

PARAGH GYÖRGY DR.¹, MÁRK LÁSZLÓ DR.²

¹Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

²Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórháza, II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula

LIPIDOLÓGIA

HOGYAN TEHETJÜK SOKKAL HATÉKONYABBÁ A KOLESZTERINCSÖKKENTŐ TERÁPIÁT? – FRISS TAPASZTALATOK AZ EZETIMIB KEZELÉSEL

A II. MAGYAR TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIA 2005 NOVEMBERÉBEN LÉTREHOZTA AZ IGEN NAGY KOCKÁZATÚ KATEGÓRIÁT, AMELYBEN AZ AJÁNLOTT LDL-KOLESZTERIN ÉRTÉK 1,8 MMOL/L. ENNEK ELÉRÉSE, UGYANÚGY, AHOGYAN A NAGY KOCKÁZATÚ BETEGEK ESETÉN A 2,5 MMOL/L SZINTRE VALÓ CSÖKKENTÉS, GONDOT OKOZHAT A MINDENNAPI GYAKORLATBAN. A LEHETŐ LEGHATÉKONYABB KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTŐ TERÁPIA ELÉRÉSÉNEK EGYIK LEGOPTIMÁLISABB LEHETŐSÉGÉT TÁRGYALJÁK A SZERZŐK A STATIN ÉS EZETIMIB KOMBINÁCIÓ EREDMÉNYEINEK BEMUTATÁSÁVAL. AZ EZETROL® ADÁSÁRA LEGGYAKRABBAN AKKOR KERÜL SOR, AMIKOR A MÁR FOLYÓ STATINKEZELÉSSEL NEM ÉRÜNK EL MEGFELELŐ EREDMÉNYT. ILYEN ESETEKBE A SZER HOZÁADÁSA BÁRMELY STATIN, BÁRMELY DÓZISÁHOZ TOVÁBBI 20–30%-OS LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉST EREDMÉNYEZ, ÉS EZZEL A LEGTÖBB ESETBEN AZ LDL-KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENÉS MÉRTÉKE A KIINDULÁSIHOZ KÉPEST ELÉRI A TÖBB MINT 50%-OT, AMI AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATÁNAK MEGÁLLÍTÁSÁT, ILLETVE REGRESSZIÓJÁT OKOZHATJA.

KULCSSZAVAK: KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTÉS, EZETIMIB

HOW COULD WE IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF CHOLESTEROL LOWERING THERAPY? NEW EXPERIENCES WITH EZETIMIBE TREATMENT. THE II. HUNGARIAN NATIONAL CONSENSUS CONFERENCE IN NOVEMBER 2005 HAVE CREATED THE VERY HIGH RISK CATEGORY IN WHICH THE LDL-CHOLESTEROL GOAL IS 1,8 MMOL/L. TO ACHIEVE THIS, JUST LIKE THE 2,5 MMOL/L IN THE HIGH RISK PATIENTS, IS NOT ALWAYS EASY IN THE EVERYDAY PRACTICE. PRESENTING THE RESULTS OF STATIN AND EZETIMIBE COMBINATION A VERY OPTIMAL WAY TO THE ACHIEVEMENT OF THE MOST EFFECTIVE CHOLESTEROL LOWERING THERAPY IS DISCUSSED BY THE AUTHORS. THE EZETIMIBE ADMINISTRATION MOST OFTEN IS INTRODUCED WHEN THE STATIN MONOTHERAPY IS NOT ENOUGH TO ACHIEVE THE GOAL. IN THESE CASES THE COMBINATION OF THIS DRUG TO ANY DOSE OF ANY STATIN COULD RESULT A FURTHER 20–30% LDL-CHOLESTEROL LOWERING, AND IN THIS WAY THE STATIN + EZETIMIBE TOGETHER REDUCE THE BASELINE LDL-CHOLESTEROL LEVEL MORE THAN 50%, WHICH COULD STOP THE PROGRESSION AND CAUSE A REGRESSION OF THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS.

KEYWORDS: CHOLESTEROL LOWERING, EZETIMIBE

ÚJ, ALACSONYABB CÉLÉRTÉKEK A LIPIDOLÓGIÁBAN

A korábbi lipidcsökkentő vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy az LDL-koleszterinszint-csökkentése jelentős mértékben képes javítani a kardiovaszkuláris betegségek kimenetelét (1).

Az addig közölt nagy tanulmányok tapasztalata alapján 2001-ben az ATP-III, 2003-ban az európai orvosi társaságok közös (SCORE) ajánlását készítették el (2, 3). Ezen irányelvekben a nagy rizikójú betegek esetében a 2,5–2,6 mmol/l-es LDL-koleszterinszintet határozta meg célértéknek. Ezt követően a Heart Protection tanulmány, a

PROVE-IT TIMI, REVERSAL és még egyéb vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy az LDL-koleszterin 2,6 mmol/l-nél alacsonyabb szintre való csökkentése további klinikai haszonnal jár. Ezen új tanulmányok eredményeit is figyelembe véve módosították a korábbi ATP-III ajánlást és megalkották a nagyon magas rizikójú betegek kate-

góriáját, amelyben opcionálisan 1,8 mmol/l LDL-koleszterin célértéket jelöltek meg (4). Ezzel összhangban, 13 hazai társaság részvételével 2005. november 3-án a kardiovaszkuláris betegségek kezelésével és megelőzésével kapcsolatban összeült II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia résztvevői javaslatukban figyelembe véve a legújabb amerikai ajánlás a nagy kockázatú kategória mellett meghatároznak egy igen nagy kockázatú betegcsoportot, amelyben az 1,8 mmol/l LDL-koleszterin elérését ajánlják (5). Mindezek azt irányozzák elő, hogy egyre alacsonyabb összkoleszterin- és LDL-koleszterin-értékeket érjünk el betegeinken. Az 1. ábra azt mutatja be, hogy az alacsony összkoleszterin-értékek az élővilágban fiziológiásak (6). Ezek elérése érdekében a statinokat egyre nagyobb dózisban szükséges alkalmazni, de a dózis növelése fokozza a statinok nem kívánt mellékhatásait: a myopathiát, a gasztrointesztinális tüneteket, a rhabdomyolysist. Ezen mellékhatásoktól való félelem tükröződik a Magyarországon végzett felmérésekben is, hiszen a Reality-vizsgálatban csupán a betegek 21%-a érte el a célértéket, míg a CÉL programban csak 8%-a (7, 8).

A CÉLÉRTÉKEK NAGYOBB ARÁNYÚ ELÉRÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

A CÉL programban a laboreredmények ismeretében történt ellenőrző orvosi vizsgálat során csak a betegek 6%-ánál történt a kiindulási antilipémiás kezelés megváltoztatása. Ez semmi-

képpen nem fogadható el. Mit tehetünk? Az egyik lehetőség az, hogy eloszlassuk a gyakorló orvosok, a statinok nagyobb dózisban való alkalmazásával szembeni félelmét. A másik út, hogy keressük azokat a kombinációs lehetőségeket, amelyekben a statinok akár kis dózisban, más lipidcsökkentővel együtt történő alkalmazásával a betegek jelentős része eléri a terápiás célértéket. Ezen kombinációs lehetőségek közül azok a legkedvezőbbek, amelyekben a lipidekre gyakorolt hatás összeadódik, míg a nem kívánt mellékhatások tekintetében nem jön létre ez az összegződés. Ezt különösen olyan gyógyszer-kombinációknál tudjuk elérni, amelyek a lipidmetabolizmus különböző helyein hatnak.

A kombinációs terápia elsődleges összetevőjévé kell válnia a gasztrointesztinális traktusból a koleszterin felszívódását szelektíven gátló ezetimibnek (Ezetrol®).

KOMBINÁCIÓS KEZELÉS EZETIMIBBEL

Az ezetimib a koleszterin felszívódását gátló hatásának eredményeként a bélhámsejtekben csökken a kilomikronképződés. Ez a kilomikron a későbbiek során a lipoprotein-lipáz hatására trigliceridtartalmának jelentős részét elveszti és a kilomikron remnant a máj receptorán keresztül kerül felvételre. Amennyiben kevesebb kilomikron képződik, mivel csökken a bélhámsejtekben a koleszterinfelszívódás, kevesebb exogénkoleszterin kerül a keringésbe, ami azt eredményezi, hogy kevesebb

kilomikron remnantot vesznek fel a májsejtek.

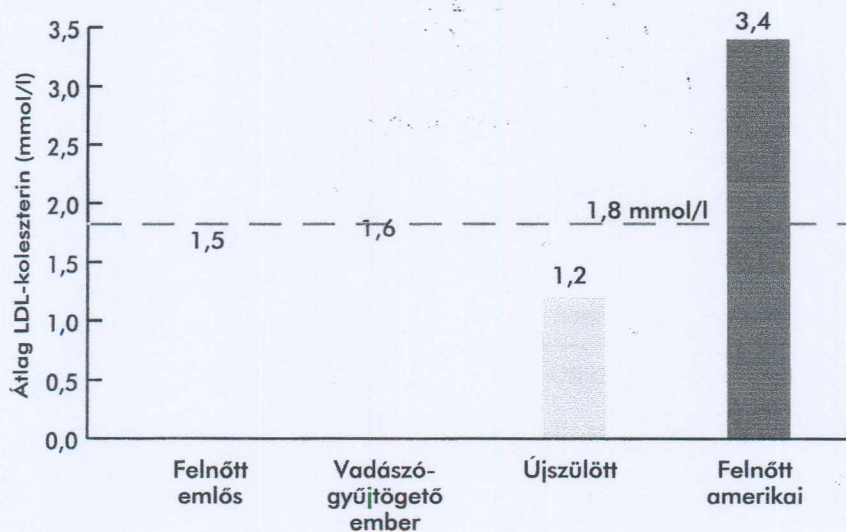
Így csökken a májsejtek koleszterintartalma, amelynek következményeként a szervezet az endogén képzés fokozásával próbálja biztosítani az egyensúlyt. A 2. ábra azt mutatja be, hogy nagyjából azonos mennyiséget képvisel a májban naponta szintetizálódó kb. 800 mg koleszterin és a bélből felszívódó kb. 700 mg (máj által az epével kiválasztott 1000 mg és a táplálékkal bevitt 300–700 mg, amelyből összesen mintegy 30–50% abszorbeálódik). A statinok az endogén koleszterinszintézis kulcsenzimét a hidroximetilglutaril-Co-enzim-A-reduktáz enzimet gátolva csökkentik az endogén szintézist. Az Ezetrol® a tápcsatornába kerülve a bélhámsejtekben a koleszterinfelszívódásban kiemelt szerepet játszó Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) protein gátlásával fejt ki hatását (9). A kétféle út egyidejű gátlásával (a koleszterinfelszívódást gátló ezetimib és az endogén koleszterinszintézist gátló statinok együttes alkalmazásával) optimális kombinációs választási lehetőség áll rendelkezésre (10).

AZ EZETIMIB LIPIDCSÖKKENTŐ HATÁSA

Hogyan valósulnak meg az előbb említett elméleti megfontolások a mindennapi gyakorlat során? Ehhez bemutatjuk az ezetimibbel végzett vizsgálatok fajtáit, amelyek 3 fő csoportba oszthatók (3. ábra).

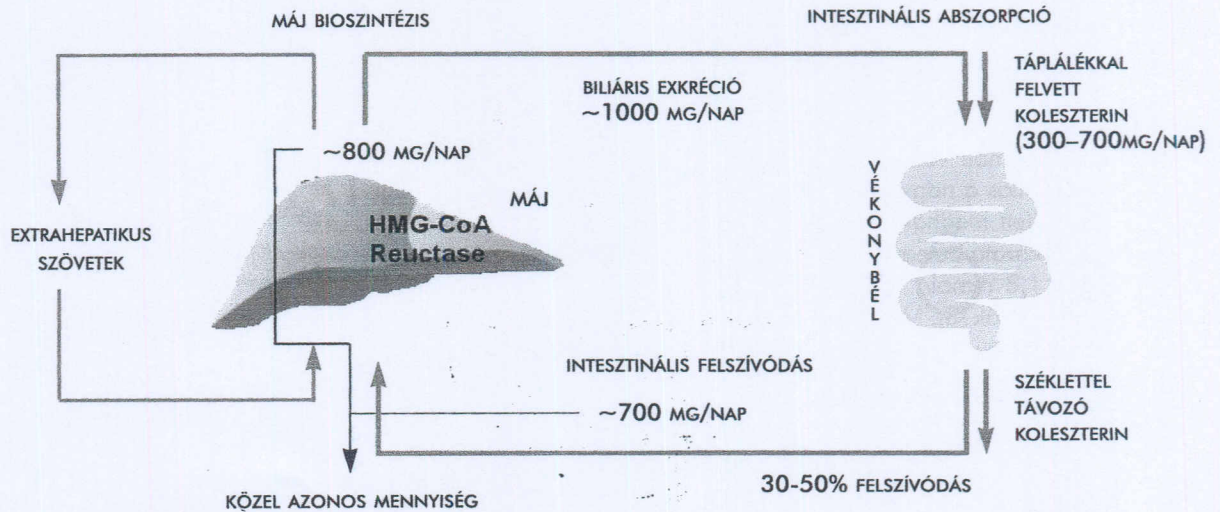
- Az I. csoportba sorolhatók a monoterápiás tanulmányok.
- A II. csoportot a statin és ezetimib kombinációs terápiával végzett study-k alkotják. Ez utóbbiról áll rendelkezésünkre a legtöbb tapasztalat (közel 5000 fő).
- A III. csoportba a 2005-ben közzétett ezetimib és fibrát kombinációval történt tanulmányok tartoznak (11). Az ezetimib és statin kombinációs vizsgálatokat (II. csoport) további két alcsoportra oszthatjuk aszerint, hogy
 - újonnan diagnosztizált kardiovaszkuláris betegek esetén egyszerre indult-e az ezetimib + statin és a statin + placebo ág (II/A alcsoport), vagy
 - már korábban statinnal kezelt, de a célértéket el nem ért betegeknek adtak ezetimibet vagy placebót (II/B alcsoport).

1. ÁBRA: AZ LDL-KOLESZTERINSZINT KÜLÖNBÖZŐ ÉLETMÓDOT FOLYTATÓ ÉLŐLÉNYEK KÖZÖTT



2. ÁBRA: A KOLESZTERIN KÉT FORRÁSA (AZ INTESZTINÁLIS FELSZÍVÓDÁS, KB. 700 MG/NAP, ÉS A HEPATIKUS SZINTÉZIS, KB. 800 MG/NAP) KÖZEL AZONOS MENNYISÉGET JELENT

LIPIDOLÓGIA



Talán ezen utóbbi csoportba tartozó vizsgálatok reprezentálják legjobban a magyar helyzetet, amikor is már folyamatban lévő statinterápia mellé javasljuk az ezetimib adását.

I. CSOPORT

Az I. csoportú vizsgálatokban tehát monoterápiában tanulmányozzák a szer hatását. Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy az ezetimib 18-21%-os LDL-koleszterinszint-csökkentő hatást, 2-4%-os HDL-emelő hatást és 4-5%-os trigliceridcsökkentő hatást fejt ki (12).

II. CSOPORT

II/A CSOPORT

A II/A csoport vizsgálati annak megfigyelésére irányultak, hogy a statin és az ezetimib együttes alkalmazása hogyan képes befolyásolni a lipidszinteket. A simvastatin 10-80 mg-ig terjedő dóziséval történő monoterápiához képest a simvastatin 10-80 mg-ig terjedő dózis mellé 10 mg ezetimib adása szignifikánsan csökkentette az LDL-koleszterin és triglicerid, valamint emelte a HDL-koleszterinszinteket. Ez a tanulmány arra is felhívta a figyelmet,

hogy a 10 mg simvastatinhoz adott 10 mg ezetimib olyan mértékű LDL-koleszterincsökkenést hoz létre, mint a maximális dózisu (80 mg) simvastatin monoterápia (13). Az ezetimib és atorvastatin alkalmazása hasonló eredményeket mutatott (14). A jelenleg legerőteljesebb LDL-koleszterincsökkentő hatással rendelkező rosuvastatin és az ezetimib együttes alkalmazása szintén jelentős mértékben fokozta az LDL-koleszterinszint-csökkentés mértékét: 10 mg rosuvastatin monoterápia 44,9%-os csökkentő hatása a 10 mg Ezetrol® hozzáadásával 61,4%-osra nőtt, 16,5%-os további csökkenést eredményezve ($p < 0,01$) (15). Ezek a tanulmányok igazolják, hogy a statin típusától függetlenül az ezetimib statinnal együtt történő alkalmazása további jelentős LDL-koleszterincsökkentő hatást fejt ki, és csaknem minden esetben elérhető a legalább 50%-os LDL-koleszterinszint-csökkenés. Ennek azért van jelentősége, mert a REVERSAL-vizsgálat alapján ismert, hogy az ateroszklerózis folyamatának megállítása vagy regresszió akkor várható, ha a betegek kiindulási LDL-koleszterinszintjét legalább megfelezzük (4. ábra) (16). A 4. ábra a REVERSAL-study eredményeit mutatja: az LDL-koleszterinszint 50%-ánál nagyobb csökkentése az ateroszklerózis progresszióját megállította. Érdekes módon az ezetimib és simvastatin együttes alkalmazása nemcsak az LDL-koleszterinszintet csökkentette jelentősen, hanem az ateroszklerózis egyik fontos markerét a CRP-szintet is (17).

3. ÁBRA: AZ EZETIMIBBEL TÖRTÉNT VIZSGÁLATOK FAJTÁI

I. EZETIMIB MONOTERÁPIÁVAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK

EZETIMIB
PLACEBO

II. EZETIMIB + STATIN KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁVAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK

A. EZETIMIB ÉS STATIN ÁG VALAMINT STATIN MONOTERÁPIÁS ÁG EGYSZERRE INDUL ÚJONNAN DIAGNOSZTIZÁLT BETEG ESETÉN

EZETIMIB + STATIN _____
STATIN + PLACEBO _____

B. EZETIMIB MÁR FOLYAMATBAN LÉVŐ STATINTERÁPIÁHOZ ADVA

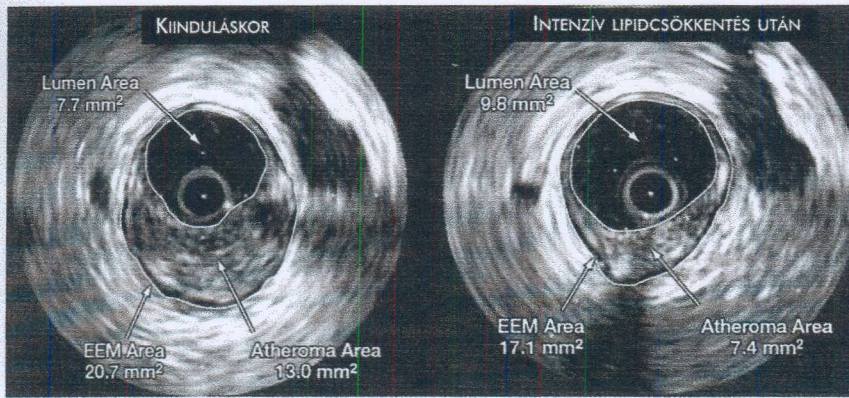
STATIN _____
+ EZETIMIB
STATIN _____
+ PLACEBO
MINIMUM 6 HÉT

III. EZETIMIB + FIBRÁT KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁVAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK

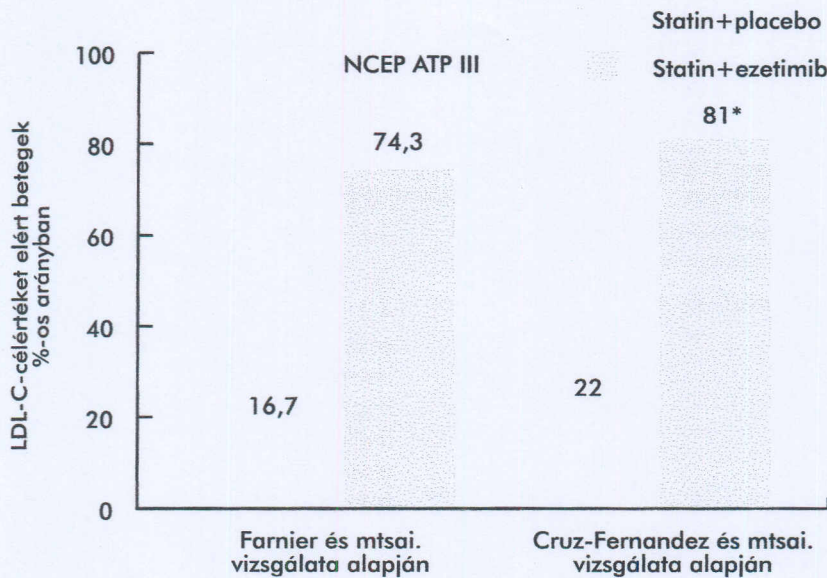
EZETIMIB + FIBRÁT _____
FIBRÁT + PLACEBO _____

L AZO-

4. ÁBRA: AZ ATHEROMA KERESZTMETSZETÉNEK VÁLTOZÁSA 18 HÓNAP ALATT. IVUS-FELVÉTEL A VIZSGÁLAT KEZDETÉN ÉS VÉGÉN. A 80 MG ATORVASTATINNAL INTENZÍV KEZELÉSBN RÉSZESÜLŐ BETEGEK KÖZEPES ATHEROMATÉRFOGAT-VÁLTOZÁSA -0,4%.

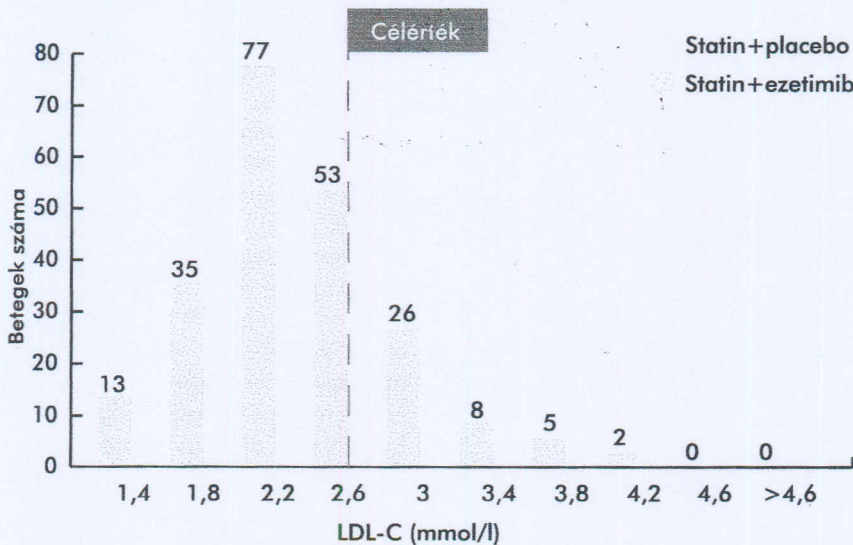


5. ÁBRA: AZ NCEP ATP-III CÉLÉRTÉKET ELÉRT BETEGEK ARÁNYA FOLYAMATBAN LÉVŐ STATIN MONOTERÁPIÁHOZ EZETIMIB ADÁSÁVAL



*p<0,001 vs. statin+placebo

6. ÁBRA: AZ LDL-KOLESZTERINSZINTEK MEGOSZLÁSA FOLYAMATBAN LÉVŐ STATINTERÁPIA ÉS EZETIMIB HOZZÁADÁSA ESETÉN CRUZ-FERNANDEZ ÉS MTSAI. VIZSGÁLATBAN



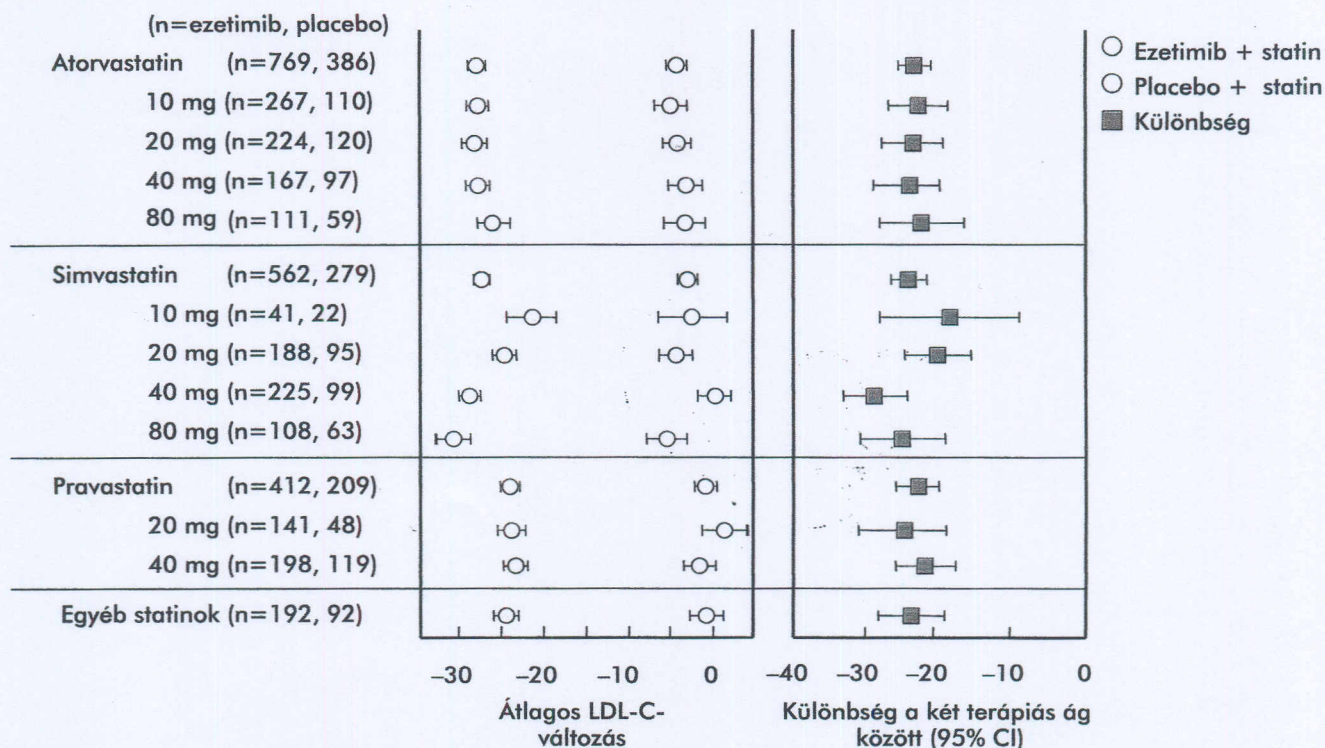
II/B CSOPORT

A már hosszabb ideje statinkezelésben részesülő betegek (II/B csoport) egy része a statin mellé ezetimibet, a másik része placebokezelést kapva Cruz-Fernandez vizsgálata alapján az atorvastatin és ezetimib együttes alkalmazásával 26,8%-kal, Farnier vizsgálata alapján a simvastatin plusz ezetimib 24,3%-kal nagyobb mértékű LDL-koleszterinszint-csökkenést hozott létre a statin plusz placebo-csoporthoz képest (18, 19). Ezzel párhuzamosan az első vizsgálatban a betegek 81%-a, míg a másodikban 74,3%-a elérte az LDL-koleszterin-célértékeket (5. ábra). Az ezetimib hozzáadása a már folyamatban lévő statinkezeléshez olyan irányban változtatta meg a koleszterinszinteket reprezentáló Gauss-görbét, hogy a betegek nagy részének értékei a kórosból a normális tartományba tevődtek át (6. ábra).

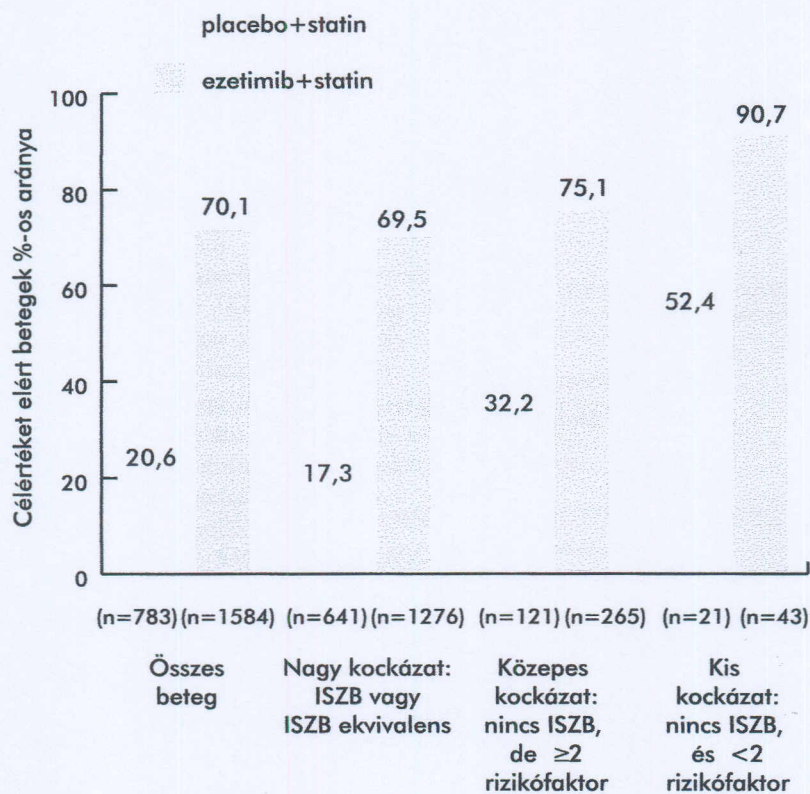
Brohet és mtsai. multicentrikus tanulmányában (amelyben magyarországi centrumok is részt vettek) a több mint félszáz simvastatin kezelésben részesülő terápiás célértéket el nem ért beteget két csoportra osztották. A betegek egyik része a simvastatin mellé placebo-t (225 fő), míg a másik része a simvastatin mellé 10 mg ezetimibet kapott (219 fő). A simvastatin és ezetimib kezelésben részesülő betegeknél további 27,1%-kal csökkent az LDL-koleszterinszint, és a korábban statin monoterápiával célértéket el nem ért betegek 80,4%-a elérte a célértéket (20). Az Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) tanulmányban mintegy 6000 egyén közül választották ki azt a 3300 beteget, akik 2/3-a ezetimib plusz statin, míg 1/3-a ezetimib plusz placebokezelésben részesül (21). A statint szedő betegek mintegy 40%-a atorvastatin, mintegy 27%-a simvastatin kezelésben és 22%-a pravastatin kezelésben részesült. A nagy rizikójú betegcsoportban 25,1%-kal, a közepes rizikójú betegcsoportban 23,8%-kal, míg a kis rizikójú csoportban 25,7%-kal csökkent az LDL-koleszterinszint az ezetimib hozzáadásától (7. ábra). Az is megfigyelhető volt, hogy a statin dózistól és típusától független volt a 20-30%-os LDL-koleszterinszint-redukció. A nagy kockázatú kategóriában a betegek 69,5%-a a 2,6 mmol/l, a közepes kockázatúban 75,1%-a a 3,4 mmol/l, míg az ala-

adott
-ko-
nt a
tatin
ator-
lmé-
erő-
ha-
: az
rtén
-ko-
10
9%-
rol®
őtt,
né-
ná-
től
yűtt
tős
ki,
5 a
nt-
sé-
án
ra-
zió
ási
e-
a
a:
tis
3-
z
7-
ik

7. ÁBRA: AZ LDL-KOLESZTERIN ÉRTÉKEK VÁLTOZÁSA A KÜLÖNBÖZŐ STATINOK KÜLÖNBÖZŐ DÓZISAI HATÁSÁRA EZETIMIB HOZZÁADÁSÁTÓL AZ EASE-VIZSGÁLATBAN



8. ÁBRA: AZ NCEP ATP-III CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE A KÜLÖNBÖZŐ KOCKÁZATI KATEGÓRIÁKBAN AZ EASE-VIZSGÁLATBAN



*p<0,001 vs. statin+placebo

csonyban a betegek 90,7%-a elérte a 4,1 mmol/l ajánlott LDL-koleszterin célértéket (8. ábra). A viszonylag nagy betegszám lehetőséget biztosított arra, hogy az ezetimib és statin adagolás mellékhatásait is megvizsgálják. Ez alapján sem a májenzim-emelkedésben, sem a kreatin-kináz emelkedésben nem találtak szignifikáns eltérést a placebohoz képest, ami arra utal, hogy az ezetimib különböző statinokkal történő kombinációja biztonságos.

KÖVETKEZTETÉSEK

Ezen eredményeket figyelembe véve azt javasolhatjuk, hogy ha bármely statin első dózisát követően a betegek nem érik el a célértéket, akkor az ezetimib hozzáadásával további 20-30%-os LDL-koleszterinszint-csökkentéssel jelentős hatékonyságnövelést fejthetünk ki.

Ez lehetővé teszi azt, hogy a statin alkalmazása mellett a kívánt hatást el nem ért betegek mintegy 70-90%-a elérje a célértéket. A statin és ezetimib együttes adásával a betegek jelentős részénél megfelelő lipidkontroll biztosítható, ami egy lehetőség a célérték elérésére, és ezen keresztül a betegek klinikai eseményeinek javítására.

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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: 1267–1278.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. 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: 1601–1610.
4. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
5. Pados Gy. A kardiovaszkuláris veszélyeztettség kockázati kategóriái. *Metabolizmus* 2006; (Suppl A): 20–23.
6. O'Keffe JH, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142–2146.
7. Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, et al. Célértékek elérése lipidsökkentő kezelés során — Magyarország 2004. *Orvosi Hetilap* 2005; 146: 147–152.
8. terápiai konszenzus megvalósításáról. *Metabolizmus* 2005; (Suppl B): 8–11.
9. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1021–1024.
10. Márk L, Paragh Gy. Az intestinális koleszterinforrás jelentősége. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2005; 10: 838–840.
11. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 897–905.
12. Bays HE, Ose L, Fraser N, et al. Ezetimibe Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004; 26: 1758–1773.
13. Davidson MH, McGarry T, Bettis R. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125–2134.
14. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia, a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409–2415.
15. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med*
16. Nissen SE, Tuzcu M, Schoenhagen P, et al. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
17. Sager PT, Capece R, Lipka L, et al. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179: 361–367.
18. Cruz-Fernandez JM, Bedarida GV, Adgey J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 619–627.
19. Farnier M, Volpe M, Massaad R. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 102: 327–332.
20. Brohet C, Banai S, Alings AM. LDL-C goal attainment with the addition of ezetimibe to ongoing simvastatin treatment in coronary heart disease patients with hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 571–578.
21. 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: 587–595.