была выполнена полная валидация метода, которая включала в себя следующие параметры: селективность, линейность, межсерийная и внутрисерийная прецизионность и правильность, внутрисерийная правильность образцов контроля качества, эффект переноса предыдущей пробы, степень извлечения, эффект матрицы, допустимость разведения, минимальные значения откликов аналита и внутреннего стандарта, стабильность.

Для определения концентрации неконъюгированного эзетимиба применяли биоаналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с использованием изотопного внутреннего стандарта. Нижний предел количественного опре-

**Таблица 1. Фармакокинетические показатели свободного (неконъюгированного) эзетимиба в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата**

Table 1. Pharmacokinetic characteristics of free (unconjugated) ezetimibe in serum of volunteers after one-time administration

Показатель	Препарат	Среднее значение	Стандартное отклонение, SD	Коэффициент вариации CV, %	Геометрическое среднее значение
AUC <sub>0-72</sub> , ч×мкг/мл	R, Эзетрол®	63,763	22,416	35,15	59,865
	T, Отрио	62,958	25,333	40,24	58,347
C <sub>max</sub> , мкг/мл	R, Эзетрол®	2,965	1,601	53,99	2,634
	T, Отрио	2,999	1,615	53,85	2,651
T <sub>max</sub> , ч	R, Эзетрол®	7,29	9,08	124,55	3,49
	T, Отрио	6,85	6,65	97,13	4,06

**Таблица 2. Параметры относительной биодоступности и относительной степени всасывания эзетимиба после приема препаратов Отрио, таблетки 10 мг, АКРИХИН, Россия (исследуемый препарат, T) и Эзетрол®, таблетки 10 мг, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия (препарат сравнения, R)**

Table 2. Relative bioavailability and relative degree of absorption parameters of ezetimibe after use of Otrio, 10 mg tablets, AKRIKHIN, Russia (study medication, T) and Ezetrol®, 10 mg tablets, Schering-Plough Labo N.V., Belgium (reference medication, R)

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение, SD	Коэффициент вариации CV, %	Геометрическое среднее значение
<i>Свободный (неконъюгированный) эзетимиб</i>				
AUC <sub>0-72</sub> T/AUC <sub>0-72</sub> R, ч×мкг/мл	1,0258	0,3379	32,94	0,9746
C <sub>max</sub> T/C <sub>max</sub> R, мкг/мл	1,1596	0,6725	57,990	1,0065

**Таблица 3. Статистическая оценка биоэквивалентности препаратов Отрио, таблетки 10 мг, АКРИХИН, Россия (исследуемый препарат, T) и Эзетрол®, таблетки 10 мг, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия (препарат сравнения, R)**

Table 3. Statistical analysis of Otrio, 10 mg tablets, AKRIKHIN, Russia (study medication, T) and Ezetrol®, 10 mg tablets, Schering-Plough Labo N.V., Belgium (reference medication, R) bioequivalence

Параметр	Единицы	90% ДИ (нижний)	90% ДИ (верхний)	Отношение взвешенных средних, %	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности, %
<i>Свободный (неконъюгированный) эзетимиб</i>					
AUC <sub>0-72</sub>	ч×мкг/мл	91,11	104,26	97,46	23,12
C <sub>max</sub>	нг/мл	90,02	112,53	100,65	39,21

деления составил 0,040 нг/мл для свободного эзетимиба. Эти пределы были расценены достаточно низкими, для того чтобы возможно было определить концентрации ниже чем 5% C<sub>max</sub> [8, 9].

### Статистический анализ

Статистическая обработка и оформление результатов анализа проводились с помощью программного пакета Software Phoenix WinNonlin® версия 7.0 и SAS® версия 9.4 с учетом требований Руководства по экспертизе лекарственных средств (2013 г.) и Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., в соответствии с Руководством по экспертизе лекарственных средств (2013 г.). Описательная статистика, таблицы и графики были подготовлены с использованием MS Word и Excel 2007. Статистический анализ выполнялся в один этап после завершения биоаналитических процедур и расчета фармакокинетических параметров.

Предполагалось, что AUC и C<sub>max</sub> имеют ln-нормальное распределение, а все остальные параметры, исключая T<sub>max</sub> – нормальное распределение, T<sub>max</sub> может принимать только определенные значения (временные точки, указанные в протоколе), соответственно, этот параметр является дискретным, его распределение не может быть нормальным и к нему неприменимы параметрические методы анализа. В соответствии с этим сравнение средних значений параметров исследуемого препарата и препарата сравнения проводили на основе мультипликативной модели, а ДИ строили для отношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели ана-

лизировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод). Для T<sub>max</sub>, возможно, использовали только непараметрический метод дисперсионного анализа (с использованием ANOVA Wilcoxon теста) и медианный тест (с использованием SAS-процедуры NPAR1WAY).

Сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Биоэквивалентность исследуемого препарата и препарата сравнения оценивали на основании 90% ДИ отношения ln-преобразованных средних геометрических значений AUC<sub>0-72</sub> и C<sub>max</sub> свободного (неконъюгированного) эзетимиба. Согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств (2013 г.), препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененного ДИ для AUC<sub>0-t</sub> или AUC<sub>0-∞</sub> и C<sub>max</sub> находятся в пределах 80–125% [6].

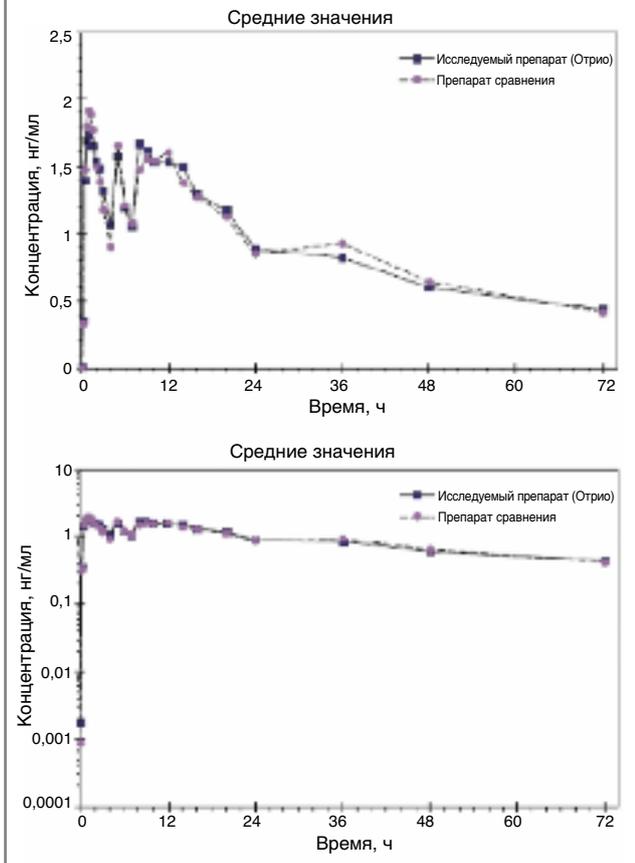
### Результаты

На этапе скрининга обследованы 72 здоровых добровольца, из которых были отобраны 64 человека, в том числе 27 (42,2%) мужчин и 37 (57,8%) женщин в возрасте от 19 до 45 лет (в среднем 33,6±7,1 года) с индексом массы тела 24±2,5 кг/м<sup>2</sup>. Добровольцы были рандомизированы в 2 группы по 32 человека. Все добровольцы завершили участие в соответствии с протоколом исследования.

Фармакокинетические параметры свободного эзетимиба в плазме крови добровольцев после однократного приема препаратов Отрио, таблетки 10 мг, АКРИХИН, Россия (исследуемый препарат, T), и Эзетрол®, таблетки 10 мг, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия (препарат сравнения, R), представлены в табл. 1.

Усредненные фармакокинетические профили концентрации свободного эзетимиба в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата От-

**Усредненные фармакокинетические профили концентрации свободного (неконъюгированного) эзетимиба в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) и препарата сравнения Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) в линейных и полулогарифмических координатах.**  
 Averaged pharmacokinetic profiles of free (unconjugated) ezetimibe concentration in serum of volunteers after one-time administration of study medication Otrio, 10 mg tablets (AKRIKHIN, Russia) and reference medication Ezetrol®, 10 mg tablets (Schering-Plough Labo N.V., Belgium) in lineal and semilogarithmic coordinates.



рио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) и препарата сравнения Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) в линейных и полулогарифмических координатах представлены на рисунке.

На основании полученных фармакокинетических данных были рассчитаны также параметры относительной биодоступности и относительной степени всасывания эзетимиба после приема препаратов Отрио, таблетки 10 мг, АКРИХИН, Россия (исследуемый препарат, Т) и Эзетрол®, таблетки 10 мг, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия (препарат сравнения, R), которые представлены в табл. 2. Суммарные результаты оценки биоэквивалентности препаратов представлены в табл. 3.

При анализе данных, основанных на концентрации свободного (неконъюгированного) эзетимиба, 90% ДИ для отношения скорректированных геометрических средних исследуемого препарата и препарата сравнения составили 91,11–104,26% для  $AUC_{0-72}$  и 90,02–112,53% для  $C_{max}$ , т.е. находились в пределах стандартного диапазона 80–125%. Соответственно, препарат Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) можно признать биоэквивалентным препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия).

Переносимость обоих препаратов была хорошей. Во время исследования было зарегистрировано 46 НЯ у 18 (28,1%) добровольцев, из них в 1 (2,2%) случае отмечались жалобы на головную боль во II периоде исследования, а в остальных 45 (97,8%) случаях наблюдались отклонения от референсных значений по результатам клинического ана-

лиза крови в конце I периода или при завершении исследования. У 17 (26,6%) добровольцев зарегистрировано снижение гемоглобина, у 8 (12,5%) – снижение эритроцитов, у 17 (26,6%) – снижение гематокрита и у 1 (1,6%) – повышение гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. Все зарегистрированные НЯ были легкой или умеренной степени тяжести, полностью разрешились без последствий, никаких действий не предпринималось. Во всех случаях исследователи оценили НЯ как «предвиденные», а связь с приемом препарата как сомнительную или «нет связи». Серьезных НЯ или непредвиденных нежелательных реакций выявлено не было. Ни один доброволец не был из исследования по причине НЯ или серьезного НЯ.

## Обсуждение

В исследовании подтверждено, что исследуемый препарат Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) биоэквивалентен препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия).

Эзетимиб – новый эффективный препарат для лечения гиперлипидемий у самых различных категорий больных. Эзетимиб быстро абсорбируется, затем подвергается интенсивной конъюгации с образованием фенольного глюкоронида. Вместе со своим основным метаболитом он циркулирует в печени. Период полужизни препарата – 22 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки в дозе 10 мг, утром или вечером. Не установлено существенных различий в фармакокинетических параметрах эзетимиба у лиц молодого и пожилого возраста, мужчин и женщин, а также их зависимость от приема пищи. Однако эзетимиб в отличие от секвестрантов не влияет на метаболизм желчных кислот и не снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов А и D. Эзетимиб снижает уровень триглицеридов и в отличие от ионно-обменных смол не влияет на всасывание лекарственных препаратов.

В ряде исследований изучена эффективность и безопасность эзетимиба, добавленного к ранее назначенной монотерапии статинами [10–12]. Показано, что комбинация эзетимиб + статин обеспечивает дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП на 18–25% и существенно увеличивает число больных, достигающих его целевых уровней [10]. Очевидно, что комбинация эзетимиб + начальная доза статина предпочтительнее монотерапии статином в высокой дозе как с позиций безопасности, так и с точки зрения соотношения стоимость/эффективность. Весьма перспективным представляется применение эзетимиба у больных, резистентных к монотерапии статинами [13]. Опубликованы данные о первом опыте лечения эзетимибом дислипидемии при сахарном диабете 2-го типа [14].

Таким образом, Отрио эквивалентен препарату Эзетрол®, обладает хорошей переносимостью и благодаря удачному сочетанию фармакокинетических, фармакодинамических и клинических свойств является эффективным средством терапии дислипидемий у широкого круга пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Baigent C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267–78.
2. Van Heek M, France CF, Compton DS et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol-absorption inhibitor, SCH 58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 157–63.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.

4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
5. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НЦЭСМП», 2011.  
[Otsenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: FGBU "NTsESMP", 2011 (in Russian).]
6. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Под ред. проф. А.Н.Миронова и др. М.: Гриф и К, 2013.  
[Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Pod red. prof. A.N.Mironova et al. M.: Grif i K, 2013 (in Russian).]
7. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/) (accessed 01.03.2018).  
[Pravila provedeniia issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza, utverzhdennye resheniem №85 Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 3 noiabria 2016 g. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207405/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/) (accessed 01.03.2018) (in Russian).]
8. Migoya EM, Bergman A, Hreniuk D et al. Bioequivalence of ezetimibe/simvastatin tablet and coadministration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44 (2): 83–92.
9. FDA. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical Review(s), ZETIA (ezetimibe). Application No.: 21445. Dec. 27, 2001.
10. Gagner C, Bays H, Weiss SR et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084–91.
11. Ballantyne CM, Hourji 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.
12. Feldman T, Koren M, Insull W 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 goals. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1481–86.
13. Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol* 2004; 93: 779–80.
14. Stroup JS, Kane MP, Busch RS. The antilipidemic effects of ezetimibe in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 2958–59.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Толкачева Вероника Владимировна** – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С.Моисеева МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: [tolkachevav@mail.ru](mailto:tolkachevav@mail.ru); ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

**Малая Ирина Павловна** – канд. мед. наук, медицинский директор ООО «Асцент КРС»

**Багманова Назиля Хазиповна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С.Моисеева МИ ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2547-0802

**Кобалава Жанна Давидовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С.Моисеева МИ ФГАОУ РУДН, зав. каф. внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

**Veronika V. Tolkacheva** – D. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine with Cardiology and Functional Diagnostics course in V.S.Moiseyev academy, People's Friendship University of Russia. E-mail: [tolkachevav@mail.ru](mailto:tolkachevav@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

**Irina P. Malaya** – Cand. Sci. (Med.), medical director in Ascent CRS

**Nazylya H. Bagmanova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine with Cardiology and Functional Diagnostics Course in V.S.Moiseyev Academy, People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2547-0802

**Zhanna D. Kobalava** – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Medicine with Cardiology and Functional Diagnostics Course in V.S.Moiseyev Academy, People's Friendship University of Russia, Head of the Department of Internal Medicine, Cardiology and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019