

## Agresywne leczenie hipercholesterolemii za pomocą ezetimibu i simwastatyny – doświadczenia własne

### *Aggressive treatment of the hypercholesterolemia with ezetimibe and simvastatin*

Dariusz Kozłowski<sup>1</sup>, Dagmara Sominka<sup>1</sup>, Magdalena Kozłowska<sup>2</sup>, Łukasz Rekc<sup>1</sup>,  
Edyta Sidłowska<sup>1</sup>, Wojciech Homenda<sup>2</sup>, Szymon Budrejko<sup>1</sup>, Grzegorz Raczak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Akademia Medyczna w Gdańsku

<sup>2</sup> Katedra Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku

### Streszczenie

**Wstęp.** Z dostępnych danych wynika, że im mniejsze stężenie frakcji LDL-C, tym mniej incydentów sercowo-naczyniowych, wieńcowych oraz zawałów serca. Chorzy na chorobę niedokrwienną serca i inne choroby naczyniowe odmiażdżycowe powinni mieć LDL-C < 100 mg/dl, a nawet - wg obecnych standardów - ESC <80 mg/dl. U wielu pacjentów samo podawanie statyn zapewnia obniżenie LDL do zalecanego poziomu. Często jednak nie osiąga się celów obniżenia LDL-C. Stosuje się więc „metodę podkręcania”, jednakże nie zawsze jest ona skuteczna. Nowym lekiem, który ma inny punkt uchwytu dla obniżania poziomu cholesterolu jest ezetimib. Wobec niemożności osiągnięcia celów obniżenia LDL-C u dużego odsetka pacjentów postanowiliśmy sprawdzić efekty leczenia skojarzonego ezetimibem i statyną i przedstawić jej w niniejszej pracy. **Material i metody.** Grupa badana składała się z 10 pacjentów (7 M, 3 K) w wieku 58 ± 5 lat. Kryteria włączenia: rozpoznana choroba niedokrwienna serca lub przebyty zawał serca leczony PTCA lub CABG i nieuzyskanie pożądanego wartości LDL <100 mg/dl dotychczasowym leczeniem, stężenie LDL-C w osoczu przekraczające zalecane przez ESC wartości dla danej kategorii ryzyka i stężenie TG na czczo <450 mg/dl. Kryterium wykluczające: wysoka aktywność transaminaz wątrobowych przekroczona dwukrotnie lub kinazy kreatynowej przekraczająca 1,5-krotnie górną granicę normy. Próbkę krwi pobierano na pierwszej wizycie oraz co miesiąc przez 6 miesięcy. Pacjentom zmieniano leczenie hipolipemizujące, dołączając ezetimib w dawce 10 mg, równocześnie kontynuowano leczenie simwastatyną 40 mg. **Wyniki badań.** Stwierdzono, że dołączenie ezetimibu do simwastatyny spowodowało znaczące zmniejszenie poziomu cholesterolu LDL-C w porównaniu do sytuacji wyjściowej. Dołączenie ezetimibu do statyny doprowadziło do dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL o 22-34% u wszystkich pacjentów (śr. 28±4%). Wpływ dołączonego ezetimibu na obniżenie stężenia cholesterolu LDL wystąpił u wszystkich chorych bez względu na wiek, płeć oraz obecność dodatkowych czynników ryzyka. Dołączenie ezetimibu do statyny przyczyniało się do znamiennego obniżenia stężenia trójglicerydów. W obserwowanej grupie doszło do nieznamiennego zwiększenia poziomu cholesterolu HDL. Częstość występowania powikłań związanych z leczeniem wyniosła 0%. W trakcie 6 miesięcy u pacjentów nie obserwowano ostrych incydentów wieńcowych, zaburzeń rytmu ani pogorszenia wydolności krążenia. *Geriatrics 2008; 2: 105-111.*

**Słowa kluczowe:** hipercholesterolemia, terapia kombinowana, ezetimib, simwastatyna, bezpieczeństwo i skuteczność terapii

### Summary

**Introduction.** Available data shows that the lower LDL-C concentration, the fewer cardiovascular events, coronary events and myocardial infarction. Patients with coronary artery disease and other atheromatous vascular diseases should reach LDL-C level < 100 mg/dl or even, according to current ESC guidelines, <80 mg/dl. In many patients statin therapy alone can bring LDL concentration to the recommended level. Frequently however, standard

LDL-C level cannot be reached. In such situation „titration method” is used, but it is not always effective. Ezetimibe is a new drug with different mechanism of action. Because of inability to reach the target LDL-C level in high percentage of patients, we decided to investigate the effect of conjunctive therapy with ezetimibe and statins and we present the results herein. **Material and methods.** 10 patients in the age of  $58 \pm 5$  years were included in the study (7 M, 3 F). Inclusion criteria: coronary artery disease or history of myocardial infarction treated with PTCA or CABG, inefficacy of treatment in reaching the target LDL-C level  $<100$  mg/dl, LDL-C plasma concentration above the value recommended by the ESC for the specific risk group, and fasting TG concentration  $<450$  mg/dl. Exclusion criteria: elevated hepatic transaminase activity (twice the normal level) or creatine kinase (1,5-times the normal level). Blood samples were drawn at the initial visit and at 1-month intervals for the period of 6 months. Patients' treatment was changed to: ezetimibe 10 mg daily and simvastatin 40 mg daily. **Results.** Adding ezetimibe to statin therapy caused significant lowering of LDL-C level, compared to initial concentration. It led to additional lowering of LDL-C level of 22-34% in all patients (mean  $28 \pm 4\%$ ). The effect of ezetimibe on decreasing LDL-C concentration was observed in all patients, irrespective of the age, sex and additional risk factors. Adding ezetimibe to statin therapy caused significant decrease in TG level. In the study group HDL-C level was insignificantly increased. The incidence of adverse effects of treatment equaled 0%. During 6-month observation we reported no acute coronary syndromes, arrhythmias nor deterioration of heart failure. *Geriatrics 2008; 2: 105-111.*

*Keywords: hypercholesterolemia, combination therapy, ezetimib, simvastatin, safety and effectiveness of therapy*

## Wstęp

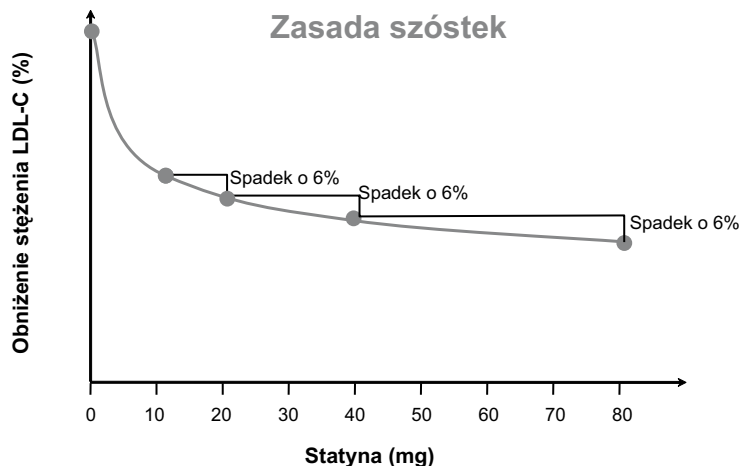
Z badań epidemiologicznych, obserwacji klinicznych a także prób klinicznych ze statynami wynika, że im mniejsze stężenie frakcji LDL cholesterolu (LDL-C), tym mniej incydentów sercowo-naczyniowych, wieńcowych oraz zawałów serca [1]. Prospektywne badanie epidemiologiczne PROCAM wykazało, że najmniej epizodów wieńcowych w obserwacji 6-letniej występuje u mężczyzn w wieku 35-57 lat, którzy mieli stężenie LDL-C  $<100$  mg/dl. Znana jest także zależność pomiędzy średnim stężeniem LDL-C osiągniętym w następstwie leczenia statynami w badaniach klinicznych, tak w prewencji wtórnej, jak i pierwotnej [2].

Spośród nich najmniej epizodów wieńcowych wystąpiło w szerokim badaniu TNT, w którym intensywna terapia i obniżanie LDL-C do średniego poziomu 70 mg/dl było osiąganane za pomocą atorwastatyny w dawce 80 mg przez 5 lat. Na podstawie wyników tych prób klinicznych ustalono, że chorzy na chorobę niedokrwienną serca i inne choroby naczyniowe odmiążdżycowe powinni mieć LDL-C  $< 100$  mg/dl a nawet wg obecnych standardów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego  $<80$  mg/dl [3].

Działanie statyn jest powszechnie znane, chociaż może zastanawiać fakt, w jaki sposób zahamowanie aktywności enzymu – reduktazy HMG-CoA – może wpływać na obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Lek ten blokuje drogę wewnątrzwątrobową i nie

wpływa właściwie na zmianę ilości przyswajanych przez chorych tłuszczów (chyba, że zastosują dodatkowo dietę). A jednak takie działanie w konsekwencji prowadzi do obniżenia puli cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu całkowitego. Blokada wewnętrznego toru powstawania cholesterolu powoduje bowiem wzrost liczby receptorów komórkowych wychwytyjących cząstki lipidów zawierających cholesterol frakcji LDL. Dzięki zwiększonej gęstości receptorów komórki wątrobowe mogą łatwiej wychwytywać cząstki LDL, zwłaszcza te przyjęte z zewnątrz i wykorzystywać je do własnych procesów [4].

U wielu pacjentów same podawanie statyn zapewnia obniżenie LDL do poziomu zalecanego. Często w wyniku stosowania ich jednak w zbyt małych dawkach, ale także z powodu niedostatecznej skuteczności w monoterapii, nie osiąga się celów obniżenia LDL-C uznanych za standardowe (tzw. cele targetowe). Okazuje się, że najbardziej udaje się obniżyć stężenie cholesterolu po podaniu dawki początkowej, ale nie zawsze jest to od razu obniżenie wystarczające. Stosuje się więc, podobnie jak w innych grupach leków, „metodę podkręcania”. Jednakże każde podwojenie dawki statyny skutkuje dalszym zmniejszeniem cholesterolu LDL tylko o 6% (Rycina 1.). Jest to powszechnie znana tzw. „reguła szóstek”. Polega ona na tym, że podnosząc dawki statyn o 100%, np.: simwastatyny z 10 mg  $\rightarrow$  20 mg  $\rightarrow$  40 mg  $\rightarrow$  80 mg, obniżamy w stosunku do wartości osiągananej pierwotnie tylko o dalsze 6%.



Za Knopp RH, i wsp. *N Engl J Med.* 1999;341:498–509; Stein E. *Am J Cardiol.* 2002;89(suppl):50C–57C.

Rycina 1. Wpływ podwojenia dawki statyn na ogół obniża LDL-C („reguła szóstek”)

Przykładowo, jeśli poziom LDL-C wynosił wyjściowo poziom 250 mg%, to po podaniu pierwszej dawki 20 mg simwastatyny spadnie do poziomu 180 mg%. Następnie odpowiednio o 6%, tj. do poziomu 171 mg% (przy 40 mg simwastatyny -10.9 mg), 160 mg% (przy 80 mg simwastatyny -10.2 mg%). Nie można więc, w oczywisty sposób, osiągnąć poziomu LDL-C zalecanego (<100 mg%) [6].

Statyny mają ugruntowaną pozycję nie tylko poprzez odpowiednie leczenie za pomocą blokady koenzymu HMG-CoA, ale również, dlatego że potrafią obniżać śmiertelność (simwastatyna, prawastatyna) [5]. Jednakże niemożność osiągnięcia poziomu „targetowego” LDL zainspirowały do poszukiwania nowych leków obniżających cholesterol. Przez wiele lat trwały badania nad nowym lekiem, który miał mieć inny punkt uchwytu obniżania cholesterolu niż dotychczasowa blokada enzymatyczna. Należy do nich ezetimib, który jest inhibitorem wchłaniania cholesterolu o wyjątkowym mechanizmie działania z punktem uchwytu w kosmkach jelitowych. Wstępne badania pokazują, że w monoterapii jest on dobrze tolerowany i skutecznie obniża poziom cholesterolu LDL [7,8]. Wobec niemożności osiągnięcia targetowych celów obniżenia LDL-C u dużego odsetka pacjentów chcielibyśmy przedstawić efekty leczenia skojarzonego. Postanowiliśmy bowiem zastosować w tej grupie pacjentów leczenie skojarzone ezetimib + statyna i przedstawić w niniejszej pracy efekty takiego leczenia.

## Materiał i metody

Grupa badana wstępnie składała się z 10 pacjentów, którzy pozostawali pod stałą opieką Poradni Kardiologicznej przy Klinice Kardiologii i Elektroterapii Serca Akademii Medycznej w Gdańsku od 2003 roku. W grupie tej było 7 mężczyzn i 3 kobiety w średnim wieku  $58 \pm 5$  lat. Kryteria włączenia obejmowały:

- rozpoznaną chorobę niedokrwienną serca lub przebyty zawał serca leczony angioplastyką wieńcową (PTCA) lub pomostowaniem aortalno-wieńcowym CABG,
- dotychczasowe leczenie prewencyjne hypercholesterolemii (prewencja wtórna) oparte na metodzie „titration” (tzw. podkręcenie) nie przyniosło pożądanych wartości LDL <100 mg/dl. (Tabela 1.). Dokładną charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 1.

Wymogiem podstawowym było wyjściowe stężenie LDL-C w osoczu przekraczające zalecane przez ESC wartości dla danej kategorii ryzyka. Stężenie trójglicerydów na czczo nie mogło przekraczać 450 mg/dl podczas żadnego z pomiarów, co umożliwiałoby wyliczenie stężenia cholesterolu LDL-C. Kryterium wykluczającym była wysoka aktywność transaminaz wątrobowych (alaninowej i asparaginowej) przekroczone dwukrotnie lub kinazy kreatynowej przekraczającej 1,5 krotnie górną granicę normy na wcześniejszym leczeniu hypolipemizującym. Próbkę krwi pobierano na pierwszej wizycie (maksymalne

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w grupie statyny i ezetimibu + statyny

Cecha	statyna (n=10)	ezetimib + statyna (n=10)
Płeć		
Kobiety	3 (49,5)	3 (46,9)
Mężczyźni	7 (50,5)	7 (53,1)
Średnia ( $\pm$ SD) wieku (lata)	58 $\pm$ 5	58 $\pm$ 5
Kategoria ryzyka wieńcowego NCEP ATP III		
Choroba wieńcowa lub jej równoważnik	10	10

leczenie standardowe statyną) oraz co miesiąc (obserwacja pacjentów była półroczna).

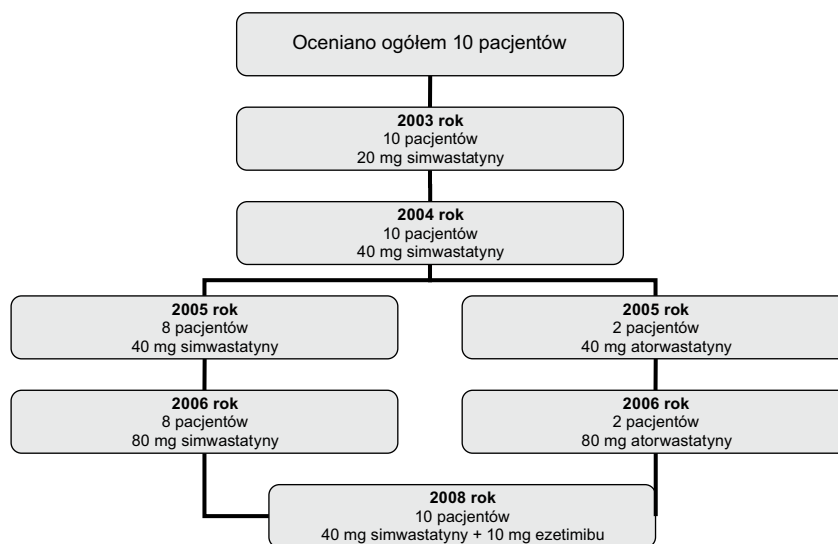
Cały schemat prowadzenia pacjentów, z użyciem metody „podkręcania” dawek statyn oraz dodatkowo włączenia ezetimibu przedstawia Rycina 2. Przez szereg lat zwiększano dawki simwastatyny (10 mg  $\rightarrow$  80 mg) u 8 pacjentów, zaś u 2 chorych celem osiągnięcia niższych stężeń LDL-C włączono atorwastatynę 80 mg. Postępowanie to jednak nie przyniosło spodziewanych korzyści, dlatego zmieniono leczenie dołączając ezetimib w dawce 10 mg. Równocześnie kontynuowano leczenie simwastatyną 40 mg u chorych już leczonych tą statyną (8 osób) lub włączoną ją zamiast dotychczasowej atorwastatyny (2 osoby).

## Wyniki badań

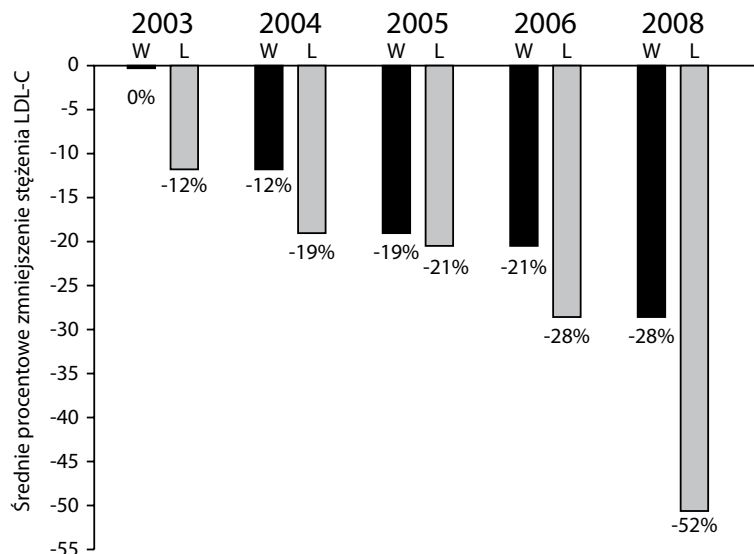
Na podstawie przeprowadzonych obserwacji 10 pacjentów stwierdzono, że dołączenie ezetimibu do

simwastatyny spowodowało znaczące zmniejszenie poziomu cholesterolu LDL-C w sumie o 52% w porównaniu do sytuacji wyjściowej z 2003 roku. Dołączenie ezetimibu do statyny doprowadziło do dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL o 22-34% u wszystkich pacjentów (śr. 28 $\pm$ 4%). Wpływ dołączonego ezetimibu na obniżenie stężenia cholesterolu LDL wystąpił u wszystkich chorych bez względu na wiek, płeć oraz przeżyte incydenty wieńcowe. Zależności przedstawia Rycina 3., na której w każdym roku leczenia przedstawiono wyjściowy poziom LDL-C i obniżony za pomocą stosowania tylko statyn. W 2008 roku do leczenia włączono ezetimib 10 mg z równoczesnym przyjmowaniem 40 mg simwastatyny.

Początkowo średni poziom LDL-C u 10 chorych wynosił średnio 220 mg%. Włączenie simwastatyny w dawce 20 mg obniżyło to stężenie średnio o 26,4 mg% (tj. 12%) do poziomu 193,6 mg%. W kolejnym roku podwojono dawkę simwastatyny uzyskując dalszy



Rycina 2. Schemat postępowania u chorych włączanych do badania



Rycina 3. Obciążenie LDL-C w całej grupie badanej na przestrzeni lat 2003-2008 (W-wyjściowo, L-leczenie w/g schematu)

spadek o 7% - średnia wartość LDL-C obniżyła się u chorych o dalsze 13,5 mg%, osiągając wartość 178,2 mg%. W kolejnym 2005 roku część pacjentów przełączono na 40 mg atorwastatyny, a pozostałych pozostawiono na 40 mg simwastatyny. W 2006 roku jednak w obydwu grupach podwojono dawkę statyn do: 80 mg simwastatyny i 80 mg atorwastatyny. Dzięki temu uzyskano dalszy spadek LDL-C o 10,7 mg% w stosunku do 2004 roku. Poziom średni LDL-C w badanej grupie pacjentów uzyskał 158 mg%. Po dołączeniu ezetimibu obniżenie LDL-C było na średnim poziomie 52% i osiągnęło 96,8 mg%.

Dołączenie ezetimibu do statyny przyczyniło się także do znamiennego obniżenia w porównaniu z sytuacją wyjściową, innych wskaźników lipidowych w tym stężenia trójglicerydów oraz do podwyższenia cholesterolu HDL.

W obserwowanej grupie otrzymujących ezetimib + statyny doszło do niewielkiego, nieznamiennego zwiększenia poziomu cholesterolu HDL z 55 mg% do 65,7 mg% ( $p = 0.6$ ).

Częstość występowania powikłań związanych z leczeniem skojarzonym była w badanej grupie na poziomie 0% (ezetimib + simwastatyna). Chorzy, którzy przyjmowali simwastatynę w dawce 80 mg bądź atorwastatynę w dawce 80 mg przez ostatni rok również nie mieli żadnych działań ubocznych. Nie obserwowano ani miopatii, miagii czy miolizy ani pod-

wyszonych enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) ani kinazy kreatyninowej (CPK). Nie zanotowano żadnych poważnych, niekorzystnych następstw leczenia. Dodatkowo, w trakcie 6-miesięcznej obserwacji nie notowano żadnych ostrych incydentów wieńcowych, zaburzeń rytmu ani pogorszenia wydolności krążenia (wszyscy NYHA I).

## Dyskusja

Wytyczne opracowane przez ESC i PTK podkreślają podstawowe znaczenie, jakie ma w zmniejszaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych obniżenie stężenia cholesterolu LDL. Większość lekarzy przepisuujących statynę zaleca dawkę początkową a potem ją ostrożnie zwiększa. Choć na rynku istnieje wiele grup leków obniżających cholesterol to w naszym kraju stosuje się głównie dwie grupy leków: fibraty i statynę [9]. Pierwsza z wymienionych grup z tego powodu, że nie ma wpływu na śmiertelność, praktycznie jest ograniczona tylko i wyłącznie do obniżania wysokich poziomów trójglicerydów. Poziom, przy którym się włącza fibraty musi wynosić ponad 450 mg/dl, ponieważ wiąże on się z występowaniem ostrego zapalenia trzustki. Jednakże brak badań udowadniających spadek śmiertelności zwłaszcza w prewencji wtórnej doprowadził do tego, że głównymi lekami stosowanymi w tym zakresie są statyny [10]. Na rynku mamy ich

zresztą wiele (lowastatyna, prawastatyna, fluwastatyna i in.), ale bój toczy się praktycznie między simwastatyną i atorwastatyną. Pierwsza z wymienionych - w badaniach 4S oraz badaniu HPS obniżyła śmiertelność całkowitą oraz sercowo-naczyniową istotnie o 30% [4]. Atorwastatynie w wielu badaniach, które miała (prawie 400), niestety nie udało się osiągnąć tak doskonałego wyniku. Dlatego zalecana jest wg FDA tylko i wyłącznie do prewencji pierwotnej. Wyjątkiem, jak się wydaje, jest badanie GREACE, które jednakże pod względem merytorycznym daje dużo wątpliwości [11]. Większość lekarzy stosując leczenie hipolipemizujące doprowadza przede wszystkim do obniżania LDL-C, jednakże w małym odsetku leczonych pacjentów osiąga tzw. cele targetowe (czyli odpowiednio LDL-C <100 mg% lub <80 mg%). Możliwością jest oczywiście wtedy zwiększenie dawek statyny, jednakże - jak zaznaczono we wstępie - opiera się ono na zasadzie „szóstek” [6]. Z tego powodu wynalezienie nowego leku, który ma inny punkt uchwytu stanowi wielką nadzieję dla wszystkich chorych [8]. Z badania L-TAP wynika, że u 62% pacjentów leczonych statyną nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego [11]. Niestety, w naszej małej grupie chorych u żadnego z pacjentów nie udało się obniżyć LDL-C poniżej 100 mg%. Zostali więc oni włączeni do niniejszego badania. Jedną z opcji jest kojarzenie statyny z fibratem, ale również osiągnięcie poziomu docelowego w tej terapii jest trudne [12]. Drugą opcją jest łączenie ezetimibu ze statyną, ponieważ umożliwia to skuteczniejsze zmniejszanie stężenia cholesterolu LDL na dwóch niezależnych szlakach: zahamowania, wchłaniania (jelito) i zahamowania syntezy cholesterolu (wątroba). W naszej małej grupie pacjentów najpierw stosowaliśmy agresywne leczenie tylko statynami (simwastatyna, atorwastatyna). Zaczynaliśmy zawsze od simwastatyny, która w wielkich badaniach klinicznych wykazała istotne zmniejszenie twardych punktów końcowych (śmiertelność całkowita sercowo-naczyniowa, ostre incydenty wieńcowe + zawał serca, udary mózgu). Jednakże z powodu nadal niewystarczającego obniżenia poziomu cholesterolu LDL przełączano się na najsilniejszą obecnie dostępną statynę, jaką jest atorwastatyna. Nawet takie postępowanie nie pozwalało nam osiągnąć docelowego LDL mniejszego niż 100 mg%, stąd dołączaliśmy 10 mg ezetimibu. Z badania wynika, że dołączenie ezetimibu do simwastatyny 40 mg stosowanej w naszej grupie powodowało dodatkowo znamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C i istotnie statystycznie

zwiększyło odsetek pacjentów osiągających docelowe stężenie tego cholesterolu (8 pacjentów na 10 osiągnęło LDL-C <100 mg%). Dzięki dołączeniu ezetimibu nastąpiło bowiem dalsze 28% zmniejszenie stężenia cholesterolu już obniżonego w całej monoterapii statyną. Pytaniem ważnym jest: do jakiej dawki statyny dodać ezetimib? Rozstrzygające w tej kwestii było badanie EASE. Jak można zauważyć na podstawie badania EASE, obniżanie cholesterolu LDL za pomocą samego ezetimibu 10 mg jest identyczne jak ezetimibu 10 mg + simwastatyny 20 [13]. Dlatego w naszych badaniach zastosowaliśmy utrzymanie dawki 40 mg simwastatyny z dołączeniem ezetimibu 10 mg. We wcześniejszych badaniach, w trakcie których ezetimib stosowano w skojarzeniu z różnymi statynami, obserwowano zmniejszenie stężenia LDL cholesterolu w stosunku do wyjściowego w mniejszym odsetku tj. 12-15% [14]. Jednakże w badaniach tych wyjściowe stężenie LDL-C oznaczano u pacjentów nieprzyjmujących do tej pory statyny. Okazuje się, że odsetek, o jaki zmienia się stężenie LDL cholesterolu jest funkcją stężenia wyjściowego [15]. W naszym badaniu stężenie cholesterolu LDL mierzone było u pacjentów otrzymujących już statyny. Ezetimib dołączony do statyny skutecznie zmniejszył stężenie cholesterolu do zalecanego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne u 80 chorych (8 pacjentów z 10). Skojarzenie ezetimibu ze statyną było dobrze tolerowane. Z badań laboratoryjnych i oceny klinicznej wynika, że następstwa niepożądane połączenia obydwu leków były porównywalne do innych badań.

## Wnioski

U pacjentów, u których leczenie statyną nie zapewnia obniżenia cholesterolu do wartości pożądanego połączenie z ezetimibem można uznać za postępowanie z wyboru, które jest skuteczne, dobrze tolerowane i sprzyjające osiągnięciu celu terapeutycznego.

Adres do korespondencji:

Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca

Akademia Medyczna w Gdańsku

80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

E-mail: dkozl@amg.gda.pl

**Piśmiennictwo**

1. Fukuta H, Sane DC, Brucks S i wsp. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure a preliminary report. *Circulation* 2005; 112: 357-63.
2. Banach M, Okoński P. Statyty w leczeniu chorób układu krążenia. *Lekarz* 2003; 11: 30-34.
3. De Backer G i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
4. Kozłowski D. Miejsce statyn we współczesnej kardiologii. *Folia Cardiologica Excerpta* 2008; 2: 55-61.
5. Lauer M, Topol E. Clinical trias – multiple treatments, multiple end points, and multiple lessons. *JAMA* 2003; 289: 2575-7.
6. Foley KA, Simpson RJ Jr, Crouse JR III, Weiss TW, Markson LE, Alexander CM. Effectiveness of statin titration on low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. *Am J Cardiol* 2003; 92: 79-81.
7. Knopp RH, Gitter H, Truitt T i wsp. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a New cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729-41.
8. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A i wsp. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-1948.
9. Banach M, Drożdż J, Rysz J, Okoński P. Agresywne leczenie hipolipemizujące z zastosowaniem statyn. *Geriatr Pol* 2005; 1: 18-28.
10. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systemie review in the risk and benefits of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 187-95.
11. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. Lipid Treatment Assesment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving lowdensity lipoproteid cholesterol golas. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-67.
12. Kozłowski D, Kozłowska M. Terapia kombinowana w leczeniu hiperlipidemii. *Geriatr Pol* 2007; 3: 49-54.
13. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano IJ. Populacyjne randomizowane badanie skuteczności zastosowania ezetymibu po dodaniu do terapii statyną dla osiągnięcia zalecanego przez NCEP ATP III docelowego stężenia cholesterolu LDL u pacjentów z hipercholesterolemią: The Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) Trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(5): 587-95.
14. Davidson MH, McGarry T, Bettis R i wsp. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-34.
15. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A i wsp. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15.