

# Kombinační léčba k dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu

Richard Češka

## SOUHRN

Léčba hypertenze je považována za efektivní postup v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. K dosažení cílových hodnot se stále častěji používá kombinační léčba. Kombinaci dvou nebo více antihypertenziv užívá 70–80 % pacientů.

Léčba hyperlipoproteinemií a dyslipidemií (HLP a DLP) je díky pozitivním výsledkům dlouhé řady intervenčních studií považována rovněž za velmi účinný postup v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Je jednoznačně potvrzena hypotéza „čím níže tím lépe“ a nikdo nepochybuje o nezbytnosti dosahování cílových hodnot podle platných guidelines. Přesto je realita velmi odlišná a cílových hodnot lipidů nedosahuje stále ani polovina léčených osob, v nejrizikovější skupině nemocných je to dokonce pouze 20 % léčených!

Možným řešením této nepříznivé situace je použití kombinační léčby. Kombinací se daří dosahovat cílových hodnot u vysokého procenta nemocných, léčba je dobře tolerována a je bezpečná. Navíc kombinace často postihne všechny složky lipidového spektra.

Primárním cílem léčby HLP a DLP je LDL cholesterol. Ke snížení LDL cholesterolu budeme v současné době používat především kombinaci statin + ezetimib. Ani starší, osvědčené kombinace (statin + pryskyřice a staronově též statin + niacin) by však nemusely zůstat zcela zapomenuty. Kombinační léčba vedoucí ke snížení LDL cholesterolu je dostatečně podložena důkazy ze studií.

Kombinační léčba má stále řadu odpůrců, kteří uvádějí především nutnost zvyšování počtu tablet, které musí nemocný užívat, i pokles jeho adherence k léčbě. Proti těmto námitkám lze argumentovat, ale na druhé straně je třeba registrovat i snahu výrobců přinést do klinické praxe fixní kombinace hypolipidemik.

### Klíčová slova:

Apolipoprotein B  
Ezetimib  
LDL cholesterol  
Niacin  
Pryskyřice  
Statiny

## Úvod

Kombinační léčba HLP a DLP představuje moderní a perspektivní trend v léčbě poruch tukového metabolismu. V současné době je významně podceňována a je možno předpokládat její výrazný rozvoj v krátké době. Zejména srovnání s léčbou hypertenze (minimálně 70 % hypertoniků je léčeno kombinací dvou nebo více antihypertenziv) a nedosahování cílových hodnot LDL cholesterolu ani u nejrizikovějších nemocných nás opravňuje k názoru, že odhadované procento (cca 10–15 %) nemocných s HLP/DLP léčených dosud kombinací se v příštích letech významně navýší.

*Důvodů pro používání kombinační léčby je celá řada:*

- Prohloubení účinku monoterapie – dosažení cílových hodnot.
- Využití rozdílných mechanismů účinku, které se navzájem podporují.
- Komplexní ovlivnění všech složek lipidového spektra.
- Možnost použití nižších dávek
  - Bezpečnost
  - Lepší tolerance nemocnými

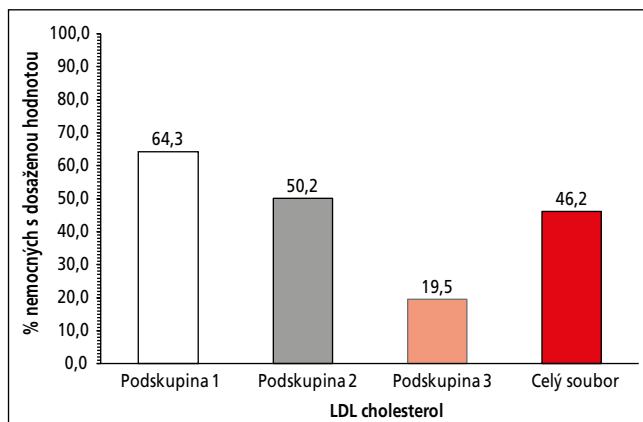
*Kombinační léčbu potom můžeme rozdělit následovně:*

- Kombinace pro maximální snížení LDL cholesterolu
  - Statin + ezetimib
  - Statin + pryskyřice???
- Kombinace pro léčbu smíšené HLP a DLP
  - Statin + fibrát
  - Statin + niacin

- Kombinace více hypolipidemik
  - Statin, pryskyřice, ezetimib, niacin, fibrát, omega-3 mastné kyseliny (o kombinaci rozhodujeme podle aktuálních hodnot lipidů a typu poruchy).
- Nové, vyvíjené léky (inhibitory PCSK-9, mipomersen, inhibitory CETP...)

Z ryze praktického hlediska uvedme, že ke snížení LDL cholesterolu používáme nejčastěji kombinaci statinu a ezetimibu, u nemocných se smíšenou HLP je pak obvyklá kombinace statin + fibrát (především u nemocných s vyššími koncentracemi triglyceridů [TG]) nebo kombinace statin + niacin (u nemocných se sníženým HDL cholesterolem). Spíše pro úplnost uvedme, že lze použít i trojkombinace hypolipidemik a že v současné době je vyvíjena celá řada velmi slibných molekul hypolipidemik pro kombinační léčbu. Předložené sdělení je věnováno především terapii zaměřené na ovlivnění primárního cíle léčby, tedy LDL cholesterolu.

V oblasti farmakoterapie HLP a DLP dochází v posledních letech k významným změnám. Z hlediska každodenní klinické praxe je asi nejvýznamnější pokles cen hypolipidemik na našem trhu, s tím související výrazně vyšší dostupnost, ukončení některých restrikcí preskripce s důsledkem masového nárůstu léčených nemocných. Je to velmi pozitivní trend, v současné době je léčeno hypolipidemiky 8–10 % populace, což odpovídá vyspělým zemím. Bohužel situaci ve vyspělých zemích odpovídá i dosahování, resp. nedosahování cílových hodnot, především LDL cholesterolu. To dokumentují i výsledky průzkumu STEP nedávno pu-



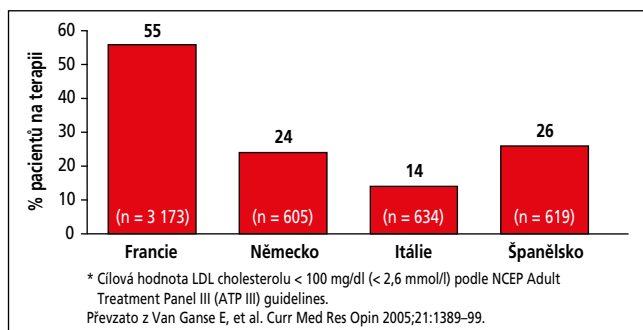
Obr. 1 – Primární sledovaný ukazatel v průřezu STEP dle *Cor et Vasa*: podíl nemocných (v %) v celém souboru a v jednotlivých podskupinách podle kardiovaskulárního rizika, kteří dosáhli při minimálně roční léčbě statinem cílovou hodnotu LDL cholesterolu (cílové hodnoty: v podskupině 1 < 3,0 mmol/l; v podskupině 2 < 2,5 mmol/l; v podskupině 3 < 2,0 mmol/l).

blikovaného v *Cor et Vasa* [1]. Výsledky dokumentuje také obr. 1. Pouze polovina nemocných léčených statiny v ČR dosáhla cílových hodnot LDL cholesterolu. To, že nejrizikovější nemocní dosáhli cílových hodnot pouze v necelých 20 %, není výrazem terapeutického nihilismu u pacientů v sekundární prevenci KVO, ale reflektuje to nejprísnejší cílové hodnoty LDL cholesterolu, tedy 2,0 mmol/l.

Je zajímavé, že americká studie L-TAP nedosáhla o nic lepších výsledků (resp. pacienti v nejvyšším riziku, kteří by měli dosahovat nejnižších hodnot, dosahovali cílové hodnoty pouze v 18 %). Také výsledky studie REALITY, dokumentované i obr. 2, prokazují, že dosahování cílových hodnot je spíše přáním než skutečností. Pouze 40 % nemocných ve vyspělých zemích západní a severní Evropy dosáhlo cílové hodnoty LDL cholesterolu.

Co je v posledních letech vedoucím tématem terapie HLP/DLP? Hlavní témata můžeme shrnout do následujících bodů:

- Potvrzení hypotézy „Čím níže, tím lépe“ (myšleno: LDL cholesterol).
- Stanovení nových cílových hodnot (např. pro LDL cholesterol u nejrizikovějších nemocných < 2 mmol/l).
- V rozporu s tím přetrvávající situace s nedosažováním cílových hodnot podle platných doporučení.
- Zavedení nové skupiny hypolipidemik, především blokátorů vstřebávání cholesterolu (ale i renesance niacinu) do klinické praxe.



Obr. 2 – Studie REALITY – dosažení cílové hodnoty LDL cholesterolu (40 % celkem)

- Vývoj nových molekul, které se budou pravděpodobně využívat v nejbližších letech právě v kombinaci se zavedenými hypolipidemiky.

Celá řada studií především v posledních letech (ale nezapomínejme, že ke stejným závěrům dospěly již velmi dávno např. cholestyraminová studie z roku 1984 nebo Post-CABG trial) prokázala platnost hypotézy: „čím více se podaří snížit koncentraci LDL cholesterolu, tím větší je redukce kardiovaskulárního rizika, dokumentovaná poklesem morbidit i mortality“ [2–4]. V rozporu s tímto obecně akceptovaným faktem pak rovněž přibývá evidence o tom, jak nízké procento nemocných dosahuje v každodenní praxi cílových hodnot. Je otázkou, nakolik se podílí na tomto „nedosažování“ podávání nedostatečné dávky statinu. Průměrná dávka statinu (jakéhokoliv) v ČR je 20 mg [1].

Nechci na tomto místě diskutovat důvody podávání nižší dávky statinu, než je potřebné, nicméně jednou z cest ke zvýšení procenta nemocných, kteří cíle dosáhnou, je jistě širší využití kombinační léčby.

Dovolím si stručně shrnout některé výhody kombinační léčby.

1. Aditivní účinek dvou či tří hypolipidemik, která působí různým mechanismem.
2. Různá hypolipidemika působí na rozdílné parametry lipidového a lipoproteinového spektra, účinnost kombinace je komplexnější.
3. Cílových hodnot dosáhneme nižšími dávkami léků podaných v kombinaci než monoterapií, léčba je bezpečnější.
4. Ze stejného důvodu je kombinační léčba nemocnými lépe tolerována.
5. Některá hypolipidemika ovlivní negativně některý z parametrů lipidového metabolismu (např. pryskyřice zvyšují TG). Tento účinek pak další součást kombinace může eliminovat.

Samozřejmě, že kombinační léčba přináší i nevýhody. O možnosti výskytu specifických komplikací (např. myopatie po kombinaci statinu + fibrát) se hovořilo možná více, než by bylo potřeba.

Kombinační léčbu probereme v následujícím textu především z hlediska indikace. Samozřejmě, že při výběru hypolipidemika vždy vycházíme ze základních vlastností použitých léků, resp. lékových skupin. Základním stavebním kamenem většiny kombinací budou v současnosti statiny. Využíváme především jejich mohutného účinku na snížení LDL a celkového cholesterolu. U fibrátů je v kombinaci cenný především jejich vliv na TG a HDL cholesterol. HDL cholesterol z dosud dostupných léků ovlivňuje nejvíce niacin. Ezetimib a pryskyřice snižují především celkový a LDL cholesterol.

## LDL cholesterol jako primární cíl (kombinační) léčby

V kombinacích ke snížení LDL cholesterolu budeme využívat především statiny, ezetimib a pryskyřice. Klasickou kombinací je léčba statinu a pryskyřicí. Podání pryskyřice vede v důsledku zásahu do enterohepatálního cyklu žlučových kyselin k depleci cholesterolu v hepatocytu, na což buňka reaguje jednak zvýšením počtu LDL receptorů, jednak zvýšením vlastní nitrobuňkové syntézy. Zablokujeme-li

vlastní syntézu cholesterolu statinem, je nutné, aby buňka získala co nejvíce exogenního cholesterolu, proto dále zvyšuje počet LDL receptorů, a zvyšuje tak clearance LDL částic z plazmy. Problémem léčby pryskyřicí je vždy špatná tolerance, navíc i potenciální porucha vstřebávání dalších léků a vitaminů rozpustných v tucích. Při léčbě pryskyřicí je třeba vždy respektovat interval mezi podáním sekvestrantu žlučových kyselin a dalších látek. Méně nežádoucích účinků a lepší snášenlivost pacienty je popisována u nejnovější pryskyřice, colesevelamu, který však u nás dosud dostupný není. Není však účinnější než starší pryskyřice.

V poslední době se o colesevelamu hovořilo především v souvislosti s výsledky některých studií, že tento (cholesterol snižující a triglyceridy spíše zvyšující?) lék zabraňuje rozvoji diabetes mellitus 2. typu.

V každém případě je pravdou, že s ohledem na relativně omezenou účinnost a především velmi špatnou toleranci se pryskyřice využívají v současné době při dostupnosti novějších léků jen velmi omezeně.

## Ezetimib

Výrazně účinnější kombinací je kombinační léčba statinem a ezetimibem. Mechanismem účinku ezetimibu je zabránění vstřebávání cholesterolu enterocytem, tím pádem snížení nabídky cholesterolu játrům s následnou up-regulací LDL receptorů a zvýšeným vychytáváním LDL částic z plazmy. Ale pozor! Snížení absorpce cholesterolu ve střevě povede ke zvýšené jaterní syntéze cholesterolu! Tomuto nežádoucímu účinku můžeme zabránit bloádou jaterní syntézy statinem. Tento kombinovaný postup nazýváme **duální inhibicí**.

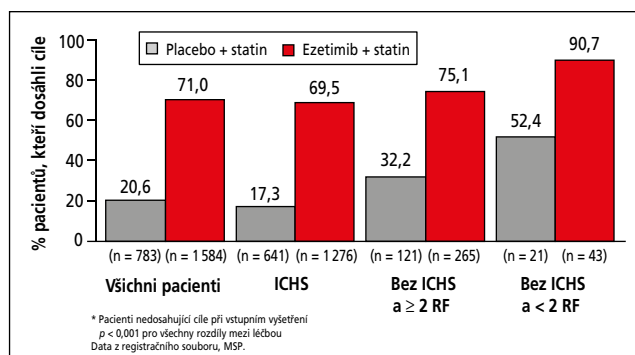
**Ezetimib** je tedy potentní, vysoce selektivní inhibitor absorpce cholesterolu, který se poměrně běžně používá i u nás. Fixní kombinace ezetimibu se simvastatinem je také běžně dostupná i v ČR pod názvem Inegy.

Klinické zkušenosti s ezetimibem jsou pochopitelně dosud poměrně omezené, nicméně jsou již dostačující k reálnému hodnocení. Ezetimib sám v monoterapii nedosahuje účinnosti statinů, pokles LDL cholesterolu není vyšší než 15–20 %. Proto je jeho použití prakticky výlučně spojováno s kombinací se statiny. Podle do současnosti publikovaných studií je účinek ezetimibu aditivní k léčbě základní dávkou statinu. Byla ověřována účinnost tohoto blokátoru vstřebávání cholesterolu v kombinaci se všemi statiny dostupnými v klinické praxi [3–6]. Pokles LDL cholesterolu dosahuje aditivních zhruba 20–23 % ke snížení dosažené monoterapií statinem v obvyklé startovací dávce.

Nejde samozřejmě o přímé srovnání třeba s výše uvedenými výsledky průzkumu STEP nebo studie REALITY (viz výše), ale obr. 3 ukazuje, že výrazně více nemocných, kteří užívají kombinační léčbu, dosahuje cílové hodnoty LDL cholesterolu ve srovnání s pacienty na monoterapii statinem.

Ezetimib lze navíc kombinovat i s fibráty (i když tuto indikaci nepovažujeme za rozhodující), tato kombinační léčba vede k poklesu triglyceridů a vzestupu HDL cholesterolu. Zajímavý může být (především, resp. pouze u nemocných, kteří netolerují statiny, i pokles LDL cholesterolu po této kombinaci).

Důležitý může být tento výsledek zejména u nemocných, kteří užívají (jistě jich není mimo specializovaná cen-



Obr. 3 – Procento pacientů\*, kteří dosáhli cílových hodnot LDL cholesterolu podle NCEP ATP III.

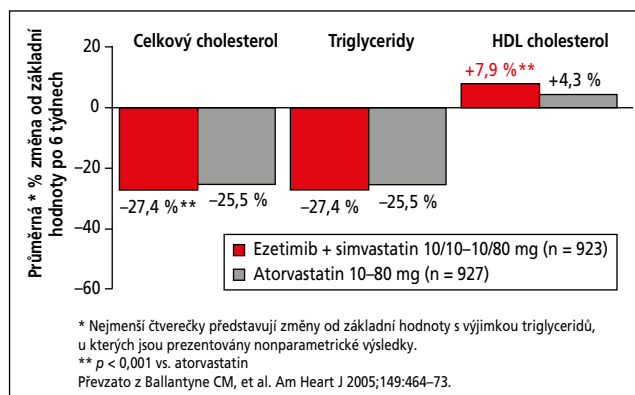
tra mnoho) trojkombinací hypolipidemik – statin, fibrát a ezetimib.

Není příliš mnoho studií, které by srovnávaly terapii porovnávající statin a fixní kombinaci simvastatin + ezetimib. Studie VYVA srovnala fixní kombinaci ezetimibu se simvastatinem s atorvastatinem a prokázala vysokou účinnost této kombinace (obr. 4).

Až dosud bylo pojednáváno o kombinační léčbě statin + ezetimib především z „lipidového“ hlediska, jak ale vypadá tato kombinace ve světle „evidence-based medicine“? Evidence přichází především ze studie SHARP (navíc u dosud velmi obtížně ovlivnitelné a přitom velmi rizikové skupiny nemocných s nefropatiemi) [7].

Důkazy o prospěšnosti kombinační léčby přináší SHARP hned dvojí (nebo možná i trojí).

1. Studie SHARP je první studií, která prokazuje, že léčba nemocných s renálními onemocněními (která sice považujeme i s ohledem na jejich DLP za riziková – pro léčbu však zatím důkazy nebyly) hypolipidemikem má vliv i na kardiovaskulární prognózu.
2. Studie SHARP je první velkou studií, která prokazuje pozitivní účinky kombinační léčby simvastatin + ezetimib na kardiovaskulární onemocnění. I když bylo možno pozitivní výsledky vyvozovat již z některých předchozích studií (např. studie SEAS – snížení KV příhod o 22 % – šlo však o sekundární cílový ukazatel). V tomto směru je však třeba zdůraznit, že všichni čekají také na výsledky rozsáhlého projektu IMPROVE IT, který bude mít ve srovnání se studií SHARP význam především ve velikosti, ale i v tom, že studuje „obvyklou“ populaci.



Obr. 4 – Studie VYVA – vliv kombinace ezetimib + simvastatin vs. atorvastatin na TG, celkový a HDL cholesterol.



3. Studie SHARP přinesla další pozitivní výsledky z hlediska bezpečnosti kombinace simvastatin + ezetimib, její dobré tolerance nemocnými.

Studie SHARP srovnávala účinky léčby kombinací simvastatin + ezetimib s placebem u nemocných s nefropatií. Bylo randomizováno 9 438 pacientů s chronickým onemocněním ledvin, bez infarktu myokardu či revaskularizace v anamnéze. Již standardem „Oxfordské skupiny“ je zařazování pacientů, kteří nebyli podle svého lékaře indikováni k terapii.

Průměrný věk zařazených pacientů byl 61 let, 63 % byli muži, průměrný vstupní krevní tlak byl 139/79 mm Hg, průměrný BMI byl 27, 13 % pacientů byli kuřáci, diabetiků bylo 23 %. Asi jedna třetina zařazených pacientů byla již v době randomizace dialyzována, 80 % pacientů mělo alespoň mikroalbuminurii.

Primárním cílovým ukazatelem byly velké kardiovaskulární příhody, zahrnující smrt z koronárních příčin, infarkt myokardu, jakoukoli revaskularizaci a ischemickou (nehemoragickou) cévní mozkovou příhodu. Sekundárními sledovanými parametry byly velké kardiovaskulární příhody (srdeční smrt, infarkt myokardu, jakákoli cévní mozková příhoda a jakákoli revaskularizace) a jednotlivé komponenty primárního sledovaného parametru. Pacienti byli sledováni alespoň pět let.

Po roce léčby klesl LDL cholesterol u pacientů léčených kombinací simvastatin/ezetimib o 43 mg/dl (cca 1,1 mmol/l), 2,5 roku od začátku studie byl rozdíl v koncentraci sérového cholesterolu mezi aktivní a placebovou větví 32 mg/dl (0,8 mmol/l). Po celou dobu studie užívalo studiovou me-

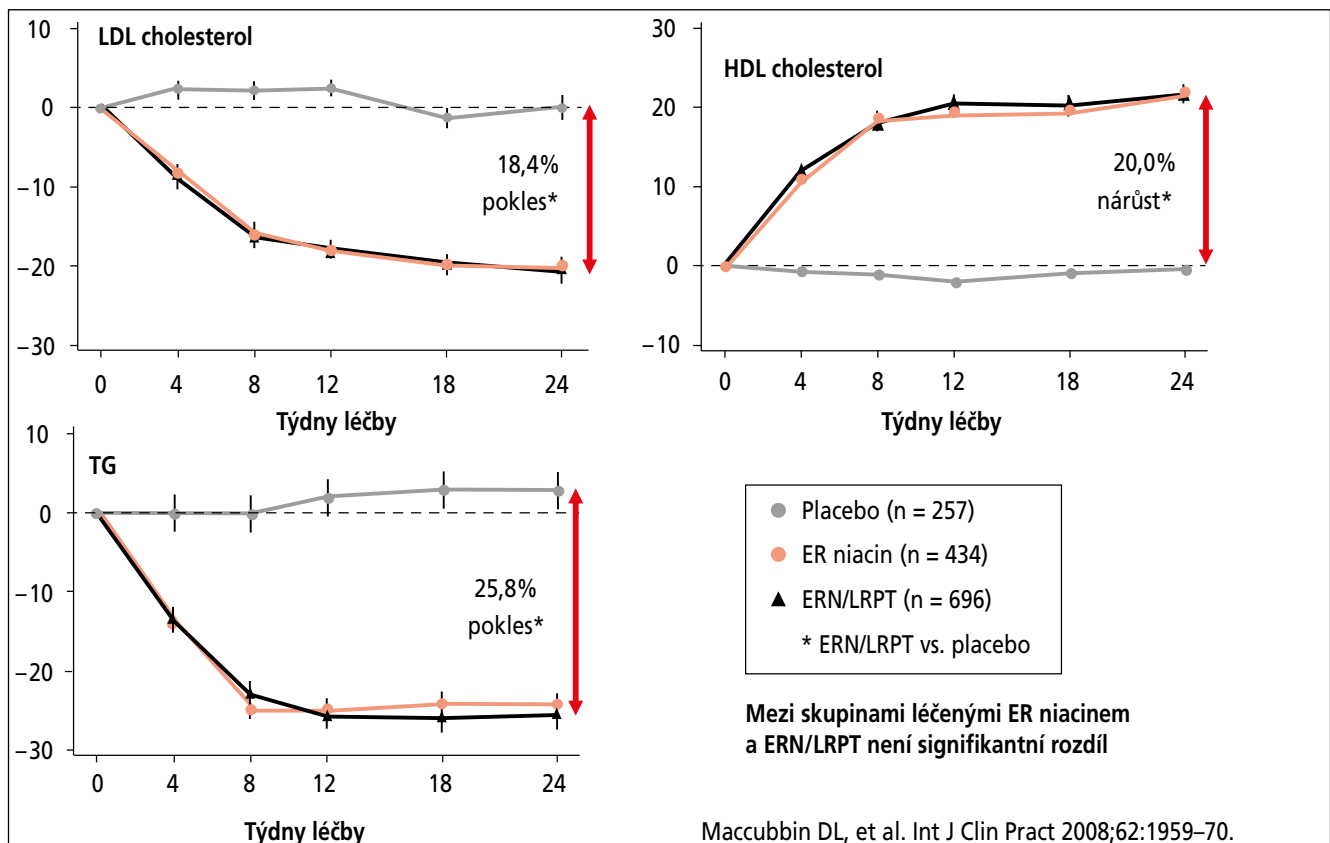
dikaci pouze asi 66 % nemocných. Léčba kombinací simvastatin/ezetimib snížila primární cílový ukazatel o 16,5 % ( $p = 0,022$ ). Výskyt nádorových onemocnění byl stejný ve větví léčené simvastatinem/ezetimibem a placebem. Léčba byla velmi bezpečná, ve výskytu nežádoucích účinků nebyl rozdíl mezi aktivní a placebovou větví. Léčba byla tedy velmi dobře tolerována, v léčené větví nebyl zřejmý nárůst ani myopatie, ani jaterních či biliárních onemocnění, ani nádorů, ani nekardiovaskulární mortality.

Z hlediska ischemických příhod přinesla pro kombinaci simvastatin + ezetimib pozitivní výsledky i studie SEAS, která prokázala snížení výskytu ICHS po této léčbě o téměř 20 % [8].

### Niacin, niacin + laropirant (v kombinaci se statiny)

Kyselina nikotinová (niacin) je uváděna na jednom z čelních míst prakticky ve všech doporučeních pro terapii hyperlipoproteinemií. Budeme jí věnovat možná trochu více pozornosti především proto, že máme v současnosti k dispozici jako nejnovější hypolipidemikum na trhu fixní kombinaci niacinu s laropirantem.

Léčba kyselinou nikotinovou však nevede pouze k poklesu koncentrací lipoproteinů bohatých na apolipoprotein B, jako jsou lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL) a LDL. Jejím dalším významným účinkem je zvýšení koncentrace HDL cholesterolu. Rovněž mechanismus vzestupu HDL cholesterolu není vysvětlen, předpokládá se, že je průvodním sekundárním jevem doprovázejícím snížení VLDL.



Obr. 5 – Lipidové účinky niacinu.

| Morbidita/mortalita | Ateroskleróza                  |
|---------------------|--------------------------------|
| ■ Stockholm study   | ■ CLAS                         |
| ■ CDP               | ■ CLAS II                      |
| ■ CDP follow-up     | ■ US-SCOR                      |
|                     | ■ FATS/FATS-TRx10              |
|                     | ■ SCRIIP                       |
|                     | ■ HARP                         |
|                     | ■ HATS                         |
|                     | ■ AFREGS                       |
|                     | ■ ARBITER 2, 3, 6              |
|                     | ■ Metaanalýza „Imaging trials“ |

Obr. 6 – Intervenční studie věnované niacinu (70. léta 20. století–2010).

Omezením podávání kyseliny nikotinové byl četný výskyt nežádoucích účinků, komplikujících léčbu. Šlo především o flush. Ten omezuje laropiprant. Laropiprant je látka, která je z hlediska lipidů zcela neutrální. Blokuje však tzv. receptor pro flush. Kombinace niacinu s laropiprantem tak zajišťuje výrazné omezení nežádoucích účinků, které dosud limitovaly široké využití niacinu v klinické praxi.

Pokud jde o účinek niacinu, je velice obtížné shrnout výsledky stovek studií, jejichž autoři sledovali rozdílné soubory nemocných a především podávali velice odlišné dávky niacinu (1 g, a dokonce i > 10 g denně).

Velmi zjednodušeně lze uvést, že niacin zvyšuje HDL cholesterol o 20–30 % velmi konzistentně ve všech studiích. Neměli bychom zapomínat na to, že niacin ovlivňuje nejen HDL cholesterol, ale významně snižuje TG (o 20–30 %) i LDL cholesterol (cca o 20 %). Účinky niacinu na lipidy shrnuje tzv. „Pravidlo 20 %“ – niacin snižuje LDL cholesterol, triglyceridy a zvyšuje HDL cholesterol v průměru o 20 % (obr. 5).

Výsledky z intervenčních studií pro niacin jsou pozitivní, ale vesměs staršího data [9–11] a shrnuje je obr. 6.

Je ovšem třeba uvést, že pro podporu niacinu očekáváme především data z velké intervenční studie, která právě probíhá, HPS2-THRIVE.

## Novinky v kombinační léčbě

Z připravovaných a nově vyvíjených léků pro kombinační léčbu je třeba zmínit následující skupiny:

### Inhibitory CETP

Pokračuje nadále vývoj inhibitorů CETP (cholesterol ester transfer proteinu), kterými jsou především anacetrapib a evacetrapib. I když asi nelze nezmínit „katastrofu“ torcetrapibu, prvního léku z této skupiny inhibitorů (zastavení vývoje s ohledem na hypertenzi a vyšší mortalitu), je třeba uvést, že další výsledky jsou již podstatně příznivější. Vývoj dalšího inhibitoru CETP, dalcetrapibu, byl pro malý klinický účinek zastaven.

Na podzim 2010 byly prezentovány velmi pozitivní výsledky týkající se bezpečnosti a účinnosti anacetrapibu [12].

### Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9)

PCSK9 je enzymem, který zásadním způsobem ovlivňuje cholesterolémii. Navíc byla prokázána souvislost s mutacemi PCSK9 a dlouhověkostí – v souvislosti s absencí

kardiovaskulárních onemocnění. Ve vývoji je v současné době několik inhibitorů PCSK9, výsledky dosud publikovaných preklinických prací jsou pozitivní. Nevýhodou je nutnost parenterálního podávání.

### Apolipoprotein B antisense

Zcela odlišnou metodou ode všech postupů, které využívají výše zmíněné skupiny léků, je inhibice produkce apolipoproteinu B-100. Jde zde o přímé působení na RNA zodpovědnou za syntézu tohoto majoritního apolipoproteinu LDL. Prvním lékem ve fázi klinických studií je mipomersen, výsledky jsou velmi povzbudivé. Jistou nevýhodou je nutnost parenterálního podávání.

## Závěr

Kombinační léčba HLP a DLP představuje moderní trend v terapii poruch tukového metabolismu. Uplatňují se v ní jak klasické, tak i ty nejnovější léky (ezetimib, niacin + laropiprant) včetně léků, které jsou v současné době v posledních fázích vývoje (inhibitory CETP, inhibitory PCSK9, mipomersen). Léčba je účinná a potenciální rizika jsou pravděpodobně významně nižší než užitek, který může přinést.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 12217-5.*

*Prof. MUDr. Richard Češka, CSc.,  
Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika,  
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,  
e-mail: rcesk@lf1.cuni.cz*

## Literatura

- [1] Hradec J, Bultas J, Kmínek A, et al. Jak se léčí statiny v České republice? Výsledky průzkumu STEP. *Cor Vasa* 2011;53:527–34.
- [2] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.
- [3] Ballantyne M, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005;149:464–73.
- [4] Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;93:1487–94.
- [5] Kastelein J. What future for combination therapies? *Int J Clin Pract Suppl* 2003;(134):45–50.
- [6] Stone N. Combination therapy: its rationale and the role of ezetimibe. *Eur Heart J Suppl* 2002;4:J19–J22.
- [7] SHARP Collaborative Group. 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;160:785–94.
- [8] Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al., for the SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–56.
- [9] Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360–81.
- [10] Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–55.
- [11] Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–98.
- [12] Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010;363:2406–15.