

## Wpływ terapii skojarzonej opartej na ezetimibie i statynie na metabolizm cholesterolu w świetle aktualnej wiedzy medycznej

The effect of combined therapy based on ezetimibe and statin on cholesterol metabolism in the light of current medical knowledge

Paweł Burchardt

Zakład Biologii Zaburzeń Lipidowych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Oddział Kardiologiczny Szpitala im. Józefa Strusia w Poznaniu

### Streszczenie

Artykuł stanowi próbę syntezy poglądów dotyczących fizjologii krążenia cholesterolu, a także roli zaburzeń lipidowych i ich wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe w różnych populacjach pacjentów. Jednocześnie w pracy opisano mechanizmy i sposoby terapeutycznej ingerencji w metabolizm lipoprotein osocza ze szczególnym uwzględnieniem w tym procesie skojarzonego wpływu statyn i ezetimibu. W ostatniej części artykułu zweryfikowano zasadność zastosowania powyższego schematu hipolipemizującego na podstawie dowodów uzyskanych w wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: statyna i ezetimib, terapia skojarzona

Przedrukowano za zgodą z: *Choroby Serca i Naczyń* 2018; 15 (3): 135–145

### Wprowadzenie

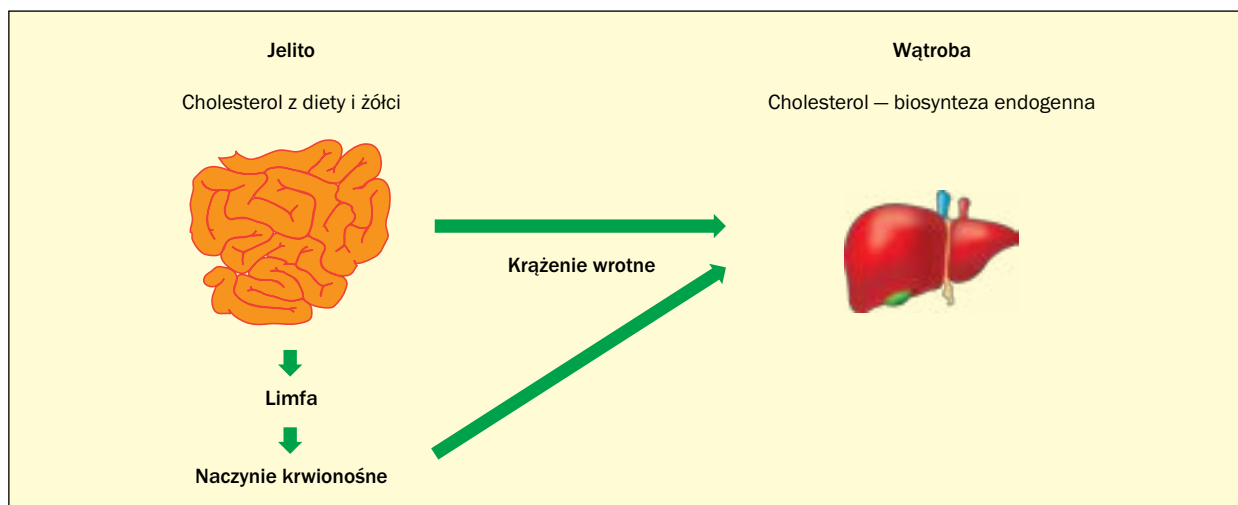
Cholesterol jest organicznym związkem chemicznym należącym do grupy lipidów. Pełni wiele ważnych fizjologicznych funkcji: wchodzi w skład błon komórkowych, jest substratem dla procesów biosyntezy ważnych dla funkcjonowania ustroju hormonów, witamin czy żółci. Całkowita ilość cholesterolu w ustroju przeciętnego człowieka wynosi około 140 g [1].

Okolo 60% ogólnoustrojowej puli cholesterolu jest syntetyzowana w organizmie (synteza endogenna). Z pożywieniem dostarczana jest jego pozostała część (pula egzogenna ok. 40%). Cholesterol jest syntetyzowany w komórkach wątrobowych (50%), jelitowych (30%) i nabłonkowych (15%). Endogenny cholesterol jest zatem albo syntetyzowany w wątrobie, albo dostarczany do wątroby

z komórek obwodowych (ok. 2 g/d.). Egzogeny cholesterol pochodzący z diety, trawiony i wchłaniany (0,5–1 g/d.) w przewodzie pokarmowym, również ostatecznie trafia do wątroby krążeniem wątrobowo-jelitowym lub żylnym (ogólnoustrojowym) [2, 3] (ryc. 1).

Cholesterol w wątrobie wraz z innymi związkami formuje cząsteczkę lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoproteins*) syntetyzowanych w wątrobie, ale także jest wykorzystywany do produkcji żółci (wolny cholesterol, estry cholesterolu i sole kwasów żółciowych), stanowiąc jego najważniejszą składową [2–4].

Żółć oprócz swojej ważnej funkcji fizjologicznej, czyli udziału w trawieniu tłuszczów (tworzenie miceli niezbędnych do wchłaniania tłuszczów przez komórki nabłonka jelitowego w jelicie krętym i czczym), służy do wydalania cholesterolu. Pula całkowitego cholesterolu w żółci



Rycina 1. Źródła cholesterolu w ustroju

jest przeważnie stała [2], a zaburzenia mogą się wiązać z proporcją poszczególnych jego frakcji (stosunek estrów cholesterolu do fosfolipidów i do wolnego cholesterolu oraz stopień uwodnienia żółci), co ma konsekwencje kliniczne, ponieważ może być przyczyną tworzenia kamieni w drogach żółciowych [2]. Przyjmuje się, że około 500 mg cholesterolu na dobę jest wydalone właśnie przez przewód pokarmowy i ta pula musi zostać odtworzona na drodze syntezy endogennej [2].

Cholesterol i jego estry oraz inne frakcje lipidowe (takie jak triglicerydy, fosfolipidy, kwasy tłuszczowe) są transportowane w osoczu pod postacią lipoprotein [2–5]. Główną frakcją lipoproteinową dostarczającą cholesterol i jego estry do komórek efektorowych są lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) [2–5]. Najogólniej rzecz ujmując, powstają one w wyniku przemian cząsteczek VLDL, które przy udziale lipazy lipoproteinowej formują lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate-density lipoproteins*). Lipoproteiny te są już bezpośrednim prekursorem LDL [2, 3, 6] (ryc. 2).

Do syntezy VLDL jest wykorzystywany cholesterol zarówno syntetyzowany *de novo* w komórkach wątroby, jak i ten dostarczany do wątroby z przewodu pokarmowego pod postacią soli kwasów żółciowych (krążeniem jelitowo-wątrobowym) lub z osoczem pod postacią chylomikronów resztkowych (krążeniem ogólnoustrojowym poprzez uchodzącą do niego chłonkę) [2]. Chylomikrony to także lipoproteiny. Pod względem budowy są bardzo zbliżone do VLDL; różnią się jedynie cząstką białkową ApoB48, która jest niemal identyczna z ApoB100 VLDL, tylko ma krótszy łańcuch aminokwasowy. Chylomikrony powstają w komórkach nabłonka jelitowego ze związków tłuszczowych trawionych i wchłanianych z przewodu pokarmowego [2, 3, 6] (ryc. 1).

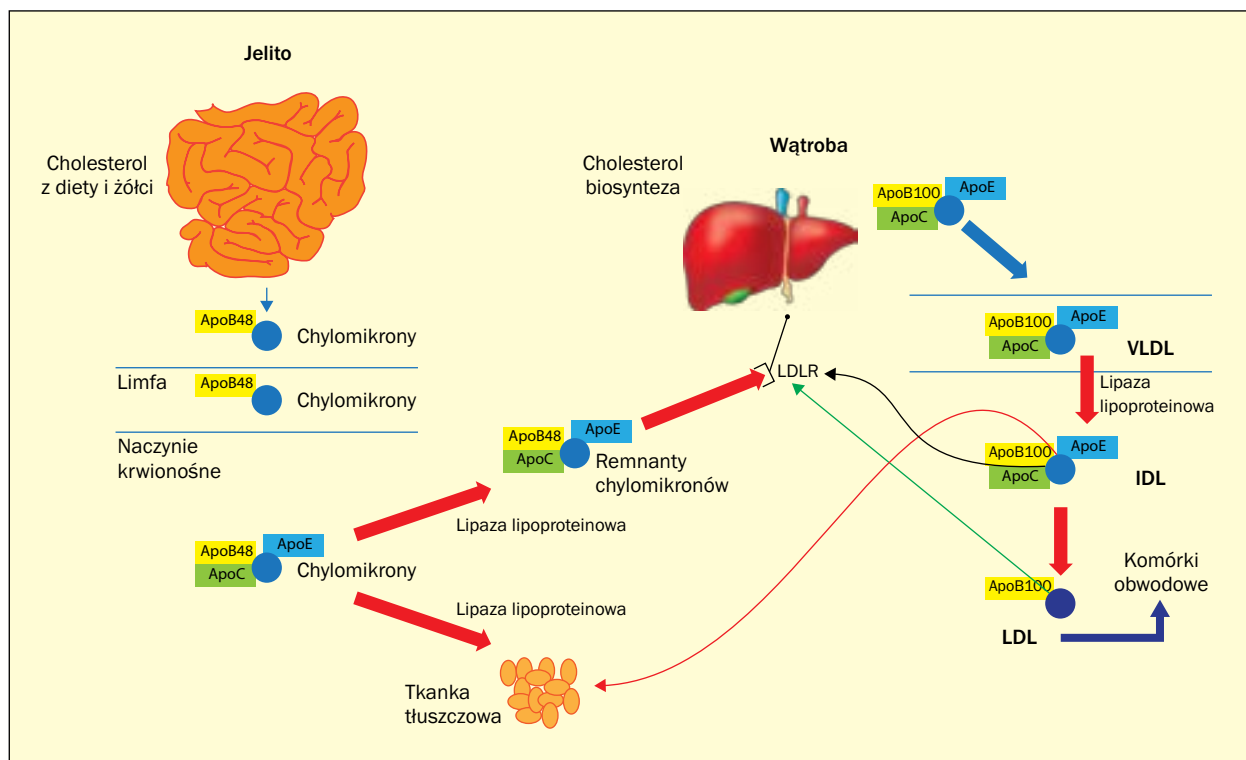
Do biosyntezy chylomikronów służy między innymi cholesterol pochodzenia pokarmowego (dostarczany z po-

żywieniem) oraz pochodzący z żółci. W krążeniu ustrojowym chylomikrony podlegają przemianie przez lipazę lipoproteinową w chylomikrony resztkowe (remnanty) wychwytywane przez komórki wątrobowe [2, 3, 6] (ryc. 2).

Podsumowując, źródłem cholesterolu jest zarówno synteza endogenna (50%) oraz podaż z dietą (ok. 40%), jak i pula pochodząca ze złuszczonej się komórek epitelialnych (10%). Cholesterol endogenny w przeważającej większości jest syntetyzowany w wątrobie. Stamtąd, pod postacią VLDL, jest dalej transportowany do komórek docelowych, ulegając przemianie przez lipazę lipoproteinową do IDL i ostatecznie LDL. Część syntetyzowanego w wątrobie cholesterolu stanowi ważną składową żółci i wraz z nią jest wydalana do jelita. W przewodzie pokarmowym cholesterol dostarczany z dietą i ten pochodzący z żółci mieszają się i są wchłaniane w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Ta pula cholesterolu jest wykorzystywana do tworzenia chylomikronów, które wraz z chłonką dostają się do krążenia ustrojowego, podlegając degradacji przez lipazę lipoproteinową i jako remnanty chylomikronów (chylomikrony resztkowe) trafiają do wątroby. Sole kwasów żółciowych są wchłanianie bardziej dystalnie w jelicie czczym, trafiając poprzez żyłę wrotną, tak zwanym krążeniem jelitowym-wątrobowym (wrotnym), do wątroby.

### Wysokie stężenie cholesterolu i transportujących go lipoprotein osocza (w tym głównie LDL) – uznany czynnik ryzyka miażdżycy i zdarzeń sercowo-naczyniowych

Wysokie stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) i cholesterolu frakcji LDL są czynnikami spustowymi inicjującymi pobudzenie i dysfunkcję śródbłonna, stanowiąc jednocześnie substrat (LDL po



**Rycina 2.** Metabolizm cholesterolu i transportujących go lipoprotein syntetyzowanych w wątrobie; Apo – apolipoproteina; LDLR (*low-density lipoproteins receptor*) – receptor dla lipoprotein o małej gęstości; VLDL (*very low-density lipoproteins*) – lipoproteiny o bardzo małej gęstości; IDL (*intermediate-density lipoproteins*) – lipoproteiny o pośredniej gęstości

uprzedniej przemianie oksydacyjnej) do syntezy blaszki miażdżycowej. W zakrojonych na dużą skalę badaniach epidemiologicznych (*Framingham*, a później *INTERHEART*) jednoznacznie skorelowano wysokie stężenia TC, a także cholesterolu frakcji LDL z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*) na podłożu procesu miażdżycowego [7, 8]. Z kolei na podstawie badań epidemiologicznych oraz metaanaliz badań ze statynami w prewencji pierwotnej wykazano, że przy obniżeniu stężeń LDL o każde 40 mg/dl (1 mmol/l) dochodzi do redukcji śmiertelności całkowitej o 14%, z powodów CV – o 27%, redukcji częstości zdarzeń CV nieprowadzących do zgonu – o 27% i redukcji częstości udarów niedokrwiennych mózgu – o 22% [9].

Każde zmniejszenie stężenia LDL o 40 mg (1 mmol/l) w prewencji wtórnej powoduje redukcję odsetka śmiertelności całkowitej o 10%, z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) – o 20%, udarów niedokrwiennych mózgu – o 17%, a wszystkich zdarzeń sercowych – o 23% [9].

Z analizy rezultatów licznych badań klinicznych z zastosowaniem leczenia hipolipemizującego określono docelowe stężenia TC, cholesterolu frakcji LDL, nie-HDL oraz białka ApoB100, przy których progresja miażdżycy

zostaje zahamowana [9, 10]. Znalazło to podstawę do sformułowania zaleceń ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), według których efekt ten jest osiągalny, gdy stężenie LDL zostanie obniżone o ponad 50% wobec wartości wyjściowych lub gdy hipotetyczny próg wartości tych lipoprotein zostanie obniżony poniżej 70 mg/dl [9]. Jednocześnie odpowiednie szybkie rozpoznanie osób zagrożonych hipercholesterolemią i niezwłoczne zastosowanie intensywnego leczenia hipolipemizującego opóźnia u tych osób wystąpienie pierwszego epizodu CV [9].

### Podstawy biochemicznej ingerencji w gospodarkę cholesterolową ustroju

Znajomość fizjologicznych aspektów krążenia cholesterolu w ustroju pozwala na istotną ingerencję w ten proces. W sytuacjach klinicznych, które wymagają obniżenia stężeń TC, można albo hamować proces jego biosyntezy, albo wpływać na jego wchłanianie z przewodu pokarmowego. Uzupełnieniem tych dwóch ważnych działań jest odpowiednia dieta, która zmniejszając podaż cholesterolu, pośrednio wpływa na jego ograniczone wchłanianie [9].

Do substancji hamujących wchłanianie jelitowej puli cholesterolu należą żywice jonowymiennie oraz ezetimib [9]. Żywice, absorbując sole kwasów żółciowych, hamują ich wchłanianie w dystalnym odcinku jelita cienkiego, co prowadzi do zmniejszenia stężenia LDL o 18–25% (nie wpływają na stężenie HDL, ale mogą zwiększać stężenie triglicerydów [TG, *triglycerides*]) [9]. Niestety, substancje te hamują również wchłanianie innych ważnych dla ustroju związków tłuszczowych, między innymi witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [2, 9]. Niestrawione tłuszcze mogą powodować biegunki i wzdęcia, co jest częstym działaniem niepożądanym tej grupy leków, ograniczającym ich szerokie kliniczne zastosowanie [2, 9]. Częsteczką chemiczną ezetimib została opisana pod koniec lat 90. jako substancja hamująca syntezę białka Niemann-Picka (NPC1L1, *Niemann-Pick C1-like 1*) w rąbku szczoteczki jelita cienkiego [11], które jest odpowiedzialne za śródkomórkowy transport cholesterolu dostarczanego z przewodu pokarmowego. Białko NPC1L1 ulega także syntezie w wątrobie, a przy jego nadmiernej ekspresji może również dochodzić do niealkoholowego stłuszczenia wątroby [12]. Ezetimib w przeciwieństwie do żywic działa nie tylko w innym mechanizmie, ale i innym miejscu przewodu pokarmowego, przez co jest pozbawiony niekorzystnych działań charakterystycznych dla tych leków. Dodatkowo szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, charakteryzuje się długim okresem półtrwania (ok. 22 h) dla aktywnego metabolitu. Jest metabolizowany w jelicie i wątrobie, jednak z pominięciem cytochromu P 450 (CYP), dzięki czemu nie wpływa na metabolizowane przez CYP leki [13]. Lek zmniejsza wchłanianie około 50% cholesterolu z przewodu pokarmowego, co w monoterapii odpowiada za obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 15–20% [9, 13].

Drugim mechanizmem wykorzystywanym w celu zmniejszenia stężeń cholesterolu w ustroju jest wpływ na proces endogennej biosyntezy oraz na przemianę LDL. Najpowszechniej stosowaną grupą leków

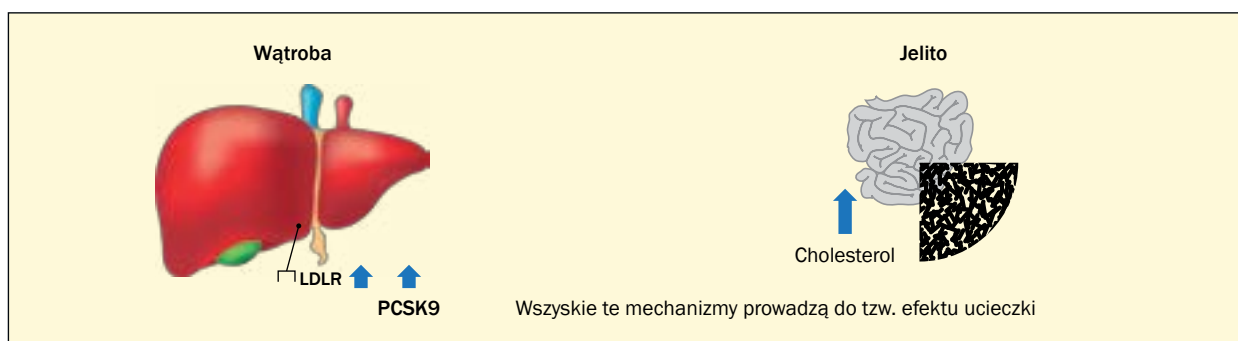
zatrzymujących produkcję cholesterolu w hepatocytach są statyny, które hamują kluczowy w tym procesie enzym reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*). Inhibicja reduktazy hamuje przemianę HMG-CoA w kwas mewalonowy, a stężenie LDL w przypadku stosowania maksymalnych dawek najsilniejszych statyn może ulec zmniejszeniu nawet o 50–55% [9].

Duże nadzieje wiąże się z nowymi lekami, inhibitorami liazы izocytrynianowej (kwas bempoidowy), które hamują proces syntezy cholesterolu na etapie powstawania acetylo-CoA, czyli znacznie wcześniej niż statyny [14].

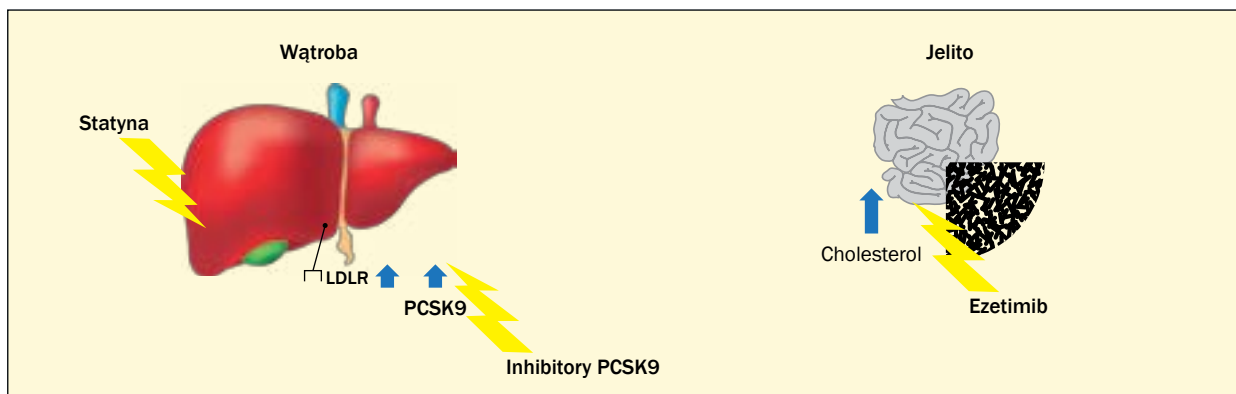
W końcu ingerencja w gospodarkę cholesterolową może się odbywać poprzez wpływ na liczbę receptorów dla LDL (LDLR, *LDL receptors*). Białka proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), przyłączając się do receptora dla LDL, uniemożliwiają jego recyrkulację na powierzchni komórki wątrobowej, przez co ilość LDL w osoczu wzrasta. Zablockowanie syntezy białek PCSK9 na poziomie genu lub ich bezpośrednia inhibicja za pomocą swoistych przeciwciał zmniejsza stężenie LDL o około 60% niezależnie od innego leczenia hipolipemizującego [9, 15].

### Biochemiczne następstwa ingerencji w metabolizm cholesterolu (ryc. 3, 4)

W przypadku zahamowania syntezy endogennej cholesterolu w wątrobie przez najpowszechniej stosowane w tym celu statyny zmniejsza się stężenie VLDL i wtórnie LDL. Konsekwencją niższych stężeń LDL jest kompensacyjny wzrost ekspresji receptorów dla LDL, służący bardziej efektywnemu wychwytywaniu tych cząsteczek z osocza (tzw. *up-regulation*) [2]. Jest to niewątpliwie bardzo pożądany efekt kliniczny, który dodatkowo zmniejsza stężenie LDL w surowicy. Zjawisko to wpływa z kolei na kontrregulacyjne zwiększenie ekspresji reduktazy HMG-CoA oraz białka



**Rycina 3.** Podstawy biochemicznej ingerencji w gospodarkę cholesterolową ustroju – efekt długotrwałego obniżania lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*); LDLR (LDL receptor) – receptor dla LDL; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) – proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9



**Rycina 4.** Podstawy biochemicznej ingerencji w gospodarkę cholesterolową ustroju – opcje terapeutyczne; LDLR (*low-density lipoprotein receptor*) – receptor dla lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) – konwertaza proproteinowej subtilizyny/kexiny typu 9

PCSK9 hamującego nadmiar syntezy LDLR. Jednocześnie zwiększa się ekspresja białka NPC1L1 w nabłonku jelita cienkiego, co wpływa na zwiększenie pasażu cholesterolu egzogenego (zwiększa się jego wchłanianie). Te trzy zjawiska odpowiadają za „efekt ucieczki”, czyli przyczyniają się do ponownego wzrostu stężeń LDL, mimo ich pierwotnego obniżenia dzięki zastosowaniu terapii hipolipemizującej [16]. By „poprawić profil lipidowy”, należy zwiększyć dawkę stosowanej statyny. U wielu pacjentów działanie to jednak nie wystarcza do osiągnięcia określonych w wytycznych ESC docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL [9]. Wówczas należy zastosować leki wpływające na kluczowe etapy metabolizmu cholesterolu w innych mechanizmach, co określa się mianem leczenia skojarzonego [9]. Ta forma terapii wydaje się najbardziej fizjologiczną i efektywną z punktu widzenia biochemicznego. Okazuje się bowiem, że na przykład dołączenie ezetimibu do stosowanej dawki statyny obniża wartość cholesterolu frakcji LDL w większym zakresie niż podwojenie dawki samej statyny [10, 17, 18]. Należy jednak pamiętać, że często podwojenie dawki statyny jest po prostu niemożliwe, ponieważ chory już otrzymuje maksymalną tolerowaną dawkę tego leku.

Ezetimib w monoterapii, hamując wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, znacznie gorzej obniża stężenie LDL niż preparaty nowoczesnych statyn (atorwastatyny czy rosuwastatyny) [9]. Niemniej dołączenie tej cząstki do terapii na przykład maksymalną dawką rosuwastatyny zwiększa efekt leczenia o dodatkowe 15–20%, jako że umożliwia maksymalną redukcję stężeń LDL aż o 70% [9, 19]. Ten także pozytywny efekt kliniczny obserwowano w badaniu EXPLORER (*Examination of Potential Lipid-modifying effects of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin*) i w praktyce klinicznej u większości pacjentów często wystarcza, by osiągnąć docelowe wartości stężeń cholesterolu frakcji LDL [9]. Leczenie skojarzone statyną i ezetimibem jest wykorzystywane nie

tylko do maksymalizacji efektu hipolipemizującego, ale również do optymalizacji efektu uzyskiwanego dzięki zastosowaniu dużych dawek statyn w monoterapii [9]. Pozwala mianowicie na znaczne zmniejszenie dawek inhibitorów HMG-CoA (statyn), przy jednoczesnym utrzymaniu stężeń LDL w pożądanych zakresach. Takie podejście z jednej strony umożliwia ograniczenie potencjalnych efektów niepożądanych wywoływanych maksymalnymi dawkami statyn, z drugiej – zachowanie bardzo podobnej efektywności i wydajności klinicznej stosowanej terapii. Stanowi to więc dodatkowo o bezpieczeństwie takiej terapii. Tę hipotezę potwierdzono podczas analizy podgrup pacjentów w kilku badaniach klinicznych z zastosowaniem terapii skojarzonej [10, 17, 18]. Wśród pacjentów osiągających podobny zakres redukcji stężeń cholesterolu frakcji LDL nie ma różnic w liczbie zdarzeń CV między kohortami leczonymi większymi dawkami statyn czy terapią skojarzoną z mniejszą dawką statyny i ezetimibem [18, 20]. Ten schemat terapii wydaje się korzystny nie tylko z punktu widzenia klinicznego, ale również ekonomicznego.

Jeżeli wspomniany algorytm leczenia ciągle jest niewystarczający, to kolejnym – trzecim etapem terapii hipolipemizującej jest dołączenie inhibitorów białka PCSK9, co pozwala na osiągnięcie celów terapeutycznych u nawet 80–90% pacjentów. U wielu z nich stężenia cholesterolu frakcji LDL obniżają się do wartości nieobserwowanych do tej pory w badaniach klinicznych z zastosowaniem samych statyn [9]. Co warto podkreślić, badania z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 w skojarzeniu ze statyną i z ezetimibem pozwoliły również na analizę podgrup osób, u których osiągnięto próg LDL oscylujący wokół stężeń 70 mg, z osobami, u których stężenie było niższe od 20 mg/dl. Okazało się, że u pacjentów z niższymi wartościami LDL ciągle występuje istotnie statystycznie mniej zdarzeń CV niż u osób, u których wartość cholesterolu frakcji LDL obniżono do 70 mg/dl [21].

Prawdopodobnie zatem obowiązujący standard postępowania ESC w zaburzeniach lipidowych będzie wymagał znacznej rewizji w zakresie określenia celów terapeutycznych dla stężeń LDL, zwłaszcza w grupie najwyższego ryzyka zgonu z powodów CV. Warto jednak wziąć pod uwagę fakt, że obecnie obowiązujące progi docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL są rzadko osiąmane (maks. w 30–40%) przez pacjentów z różnych grup CV [22]. Należy jednak podkreślić, że u wielu osób wdrożenie terapii skojarzonej złożonej z preparatu nowoczesnej statyny (w maksymalnej dawce) wraz ezetimibem byłoby postępowaniem w zupełności wystarczającym do osiągnięcia celów terapeutycznych, nawet u osób, u których prawdopodobieństwo zgonu z powodu chorób serca i naczyń jest bardzo wysokie, co potwierdzono w wynikach wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych [19].

### **Badania nad terapią skojarzoną w leczeniu zaburzeń gospodarki cholesterolowej w różnych grupach klinicznych pacjentów**

Zastosowaniu terapii skojarzonej ezetimibem i zróżnicowanymi dawkami szeroko stosowanych statyn (simwastatyny, atorwastatyny i rosuwastatyny) poświęcono wiele prób klinicznych. Jedną z pierwszych randomizowanych prób łącznego zastosowania statyny z ezetimibem było badanie EASE (*Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness*). To badanie, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, realizowano z udziałem 3030 pacjentów z hipercholesterolemią nieosiągających docelowych stężeń LDL podczas monoterapii statyną. U osób, u których do terapii dodano ezetimib, osiągnęto średnią redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o dodatkowe 25,8% w porównaniu z 2,7% w grupie otrzymującej placebo. Dodatkowo 71% osób leczonych ezetimibem osiągało ówczesne docelowe wartości stężeń cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z 20,6% osób z grupy przyjmującej placebo [23].

Przewagę schematu skojarzonego nad monoterapią statyną wykazano także w badaniu IN-CROSS (*Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy*). W tym projekcie pacjentów (z grupy wysokiego ryzyka CV ze źle kontrolowaną hipercholesterolemią, stosujących statynę w monoterapii) poddano randomizacji do grupy otrzymującej simwastatynę w dawce 20 mg w skojarzeniu z 10 mg ezetimibu (314 osób) lub do grupy otrzymującej 10 mg rosuwastatyny w monoterapii (304 osoby). Zastosowanie połączonej terapii simwastatyną i ezetimibem skutkowało 28-procentowym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z 17-procentową redukcją, która wystąpiła w grupie otrzymującej 10 mg rosuwastatyny [24].

Nurtującym zagadnieniem była kwestia równoważności efektu obniżenia stężeń cholesterolu frakcji LDL wywołanych przez statynę w monoterapii wobec zastosowania odpowiednio mniejszej dawki tej samej statyny, ale w połączeniu z ezetimibem [10, 17, 18]. W te rozważania wpisywało się między innymi badanie INFORCE [*Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event*] [17]. Przeprowadzono je wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*), którym przydzielano do grupy otrzymującej simwastatynę w dawce 80 mg lub do grupy stosującej jednocześnie simwastatynę w dawce 40 mg i 10 mg ezetimibu. Jak wskazały wyniki badania, 60% chorych, którym poddano leczeniu skojarzonemu, i zaledwie 13% pacjentów otrzymujących statynę w monoterapii osiągało próg stężeń cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl [17].

Podobny efekt obserwowano u osób obciążonych umiarkowanie wysokim lub wysokim ryzykiem zgonu z powodu CVD (w tej grupie także chorzy z już potwierdzoną CVD), oszacowanym według skali ryzyka *Framingham*. U tych osób intensyfikowano terapię hipolipemizującą ze względu na brak osiągnięcia celów terapii w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu ACTE (*Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia*) przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Chorych otrzymujących stałą dawkę 5 mg lub 10 mg rosuwastatyny przydzielono do grupy, w której zwiększono dawkę leku o 100%, lub do grupy, w której dodatkowo do leczenia dodawano ezetimib. Leczenie skojarzone charakteryzowało się większą efektywnością w zakresie obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL (wyniki skumulowane w odniesieniu do rosuwastatyny 5 mg + ezetimib, rosuwastatyny 10 mg + ezetimib/o 21%) niż monoterapia rosuwastatyną (redukcja LDL o 5,7%/wyniki skumulowane dla rosuwastatyny 10 mg, rosuwastatyny 20 mg) [18].

W równoważności efektu obniżenia stężeń cholesterolu frakcji LDL wywołanych przez różne statyny w monoterapii i odniesienie go do schematu terapii skojarzonej wpisywało się badanie VYMET (*Vytorin in Metabolic Syndrome*) przeprowadzone u 1128 pacjentów z hipercholesterolemią i zespołem metabolicznym [25]. W tym 6-tygodniowym projekcie z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównywano skuteczność kliniczną terapii złożonej z 10 mg ezetimibu i 20 mg simwastatyny ze stosowaniem 10 mg lub 20 mg atorwastatyny w monoterapii. Oceniano również połączenia ezetimibu (10 mg) i 40 mg simwastatyny z terapią 40 mg atorwastatyny. Każda terapia skojarzona przeważała pod kątem efektu redukcji stężeń TC, cholesterolu frakcji LDL, nie-HDL i apolipoproteiny B nad monoterapią atorwastatyną we wszystkich porównywanych dawkach [25].

Podobne rezultaty przyniosło brytyjskie badanie IN-PRACTICE (*Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice*) przeprowadzane u pacjentów z grup wysokiego ryzyka CV lub z cukrzycą, których poddano randomizacji do następujących grup: terapii skojarzonej ezetimibem z simwastatyną w dawce 40 mg, grupy leczonej atorwastatyną w dawce 40 mg oraz grupy przyjmującej rosuwastatynę w dawce dobowej 5 mg lub 10 mg [24, 26]. Po 6 tygodniach leczenia osiągnięcie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL (< 2 mmol/l) stwierdzono u 69% pacjentów z grupy poddanej terapii skojarzonej, u 33% pacjentów z grupy stosującej 40 mg atorwastatyny i u 14% populacji leczonej 5 mg lub 10 mg rosuwastatyny [26].

Podobne analizy przeprowadzono w wieloośrodkowym, randomizowanym otwartym badaniu GRAVITY (*Gauging the lipid effects of Rosuvastatin plus ezetimibe Versus simvastatin plus ezetimibe Therapy*), które objęło pacjentów z hipercholesterolemią i stwierdzoną chorobą niedokrwinną serca (lub jej ekwiwalentem). W badaniu tym porównywano 4 reżimy terapeutyczne skojarzonej terapii ezetimibem z simwastatyną w dawkach 40 mg i 80 mg oraz rosuwastatyną w dawkach 10 mg i 20 mg. Przez 6 tygodni pacjenci stosowali dietę, następnie odpowiednią statynę, a przez kolejne 6 tygodni do terapii dodawano ezetimib. Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL było większe, gdy porównywano 10 mg rosuwastatyny z 40 mg simwastatyny z 80 mg simwastatyny. Natomiast terapia skojarzona powodowała dalszy spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL o 10–14% [27].

Najsilniejszy efekt hipolipemizujący wykazano w próbie EXPLORER. W badaniu tym porównywano efekt stosowania 40 mg rosuwastatyny i 10 mg ezetimibu z monoterapią rosuwastatyną w dawce 40 mg. W trwającej 6 miesięcy obserwacji grupy 469 pacjentów z hipercholesterolemią oraz chorobą niedokrwinną serca lub ekwiwalentem miażdżycy wykazano obniżenie stężeń cholesterolu frakcji LDL o prawie 70% do wartości 57 mg/dl u chorych stosujących terapię skojarzoną (cel terapeutyczny < 70 mg/dl osiągało 79,6% pacjentów) oraz o 57% do wartości 81,5 mg/dl u pacjentów leczonych statyną w monoterapii (cel terapeutyczny osiągało 35% chorych). U osób poddawanych terapii łączonej obserwowano jednocześnie istotnie statystycznie większy efekt obniżenia stężeń białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [19].

Powyższe badania nie dały jednak odpowiedzi na istotne pytanie, czy terapia skojarzona przynosi dodatkowe benefity kliniczne pod postacią efektów plejotropowych w porównaniu z monoterapią statyną. Jednym z kluczowych dla tej kwestii był retrospektywny projekt realizowany przez Patel i wsp. [28], w ramach którego 3879 pacjentów podzielono na dwie grupy: 2919 osób, u których stosowano statynę w monoterapii, i 909 chorych stosujących terapię skoja-

zoną ezetimibem i statyną. Efekt hipolipemizujący, czyli obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, był identyczny w obu grupach i nie obserwowano między nimi różnicy pod względem śmiertelności [28]. Rezultaty tych badań sugerują, że podobne efekty kliniczne można osiągać, stosując większe dawki statyn w monoterapii wobec alternatywnego zastosowania terapii skojarzonej ezetimibem i statyną (ale w mniejszej gramaturze). Porównywalny zakres redukcji wartości cholesterolu frakcji LDL najprawdopodobniej nie faworyzuje żadnego z powyższych schematów terapii hipolipemizującej.

Czy rezultat byłby identyczny, gdyby zakres redukcji stężeń cholesterolu frakcji LDL był większy u osób stosujących terapię skojarzoną? W odniesieniu do tej kwestii nie ma jednoznacznych dowodów. W badaniu ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*) u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, których objęto randomizacją do grupy otrzymującej 80 mg simwastatyny lub 80 mg simwastatyny i 10 mg ezetimibu, nie obserwowano różnic między grupami pod względem grubości kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*) w tętnicy szyjnej wspólnej, w opuszce i tętnicy szyjnej wewnętrznej, a także w tętnicach udowych. Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL wynosiło odpowiednio 48% w grupie leczonej samą statyną i 58% w grupie stosującej terapię skojarzoną, a różnica w wielkości efektu hipolipemizującego była istotna statystycznie [29].

W projekcie CASHMERE (*Carotid Atorvastatin Study In Hyperlipidemic Post-Menopausal Women*) po okresie leczenia statyną w monoterapii lub terapii skojarzonej w obu grupach obserwowano redukcję grubości IMT (od momentu rozpoczęcia leczenia), jednak bez różnic między samymi grupami. Podobne rezultaty były widoczne pod koniec 36-miesięcznego okresu leczenia statyną w porównaniu z terapią skojarzoną w badaniu SANDS (*Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study*) przeprowadzonym u osób powyżej 40. roku życia z cukrzycą typu 2, bez powikłań CV. Do identycznych konkluzji doszli także badacze VYCTOR (*VYtorin on Carotid intimamedia thickness and overall arterial rigidity*) [20, 30, 31]. Terapia skojarzona charakteryzowała się dodatkowo istotnym obniżeniem ryzyka poważnych incydentów o etiologii miażdżycowej (udar mózgu, zawał serca, dowolna rewaskularyzacja, zgon z przyczyn wieńcowych) u osób z przewlekłą chorobą nerek w trwającym 4 lata badaniu SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*). Niemniej należy pamiętać, że w tej próbie komperatorem dla simwastatyny w dawce 20 mg i 10 mg ezetimibu było tylko placebo [32].

Badanie to dostarczyło jednak dowodu na bezpieczeństwo stosowania ezetimibu, nie potwierdzając wcześniejszych obaw o kancerogenne działanie leku, które się pojawiły po badaniu SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*). W próbie tej porównywano efekt 52-miesięcznego leczenia skojarzonego (ezetimibem oraz simwastatyną w dawce 40 mg) ze statyną w monoterapii

(i stosowaniem placebo) u osób z łagodną lub umiarkowaną stenozą aortalną, oceniając wpływ tych schematów leczenia na progresję wady zastawkowej. W grupie leczonej simwastatyną i ezetimibem na nowotwory zmarło 39 chorych (4,1%) w porównaniu z 23 chorymi (2,5%) z grupy stosującej samą statynę (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,67; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,00–2,79;  $p = 0,05$ ). Całkowita liczba nowych zachorowań na nowotwory wynosiła 105 (111%) w grupie poddanej terapii skojarzonej i 70 (7,5%) u osób leczonych simwastatyną ( $p = 0,01$ ). Nie obserwowano jednak związku z żadnym konkretnym nowotworem, a autorzy badania tłumaczyli rezultat raczej jako przypadkową koincydencję (co miały potwierdzać wstępne obserwacje z jednocześnie realizowanych projektów SHARP i IM-PROVET (*The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy Trial*). Nie znaleziono związku między chorobą nowotworową a obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale wykazano, że leczenie skojarzone simwastatyną i ezetimibem zmniejszało liczbę zdarzeń CV, nie ograniczało jednak występowania zdarzeń zależnych od zmian na stenotycznej zastawce aortalnej [33].

Ostatecznie wielkim sukcesem okazało się ostatnie badanie IMPROVE-IT (*The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), do którego włączono 18 144 pacjentów z ACS. W ciągu 7 lat terapii porównywano efekt kliniczny ezetimibu dołączanego do simwastatyny w dawce 40 mg ze schematem postępowania hipolipemizującego opartego na monoterapii simwastatyny. W grupie objętej leczeniem skojarzonym odnotowano istotnie mniej zdarzeń (32,7% v. z 34,7%;  $p = 0,016$ ), w tym o 21% mniej udarów niedokrwiennych mózgu. Efekt ten był związany z istotnie niższym stężeniem cholesterolu frakcji LDL, wynoszącym kolejno 1,8 mmol/l w grupie stosującej simwastatynę i 1,4 mmol/l u pacjentów przyjmujących simwastatynę z ezetimibem. Co ważne, niższe stężenia cholesterolu frakcji LDL nie wiązały się z działaniami niepożądanymi. W badaniu IMPROVE-IT udowodniono słuszość i efektywność koncepcji hamowania metabolizmu cholesterolu w innych mechanizmach niż tylko inhibicja jego syntezy endogennej [34].

W podsumowaniu należy podkreślić, że dodanie do terapii maksymalnej dawki statyny (rosuwastatyny) i ezetimibu maksymalizuje efekt terapii hipolipemizującej (EXPLORER [*Examination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin*]). Dołączenie ezetimibu do statyny zwiększa efektywność hipolipemizującą takiej terapii bardziej niż podwojenie dawki samej statyny (ACTE [*Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia*], LEAD [*Ezetimibe plus simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial*]). Podobny zakres redukcji wartości cholesterolu frakcji LDL osiągnięty za pomocą terapii skojarzonej czy monoterapii

statyną wywołuje podobny efekt plejotropowy [28]. Nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających za silniejszym efektem plejotropowym terapii skojarzonej wówczas, gdy wywołuje większą redukcję stężeń cholesterolu frakcji LDL niż statyna w monoterapii, której efekt hipolipemizujący jest proporcjonalnie mniejszy (ENHANCE, CASHMERE).

## Praktyka kliniczna

Mimo tych jakże optymistycznych dowodów na wydajność i skuteczność leczenia hipolipemizującego praktyka kliniczna w Polsce wskazuje na znaczną inercję w zakresie osiągania celów terapeutycznych cholesterolu frakcji LDL. W grupie osób obciążonych bardzo wysokim ryzykiem CV (czyli u osób, u których prawdopodobieństwo zgonu z powodu CVD w ciągu 10 lat oszacowano na > 10%), świadomych zagrożeń jest zaledwie 60% [19]. Spośród nich leczone są 3/4, a zaledwie 30% (czyli 6–8% całej grupy) osiąga zamierzone cele terapeutyczne, co nie odbiega niestety od danych w innych krajach. W grupach osób cechujących się niższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia CV sytuacja wygląda jeszcze gorzej [19]. Przyczyn tego zjawiska należy upatrywać w niewystarczającej świadomości pacjentów, ale także nieodpowiedniej edukacji zarówno chorych, jak i niestety środowiska lekarskiego. Nie są bowiem odosobnione przypadki zarzucania terapii przez pacjentów czy przez ich lekarzy. Często również terapia jest nieodpowiednio monitorowana, a z tego powodu nie jest odpowiednio intensyfikowana. Polskie i światowe statystyki efektywności leczenia hipolipemizującego można zatem poprawić bardzo prostymi środkami, czego zresztą doświadczają specjalistyczne ośrodki zajmujące się ogólnie rozumianą prewencją zdarzeń CV.

## Podsumowanie

Zastosowanie terapii skojarzonej statyną i ezetimibem jest niezwykle skutecznym, efektywnym klinicznie, uzasadnionym biochemicznie, bezpiecznym i optymalnym ekonomicznie schematem leczenia hipolipemizującego, co zresztą znajduje uzasadnienie w wytycznych wielu towarzystw naukowych. Terapia skojarzona może być stosowana w leczeniu hipercholesterolemii czy sitosterolemii, a jest obligatoryjna, gdy pacjenci nie osiągają celów terapeutycznych dotyczących stężeń cholesterolu frakcji LDL z zastosowaniem maksymalnie tolerowanej dawki statyny w monoterapii. Dołączenie do terapii statyną ezetimibu pozwala niejednokrotnie na zmniejszenie dawki statyny, zwłaszcza u osób słabo je tolerujących.

## Konflikt interesów

Niniejszy artykuł powstał we współpracy z firmą Sandoz (SPEAK/KARD/057/07-2018/02).



## ABSTRACT

The article is an attempt to synthesize notions considering the physiology of cholesterol metabolism, as well as the role of lipid disorders and their impact on cardiovascular risk in various patient populations. Simultaneously, the various mechanisms of therapeutic interference in the plasma lipoprotein metabolism have been described, with particular emphasis of combined effect of statins and ezetimibe in this process. In the last part of the article, the validity of usage of the above hypolipemic regimen was verified based on the evidence obtained from multicentre randomized clinical trials.

Key words: statin and ezetimibe, combined therapy

## Piśmiennictwo

- Konturek S. Czynności wątroby. In: Traczyk ZW, Trzebski A, Godlewski A. ed. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007: 806.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA. Harper's biochemistry. 23 ed. Prentice-Hall International Inc., Londyn 1993: 197–273.
- Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to lipids and lipoproteins. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G. ed. Endotext. MDText.com Inc., South Dartmouth 2000.
- Burchardt P, Wiktorowicz K, Goździcka-Józefiak A, et al. Disturbances in mitochondrial biosynthesis of acetyl-CoA and their role in the prevention of ischemic heart disease. *Kardiol Pol.* 2008; 66(11): 1215–1220, indexed in Pubmed: [19105101](#).
- Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem.* 1983; 52: 223–261, doi: [10.1146/annurev.bi.52.070183.001255](#), indexed in Pubmed: [6311077](#).
- Wadhwa RK, Steen DL, Khan I, et al. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol.* 2016; 10(3): 472–489, doi: [10.1016/j.jacl.2015.11.010](#), indexed in Pubmed: [27206934](#).
- Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study presented at a Joint Session of the Epidemiology, Health Officers, Medical Care, and Statistics Sections of the American Public Health Association, at the Seventy-eighth Annual Meeting in St. Louis, November 3, 1950. *Am J Public Health Nations Health.* 1951; 41(3): 279–281, doi: [10.2105/ajph.41.3.279](#), indexed in Pubmed: [14819398](#).
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364(9438): 937–952, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](#), indexed in Pubmed: [15364185](#).
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](#), indexed in Pubmed: [27567407](#).
- Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, et al. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovasc Diabetol.* 2010; 9: 20, doi: [10.1186/1475-2840-9-20](#), indexed in Pubmed: [20492655](#).
- Battaggia A, Donzelli A, Font M, et al. Clinical efficacy and safety of ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124587, doi: [10.1371/journal.pone.0124587](#), indexed in Pubmed: [25915909](#).
- Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem.* 2016; 23(10): 983–999, doi: [10.2174/0929867323666160229114111](#), indexed in Pubmed: [26923679](#).
- Miura Si, Saku K. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. *Intern Med.* 2008; 47(13): 1165–1170, doi: [10.2169/internalmedicine.47.1099](#), indexed in Pubmed: [18591835](#).
- Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin.* 2018; 36(2): 257–264, doi: [10.1016/j.ccl.2017.12.007](#), indexed in Pubmed: [29609755](#).
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 273–293, doi: [10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025](#), indexed in Pubmed: [24160703](#).
- Oi K, Komori H. Escape phenomenon with pravastatin during long-term treatment of patients with hyperlipidemia associated with diabetes mellitus. *Curr Therapeutic Res.* 1998; 59(2): 130–138, doi: [10.1016/S0011-393X\(98\)85009-1](#).
- Reckless JPD, Henry P, Pomykaj T, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(4): 539–554, doi: [10.1111/j.1742-1241.2008.01697.x](#), indexed in Pubmed: [18266852](#).
- Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011; 108(4): 523–530, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.03.079](#), indexed in Pubmed: [21596364](#).
- 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 (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007; 99(5): 673–680, doi: [10.1016/j.amjcard.2006.10.022](#), indexed in Pubmed: [17317370](#).
- Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(25): 2198–2205, doi: [10.1016/j.jacc.2008.10.031](#), indexed in Pubmed: [19095139](#).
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18): 1713–1722, doi: [10.1056/NEJMoa1615664](#), indexed in Pubmed: [28304224](#).

22. Drygas W, Niklas AA, Piwońska A, et al. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ II study): assumptions, methods, and implementation. *Kardiol Pol.* 2016; 74(7): 681–690, doi: [10.5603/KPa.2015.0235](https://doi.org/10.5603/KPa.2015.0235), indexed in Pubmed: [26620680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620680/).
23. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80(5): 587–595, doi: [10.4065/80.5.587](https://doi.org/10.4065/80.5.587), indexed in Pubmed: [15887425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15887425/).
24. Farnier M, Averna M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – the IN-CROSS study. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(4): 547–559, doi: [10.1111/j.1742-1241.2009.02022.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02022.x), indexed in Pubmed: [19222610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19222610/).
25. Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM, et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VY-MET study). *Am J Cardiol.* 2009; 103(12): 1694–1702, doi: [10.1016/j.amjcard.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.003), indexed in Pubmed: [19539078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539078/).
26. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, et al. IN-PRACTICE study. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(8): 1052–1061, doi: [10.1111/j.1742-1241.2010.02429.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02429.x), indexed in Pubmed: [20487050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20487050/).
27. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014; 232(1): 86–93, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.022](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.022), indexed in Pubmed: [24401221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401221/).
28. Patel AY, Pillarisetti J, Marr J, et al. Ezetimibe in combination with a statin does not reduce all-cause mortality. *J Clin Med Res.* 2013; 5(4): 275–280, doi: [10.4021/jocmr1371w](https://doi.org/10.4021/jocmr1371w), indexed in Pubmed: [23864916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23864916/).
29. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008; 358(14): 1431–1443, doi: [10.1056/NEJMoa0800742](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800742), indexed in Pubmed: [18376000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18376000/).
30. Simon T, Boutouyrie P, Gompel A, et al. CASHMERE Investigators. Rationale, design and methods of the CASHMERE study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004; 18(1): 131–138, doi: [10.1111/j.1472-8206.2003.00233.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2003.00233.x), indexed in Pubmed: [14748765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14748765/).
31. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, et al. The Vytorin on Carotid Intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49(7): 838–847, doi: [10.1177/0091270009337011](https://doi.org/10.1177/0091270009337011), indexed in Pubmed: [19443679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443679/).
32. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010; 160(5): 785–794.e10, doi: [10.1016/j.ahj.2010.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.012), indexed in Pubmed: [21095263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095263/).
33. Rossebø A, Pedersen T, Allen C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) Study. *Am J Cardiol.* 2007; 99(7): 970–973, doi: [10.1016/j.amjcard.2006.10.064](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.10.064).
34. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25): 2387–2397, doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489), indexed in Pubmed: [26039521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039521/).