

# Zmniejszanie stężenia cholesterolu LDL: jak mała powinna być wartość docelowa i czy leczenie hipolipemizujące jest bezpieczne?

Jennifer G. Robinson, MD, MPH

## Adres do korespondencji:

Jennifer G. Robinson, MD, MPH  
Lipid Research Clinic, 200 Hawkins Drive SE 226 GH,  
Iowa City, IA 52242, Stany Zjednoczone  
e-mail: jennifer-g-robinson@uiowa.edu

Current Cardiology Reports 2008; 10: 481-487

Osiągnięcie restrykcyjnych celów leczenia w zakresie stężenia cholesterolu LDL wymaga u większości osób podawania statyn w dużych dawkach lub stosowania leczenia skojarzonego obejmującego statynę. Wydaje się, że dołączenie ezetimibu lub leku wiążącego kwasy żółciowe nie zwiększa ryzyka miopatii. Połączenie kwasu nikotynowego lub fenofibratu ze statynami w umiarkowanych dawkach jest prawdopodobnie bezpieczne, natomiast bezpieczeństwo łączenia tych leków z dużymi dawkami statyn wymaga jeszcze ustalenia. Rozważając zastosowanie statyny w dużej dawce lub leczenie skojarzone obejmujące statynę w celu zwiększenia korzyści uzyskiwanych u chorych, należy zwracać uwagę na te elementy charakterystyki klinicznej, które pozwalają przewidywać toksyczny wpływ statyn na mięśnie i wątrobę.

## Wprowadzenie

Uzyskano wiele zgodnych dowodów, które potwierdzają, że zmniejszanie stężenia cholesterolu we frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) prowadzi do proporcjonalnej redukcji ryzyka choroby wieńcowej i udaru mózgu. Statyny zmniejszają ryzyko choroby wieńcowej o 23%, a ryzyko udaru mózgu u 17% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 38 mg/dl [1••]. Podobną zależność między spadkiem stężenia LDL-C a redukcją ryzyka choroby wieńcowej obserwuje się w przypadku innych sposobów leczenia hipolipemizującego, które zmniejszają stężenie LDL-C, takich jak dieta, stosowanie leków wiążących kwasy żółciowe oraz chirurgiczne ominięcie jelita krętego (ileal bypass) [2•].

Mimo iż w niemal wszystkich podgrupach pacjentów zmniejszenie stężenia LDL-C wiąże się z podobnym względnym zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, bezwzględne zmniejszenie ryzyka może znacznie się różnić w zależności od początkowego ryzyka. Na tej podstawie sformułowano wytyczne, w których zalecono intensyfikację leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C w zależności od ryzyka pacjenta. W uaktualnionych zaleceniach National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) z 2004 roku zaproponowano alternatywne docelowe stężenie LDL-C wynoszące poniżej 70 mg/dl u osób z grupą największego ryzyka, w tym u pacjentów z jawną klinicznie chorobą układu sercowo-naczyniowego i dodatkowymi wskaźnikami dużego ryzyka: cukrzycą, wieloma czynnikami ry-

zyka sercowo-naczyniowego, wieloma czynnikami ryzyka zespołu metabolicznego bądź nasilonymi lub źle kontrolowanymi czynnikami ryzyka, a zwłaszcza kontynuowanie palenia tytoniu [3]. Z kolei stężenie LDL-C wynoszące mniej niż 100 mg/dl zaproponowano jako alternatywny cel leczenia u osób z grupy umiarkowanie dużego ryzyka w prewencji pierwotnej, tj. z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka oraz obliczonym 10-letnim ryzykiem incydentu wieńcowego wynoszącym 10-20%. W wytycznych dotyczących prewencji wtórnej opracowanych przez American Heart Association i American College of Cardiology rozszerzono zalecenia NCEP ATP III i zalecono docelowe stężenie LDL-C poniżej 70 mg/dl jako zasadne u wszystkich pacjentów z chorobą wieńcową [4•].

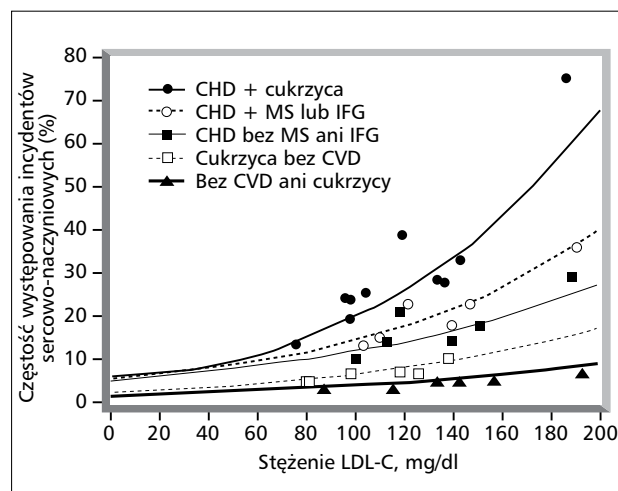
## Dobór do intensywnego leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C

Kwestia, czy dążyć do osiągnięcia opcjonalnych, bardziej restrykcyjnych celów leczenia w zakresie stężenia cholesterolu, zależy od kilku czynników: wielkości korzyści z takiego leczenia, bezpieczeństwa, kosztów oraz preferencji pacjenta. Jak stwierdzono w uaktualnionych zaleceniach NCEP ATP III i przedstawiono na rycinie, największym bezwzględny ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu około 5 lat charakteryzują się pacjenci z chorobą wieńcową i cukrzycą. Aby uniknąć jednego incydentu w ciągu 5 lat, trzeba zmniejszyć stężenie LDL-C ze 100 do 70 mg/dl u 15 takich pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka [5••]. Wśród osób z chorobą wieńcową i zespołem metabolicznym lub nieprawidłową tolerancją glukozy liczba pacjentów, których trzeba leczyć, aby uniknąć jednego incydentu (number needed to treat, NNT) wynosi 25, a u pacjentów z chorobą wieńcową bez żadnej z tych dodatkowych cech – około 35. Bez wątpienia nie ma uzasadnienia dla wyboru tych bardziej restrykcyjnych celów w zakresie stężenia cholesterolu u pacjentów bez jawnej klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego (NNT około 60) lub bez cukrzycy (NNT około 100). Koncepcja krzywej ryzyka przedstawiona na rycinie jest również przydatna, kiedy rozważa się alternatywne strategie leczenia, które mogą spowodować przesunięcie całej krzywej w dół. Na przykład bardziej intensywne leczenie hipotensyjne zmniejsza bezwzględne ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego o mniej więcej 25% [6]. Natomiast zmniejszenie stężenia LDL-C ze 100 mg/dl do około 70 mg/dl, czyli o 30%, może wymagać dołączenia dwóch dodatkowych leków do terapii statyną w maksymalnej dawce, a mimo to dodatkowo zmniejszyć ryzyko tylko o 15% (lub mniej) ze względu na logarytmiczno-liniową zależność między stężeniem cholesterolu LDL a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Trwające próby kliniczne, w których ocenia się połączenie kwasu nikotynowego lub fenofibratu ze statyną, powinny wyjaśnić, czy zwiększenie stężenia cholesterolu we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) lub zmniejszenie stężenia triglicerydów wywiera wpływ addytywny w stosunku do zmniejszenia stężenia LDL-C i powoduje przesunięcie krzywej ryzyka w dół.

## Strategie intensywnego zmniejszania stężenia LDL-C

U większości pacjentów osiągnięcie restrykcyjnych docelowych stężeń LDL-C będzie wymagało nie tylko zastosowania statyny w dużej dawce, która może zmniejszyć stężenie LDL-C o nie więcej niż 60%, ale również wprowadzenia intensywnych zmian stylu życia i/lub zastosowania jednego lub więcej dodatkowych leków. W badaniu TNT u ponad połowy pacjentów otrzymujących 10 mg atorwastatyny stężenie LDL-C było większe niż 100 mg/dl, a u ponad połowy pacjentów otrzymujących 80 mg atorwastatyny większe niż 77 mg/dl [7]. Uwzględniając informacje zawarte w ulotkach leków, tylko nieliczne leki zmniejszają stężenie LDL-C o co najmniej 50%: atorwastatyna w dawkach 40-80 mg/24 h, rosuwastatyna w dawkach 20-40 mg/24 h oraz simwastatyna w dawce 20-80 mg/24 h w połączeniu z ezetimibem w dawce 10 mg/24 h [8-10]. Możliwość dodatkowego zmniejszenia stężenia LDL-C o mniej więcej 15% obejmują czterokrotne zwiększenie dawki statyny, dołączenie kwasu nikotynowego w dawce 2 g, zastosowanie leku wiążącego kwasy żółciowe lub dołączenie ezetimibu w dawce 10 mg (tabela) [11-15]. Fibraty wywierają zmienny wpływ na stężenie LDL-C i mogą je zwiększać u pacjentów ze zwiększonym stężeniem triglicerydów [16-18]. U pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu we frakcjach innych niż HDL, leki wiążące kwasy żółciowe są pod tym względem mniej skuteczne, ponieważ powodują zwiększenie stężenia cholesterolu we frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości.

Wśród tych możliwości leczenia dołączanego do statyn najlepszym wyborem pod względem tolerancji i sku-



**RYCINA**

Koncepcja krzywej ryzyka. Logarytmiczno-liniowa zależność między stężeniem cholesterolu LDL a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, stwierdzona w analizach podgrup w próbach klinicznych, w których oceniano chorobowość i umieralność w czasie leczenia statynami. CHD – choroba wieńcowa; CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego; IFG – nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo; MS – zespół metaboliczny. (Źródło: Robinson i Stone [5••], przedrukowane za zgodą.)

Lek	Zmiany w porównaniu z początkiem leczenia, %			
	LDL-C	Cholesterol inny niż HDL	Triglicerydy	HDL-C
Podwojenie dawki statyny	-6	-6	od -2 do -12	od -2 do +2
Ezetimib, 10 mg	-15	-12	-9	NS
Kwas nikotynowy, 2 g	od -8 do -14	od -15 do -30*	-24	od +18 do +21
Leki wiążące kwasy żółciowe†	-12	od -5 do +8	od 0 do +23	od +1 do +7
Fenofibrat, 145 mg	od -6 do +4	od -3 do -18*	od -15 do -20	+13
Gemfibrozil, 600 mg 2 × dziennie	+7	+2	-18	0

\* Oszacowane poprzez odjęcie średniego stężenia HDL-C od średniego całkowitego stężenia cholesterolu.

† W tym kolestipol, 2 miarki/łyżeczki (6 g); cholestyramina, 2 miarki/łyżeczki (8 g); oraz kolesewelam, 6 tabletek (3,75 g).

HDL-C – cholesterol we frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C – cholesterol we frakcji lipoprotein o małej gęstości; NS – wpływ nieistotny.

teczności jest niewątpliwie ezetimib. Ostatnio przedstawiono jednak wyniki badania ENHANCE, które podały w wątpliwość to, czy dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C przez ezetimib będzie prowadziło do zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniu ENHANCE dołączenie ezetimibu do statyny w dużej dawce nie wpływało istotnie na grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT) w tętnicy szyjnej w czasie 2-letniej obserwacji u 720 pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną [19•]. Badanie ENHANCE różniło się pod dwoma ważnymi względami od wcześniejszego badania ASAP, w którym wykazano regresję IMT w tętnicy szyjnej pod wpływem 80 mg atorwastatyny w porównaniu z 40 mg simwastatyny u osób z hipercholesterolemią rodzinną [20]. Pacjenci włączani do badania ASAP musieli mieć na początku obserwacji IMT w tętnicy szyjnej większą niż 0,7 mm, a tylko niewielu z nich otrzymywało wcześniej intensywne leczenie obniżające stężenie LDL-C. Jak można było oczekiwać po badaniu ASAP, 80% pacjentów uczestniczących w badaniu ENHANCE było wcześniej leczonych statyną, najczęściej w dużej dawce, a często również ezetimibem. Wykazano, że długoterminowe leczenie statyną stabilizuje blaszki miażdżycowe poprzez zmniejszanie w nich zawartości lipidów bez zmiany objętości blaszek [21]. Na podstawie badania ENHANCE można wyciągnąć co najmniej dwa ważne wnioski. Po pierwsze, badanie ENHANCE wykazało skuteczność leczenia hipolipemizującego. U pacjentów włączonych do tego badania (średni wiek 46 lat) IMT w tętnicy szyjnej na początku obserwacji była zbliżona do wartości stwierdzanych u przeciętnego nieleczzonego 32-letniego mężczyzny ze stężeniem LDL-C wynoszącym 134 mg/dl [22]. Po drugie, zmniejszenie stężenia LDL-C o dodatkowe 17% w ciągu 2 lat u osób ze stabilnymi blaszkami miażdżycowymi miało niewielki wpływ na IMT w tętnicy szyjnej. Wyniki uzyskane w badaniu ENHANCE są podobne do wyników w badaniu ASAP po kolejnych 2 latach obserwacji [23]. U tych 20% pacjentów uczestniczących w badaniu ENHANCE, którzy nie byli wcześniej leczeni

statyną, uzyskano dane wskazujące na zmniejszenie progresji IMT w tętnicy szyjnej w grupie otrzymującej ezetimib.

Wydaje się, że mechanizmy, za których pośrednictwem ezetimib zmniejsza stężenie LDL-C i ryzyko sercowo-naczyniowe, nie różnią się od mechanizmów działania statyn. Mimo iż ezetimib działa w ścianie jelita, ograniczając wchłanianie cholesterolu poprzez hamowanie receptora podobnego do białka Niemann-Picka C1 (NPC1), lek ten powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C w taki samym stopniu jak statyny i leki wiążące kwasy żółciowe. Wszystkie trzy klasy leków zmniejszają stężenie cholesterolu w komórkach wątrobowych i powodują wzrost ekspresji receptora LDL, dzięki czemu zwiększa się eliminacja LDL-C z osocza [12]. Niektórzy badacze wysuwali przypuszczenie, że plejotropowe działania statyn, tj. niezależne od wpływu na stężenie LDL-C, mogą odgrywać ważną rolę w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu ENHANCE ezetimib dołączony do simwastatyny w dawce 80 mg także spowodował zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego, co dostarczyło dowodów, że statyny nie są unikatowe pod względem działań plejotropowych. Co więcej, dane z prób klinicznych z oceną chorobowości i umieralności wskazują, że nie tylko statyny, ale również leki wiążące kwasy żółciowe, dieta oraz chirurgiczne ominięcie jelita krętego charakteryzują się podobną zależnością między procentowym zmniejszeniem stężenia LDL-C i częstością występowania incydentów wieńcowych w stosunku 1:1 [2•]. Hamowanie receptora NPC1 ogranicza nie tylko wchłanianie cholesterolu, ale również zmniejsza o 40-50% wchłanianie steroli roślinnych [12]. Uważa się to za zasadniczo korzystne działanie ezetimibu, ponieważ u homozygot z sitosterolemią rozwija się przedwczesna miażdżycza. Sitosterolemia jest chorobą dziedziczną w sposób recesywny, wywołaną mutacją genów białek przenośnikowych ABCG5 lub ABCG8, które transportują zwrotnie sterole do jelita. Inne poboczne działania ezetimibu są mniej prawdopodobne ze względu na minimalne systemowe wchłanianie się leku [12].

Biorąc pod uwagę te wszystkie dowody, wydaje się, iż nadal zasadne jest stosowanie ezetimibu w celu dalszego zmniejszenia stężenia LDL-C i cholesterolu innego niż HDL u pacjentów, którzy nie osiągają tych celów leczenia pomimo zastosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i wprowadzenia zmian stylu życia. Poza kwestiami dotyczącymi skuteczności zmniejszania stężenia LDL-C i cholesterolu innego niż HDL, bezpieczeństwa tego leczenia oraz jego kosztów nie ma danych, które przemawiałyby za wyborem określonych leków. Badanie ENHANCE należy uznać za badanie obarczone błędami metodologicznymi, które raczej nie podważa dobrze ustalonej zależności między stężeniem LDL-C a chorobami układu sercowo-naczyniowego. Ponadto właściwie nie ma danych, które wskazywałyby na to, że dołączenie leków wiążących kwasy żółciowe, fibratów lub kwasu nikotynowego do leczenia statyną dodatkowo zmniejsza częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z leczeniem wyłącznie statyną. Podawanie leków wiążących kwasy żółciowe i kwasu nikotynowego może wiązać się z występowaniem istotnych działań niepożądanych, które ograniczają możliwości stosowania tych leków. Obecnie trwają badania nad połączeniem kwasu nikotynowego z laropiprantem, który zmniejsza zaczerwienienie skóry zależne od prostaglandyny D<sub>2</sub>. Mimo iż w niektórych badaniach monoterapia gemfibrozilem powodowała większe zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego niż leczenie fenofibratem [24•], jednoczesne stosowanie statyn i gemfibrozylu znacznie zwiększa ryzyko poważnych powikłań mięśniowych. Wydaje się, że fenofibrat jest pod tym względem bezpieczniejszy, a ponadto może nieco bardziej skutecznie zmniejszać stężenie LDL-C niż gemfibrozil (tabela).

## Inne cele leczenia poza stężeniem LDL-C

W zaleceniach NCEP ATP III uznano stężenie cholesterolu innego niż HDL za drugi docelowy parametr lipidowy po stężeniu LDL-C u pacjentów ze stężeniem triglicerydów zwiększonym do 150-500 mg/dl. Stężenie cholesterolu innego niż HDL, które oblicza się, odejmując stężenie HDL-C od całkowitego stężenia cholesterolu, odzwierciedla stężenie krążących aterogennych lipidów, w tym LDL, lipoprotein o bardzo małej gęstości oraz lipoprotein o pośredniej gęstości. Docelowe stężenie cholesterolu innego niż HDL jest o 30 mg/dl większe od docelowego stężenia LDL-C. W niedawnej łącznej analizie danych z badań TNT i IDEAL stwierdzono, że stężenie cholesterolu innego niż HDL w czasie leczenia statyną było lepszym wskaźnikiem predykcyjnym ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C, w tym również u pacjentów otrzymujących atorwastatynę w dawce 80 mg [25••]. Mimo iż strategie leczenia w odniesieniu do stężenia LDL-C i cholesterolu innego niż HDL są podobne, optymalna strategia postępowania po maksymalizacji leczenia statyną musi jeszcze zostać określona.

Trwające próby kliniczne, w tym badanie AIM-HIGH, umożliwią ustalenie, czy dołączenie kwasu nikotynowego

do simwastatyny spowoduje dodatkową redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od stopnia zmniejszenia stężenia LDL-C u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego [26]. Do badania HPS-2 THRIVE włączonych zostanie 20 000 pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, którzy będą losowo przypisywani do intensywnego zmniejszania stężenia LDL-C za pomocą simwastatyny lub simwastatyny w połączeniu z preparatem kwasu nikotynowego i laropirantu. Celem badania ACCORD, które ma zostać wkrótce zakończone, jest ocena, czy dołączanie fenofibratu do leczenia simwastatyną spowoduje dalsze zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu IMPROVE-IT porównuje się wpływ ezetimibu w połączeniu z simwastatyną w dawce 40 mg oraz leczenie wyłącznie simwastatyną w dawce 40 mg na występowanie sercowo-naczyniowych punktów końcowych u około 18 000 osób z ostrymi zespołami wieńcowymi. Pierwotnie planowano włączenie do tej próby klinicznej 10 000 pacjentów, którzy mieli być obserwowani przez 2,5 roku, ale ostatnio przedłużono obserwację do 2012 roku ze względu na małą częstość występowania incydentów. Potrzeba przedłużenia badania IMPROVE-IT nie była nieoczekiwana. Jak omówiono wyżej w części dotyczącej krzywej ryzyka, logarytmiczno-liniowa zależność między stężeniem LDL-C a występowaniem incydentów wieńcowych spłaszcza się wyraźnie przy stężeniach LDL-C poniżej 70 mg/dl. Ponadto poprawa w zakresie metod prewencji wtórnej wywarła istotny wpływ na częstość występowania incydentów wieńcowych w ciągu ostatnich 5 lat [27]. Badanie SEAS jest niedawno zakończoną, 4-letnią próbą kliniczną kontrolowaną placebo, którą przeprowadzono w grupie 1800 pacjentów ze stenozą aortalną. W 4-letnim badaniu SHARP porównuje się ezetimib w połączeniu z simwastatyną w dawce 20 mg oraz leczenie wyłącznie simwastatyną w dawce 20 mg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

U pacjentów ze stężeniem triglicerydów przekraczającym 500 mg/dl głównym celem postępowania jest zapobieganie zapaleniu trzustki. Kiedy stężenie triglicerydów zostanie zmniejszone poniżej 500 mg/dl, można podjąć działania służące prewencji incydentów sercowo-naczyniowych poprzez zmniejszenie stężenia LDL-C i cholesterolu innego niż HDL [28]. Mimo iż duże stężenie triglicerydów i małe stężenie HDL-C są wskaźnikami zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, swoiste cele leczenia nie zostały określone ze względu na brak dowodów, iż zmiana stężenia tych parametrów lipidowych poprzez farmakoterapię zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe. Rozwiązaniem może być opracowanie metody zwiększającej stężenie HDL-C. Badania nad torcetrapibem zostały przerwane ze względu na zwiększenie liczby zgonów w dużej próbie klinicznej z oceną chorobowości i umieralności, które nastąpiło pomimo że leczenie torcetrapibem dołączanym do atorwastatyny spowodowało zwiększenie stężenia HDL-C o 72% i zmniejszenie stężenia LDL-C o 25% w porównaniu z leczeniem wyłącznie atorwastatyną [29]. Analizując możliwe przyczyny tych wyników, wskazywano na dodatkowe działanie leku na układ renina-angiotensyna i spowodowany tym wzrost

ciśnienia tętniczego, ale nie można też wykluczyć niekorzystnych następstw samego hamowania aktywności białka przenośnikowego estrów cholesterolu.

## Stosowanie trzech lub więcej leków

W przybliżeniu połowa osób z grupy bardzo dużego ryzyka będzie wymagać zastosowania trzeciego (lub nawet czwartego) leku w celu uzyskania dodatkowego zmniejszenia stężenia LDL-C o 17% koniecznego do osiągnięcia alternatywnego stężenia docelowego 70 mg/dl [30••]. Dostępnych jest niewiele danych na temat bezpieczeństwa potrójnego leczenia hipolipemizującego, a w dostępnych badaniach stosowano jedynie umiarkowane dawki statyn. Wydaje się, że dołączenie leku wiążącego kwasy żółciowe lub fibratu do leczenia skojarzonego statyną i ezetimibem nie powoduje addytywnego działania zmniejszającego stężenie LDL-C i cholesterolu innego niż HDL, a działanie kwasu nikotynowego w dawce 2 g jest osłabione [31,32]. Natomiast wpływ na stężenie HDL-C i triglicerydów jest addytywny, podobnie jak działania niepożądane. Jedyną inną możliwością zmniejszenia stężenia LDL-C u pacjentów z chorobą wieńcową o więcej niż 65% jest afereza LDL [33], chociaż większość ubezpieczycieli w Stanach Zjednoczonych ogranicza obecnie refundację tego leczenia do pacjentów, u których stężenie LDL-C przekracza 200 mg/dl pomimo maksymalnego tolerowanego leczenia.

## Bezpieczeństwo statyn

Częstość występowania istotnego toksycznego wpływu na układ mięśniowo-szkieletowy i wątrobę w czasie monoterapii umiarkowanymi i dużymi dawkami statyn jest bardzo mała [30••]. W metaanalizie obejmującej ponad 70 000 pacjentów w 18 kontrolowanych placebo próbach klinicznych z zakresu prewencji pierwotnej i wtórnej liczba pacjentów, których trzeba było leczyć, aby u jednego chorego wystąpiło dane działanie niepożądane (number needed to harm, NNH), wyniosła 197 dla wszystkich zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania statyn, natomiast NNT dla incydentów sercowo-naczyniowych wyniosła 27 [34•]. Poważne incydenty, takie jak wzrost aktywności kinazy kreatynowej przekraczający 10-krotnie górną granicę normy, były rzadkie (NNH 3400), a rabdomioliza występowała niezwykle rzadko (NNH 7428). W tej analizie stwierdzono również, że stosowanie fluwastatyny, która jest najmniej skuteczną statyną, wiązało się z najmniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, a stosowanie najskuteczniejszej statyny, atorwastatyny, wiązało się z największą częstością ich występowania. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego w czasie leczenia simwastatyną, prawastatyną, lowastatyną i rosuwastatyną było podobne. W analizie uwzględniającej stosowaną dawkę statyny stwierdzono również, że częstość występowania toksycznego działania na mięśnie w długoterminowych próbach klinicznych z użyciem statyn wy-

nosiła mniej niż 0,2% w całym zakresie dawkowania atorwastatyny, prawastatyny i lowastatyny [30••]. Nieco większą częstość występowania toksycznego działania na mięśnie, wynoszącą 0,5%, obserwowano w czasie stosowania simwastatyny w dawce 80 mg [31]. Uzyskano natomiast dowody zależności między dawką a odpowiedzią dla utrzymującego się wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych przekraczającego trzykrotnie górną granicę normy, chociaż częstość występowania takich incydentów w czasie leczenia atorwastatyną lub simwastatyną w dawce 80 mg była dość mała (poniżej 1,4%). Nadzór prowadzony po wprowadzeniu leków na rynek nie dostarczył danych, które wskazywałyby na poważną hepatotoksyczność statyn [35].

Na razie nie przedstawiono wyników długoterminowych prób klinicznych z zastosowaniem rosuwastatyny. Stosowanie rosuwastatyny u ponad 10 000 pacjentów w czasie programu badań rozwojowych tego leku wiązało się z bardzo małą częstością występowania miopatii i zaburzeń czynności wątroby ( $\leq 0,1\%$  w czasie stosowania dawek do 40 mg) [36]. Nie odnotowano żadnych przypadków zapalenia ani niewydolności wątroby. Białkomocznym występował z taką samą częstością jak w czasie stosowania innych statyn w większych dawkach, a czynność nerek w rzeczywistości uległa poprawie [37•]. U osób pochodzących z Azji farmakokinetyka rosuwastatyny może być zmieniona, co prowadzi do większych stężeń tego leku we krwi. Początkowo należy więc stosować dawkę 5 mg, ostrożnie zwiększając ją w razie potrzeby do maksymalnie 20 mg na dobę.

Należy zdecydowanie podkreślić, że pacjenci z największym prawdopodobieństwem wystąpienia toksycznego działania statyn byli wyłączeni z prób klinicznych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanej w próbach klinicznych nie należy więc uogólniać na nieselekcionowaną populację pacjentów. Monoterapia statynami w dużych dawkach i leczenie skojarzone powinny być prowadzone bardzo ostrożnie u pacjentów, których charakterystyka kliniczna obejmuje cechy zwiększonego ryzyka toksycznego działania statyn, takie jak podeszły wiek, mała masa ciała, upośledzenie czynności nerek i wątroby lub liczne choroby współistniejące. Należy unikać stosowania statyn lub zmniejszać ich dawkę, jeżeli filtracja kłębuszkowa (GFR) jest mniejsza niż 30 ml/min [30••]. Natomiast u właściwie dobranych pacjentów (tj. o charakterystyce zbliżonej do chorych, którzy uczestniczyli w próbach klinicznych) można oczekiwać podobnego marginesu bezpieczeństwa dużych dawek statyn jak w publikowanych badaniach.

Lekami, które najczęściej nasilają toksyczne działanie statyn, są preparaty wpływające na ich metabolizm z udziałem cytochromu P450 (CYP) lub poprzez glukuronizację [30••]. Lowastatyna, simwastatyna i atorwastatyna są metabolizowane przez izoformę CYP 3A4, fluwastatyna jest metabolizowana przez izoformę CYP 2C9, natomiast prawastatyna i rosuwastatyna nie są istotnie metabolizowane przez szlak CYP. Najczęściej donoszono o zwiększaniu ryzyka miopatii i rabdomiolizy przez następujące inhibitory CYP 3A4: erytromycynę, klarytro-

mycynę, leki przeciwgrzybicze (ketokonazol i itrakonazol), inhibitory proteazy (indinawir, nelfinawir, ritonawir i sakwinawir), a także nefazodon. Leki przeciwdepresyjne fluoksetyna, fluwoksamina i sertralina również są inhibitorami CYP 3A4 i mogłyby nasilać toksyczne działanie statyn. Diltiazem, werapamil i amiodaron są słabymi inhibitorami CYP 3A4 i donoszono o zwiększaniu przez nie ryzyka miopatii w czasie leczenia simwastatyną. Gemfibrozil hamuje glukuronizację i w ten sposób zwiększa stężenie wszystkich statyn w surowicy. Fenofibrat jest słabszym inhibitorem glukuronizacji i nie powoduje istotnego zwiększenia stężenia simwastatyny, prawastatyny lub rosuwastatyny we krwi.

## Bezpieczeństwo leczenia skojarzonego

### EZETIMIB

W analizie 17 krótkoterminowych badań jednoczesne podawanie ezetimibu i simwastatyny wiązało się z podobną częstością przerywania leczenia jak w przypadku monoterapii simwastatyną [38]. Nie stwierdzono też różnicy częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony mięśni wśród 4558 pacjentów otrzymujących ezetimib i simwastatynę a 2563 pacjentami otrzymującymi wyłącznie simwastatynę przez 12-48 tygodni. Wzrost aktywności kinazy kreatynowej przekraczający ponad 10-krotnie górną granicę normy i połączony z objawami mięśniowymi był bardzo rzadkim zjawiskiem ( $\leq 0,1\%$ ) w czasie obu sposobów leczenia. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych przekraczający co najmniej trzykrotnie górną granicę normy stwierdzony podczas dwóch lub więcej kolejnych okazji u pacjentów leczonych ezetimibem i simwastatyną był podobnie częsty jak w czasie stosowania dużej dawki atorwastatyny (1,4%), natomiast częstość jego występowania u pacjentów otrzymujących wyłącznie simwastatynę wyniosła 0,4% [39].

### KWAS NIKOTYNOWY

Mimo iż kwas nikotynowy w dawkach od 1,0 do 1,5 g wpływa korzystnie na stężenie HDL-C i stosunek całkowitego stężenia cholesterolu do stężenia HDL-C, zmniejszenie stężenia LDL-C w przypadku łączenia kwasu nikotynowego ze statynami wymaga stosowania jeszcze większych dawek. Wykazano, że kwas nikotynowy w dawce 2 g dołączony do simwastatyny w dawce 20 mg powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 14%, a stężenia cholesterolu innego niż HDL o 22% [40]. Niekorzystny profil działań niepożądanych ogranicza możliwości szerszego wykorzystywania kwasu nikotynowego, chociaż skórne działania niepożądane można nieco ograniczyć poprzez stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu. Dawka kwasu nikotynowego podawana w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu nie powinna przekraczać 2 g/24 h, ponieważ w przeszłości opisywano hepatotoksyczność o piorunującym przebiegu podczas stosowania większych dawek starszych preparatów o długotrwałym uwalnianiu [41•]. Baza danych

z prób klinicznych na temat bezpieczeństwa łączenia kwasu nikotynowego ze statynami jest ograniczona: nie ma prawie żadnych danych odnoszących się do łączenia kwasu nikotynowego z dużymi dawkami statyn. Trwające duże próby kliniczne umożliwią lepszą ocenę bezpieczeństwa takiego leczenia w długoterminowej obserwacji, ale dotychczas nie pojawiły się żadne doniesienia wskazujące na zwiększenie częstości występowania działań toksycznych ze strony mięśni lub wątroby. W oficjalnych informacjach o atorwastatinie, simwastatinie i rosuwastatinie zaleca się uważne rozważenie korzyści, które można by uzyskać poprzez dalsze zmiany parametrów lipidowych, oraz potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem skojarzonym, zwłaszcza w przypadku stosowania kwasu nikotynowego w dawce dobowej wynoszącej 1 g lub więcej [8,9,42].

### LEKI WIĄŻĄCE KWASY ŻÓŁCIOWE

Lek wiążący kwasy żółciowe, kolesewelam, podawany w dawce 2,3-3,8 g zmniejsza stężenie LDL-C o dodatkowe 8-16%, kiedy dołącza się go do statyny stosowanej w monoterapii [15]. Nie ma podobnych danych na temat skuteczności łączenia ze statynami kolestipolu i cholestyraminy, które są dostępne w postaci preparatów generycznych, ale dawka dwóch miarek (łyżeczek) dziennie jest równie skuteczna jak sześć tabletek kolesewelamu [43]. Kolesewelam charakteryzuje się dużą swoistością wiązania kwasów żółciowych i wywołuje mniej działań niepożądanych niż starsze leki wiążące kwasy żółciowe [44••]. Mimo iż w czasie stosowania kolesewelamu zaparcie zdarza się rzadziej, opisywano nawet przypadki niedrożności jelita. Kolesewelam minimalnie zaburza wchłanianie innych leków, ale należy go podawać na co najmniej 4 godziny przed lekami charakteryzującymi się wąskim marginesem terapeutycznym. Leki wiążące kwasy żółciowe nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego i w związku z tym nie wywierają wpływu na mięśnie lub wątrobę. Leki z tej grupy powinny być stosowane ostrożnie, jeżeli stężenie triglicerydów we krwi przekracza 300 mg/dl, ponieważ mogą one znacznie nasilać hipertriglicerydemię.

### FIBRATY

Fibraty zasadniczo nie należą do leków skutecznie wpływających na LDL i nie powinny być rozważane jako dodatkowe leczenie w celu bardziej agresywnego zmniejszenia stężenia LDL-C. Dołączenie fibratu można ostrożnie rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu innego niż HDL w czasie leczenia statyną. Fibraty uważa się zasadniczo za leki pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką hipertriglicydemią ( $> 500$  mg/dl), chociaż alternatywnym sposobem leczenia może być też podawanie olejów rybnych zawierających kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 w dawce 3,5 g dziennie, zwłaszcza u pacjentów wymagających leczenia statyną [28]. Łączenie z fibratami jest źródłem największych obaw o bezpieczeństwo leczenia statynami. W bazie danych na temat zdarzeń niepożądanych prowadzonej przez amerykańską Food and Drug Administration 38%

wszystkich przypadków rabdomiolizy w czasie leczenia statyną wystąpiło u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie statyną i fibratem [45]. Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem gemfibrozilu wydaje się około 15 razy większe niż w przypadku stosowania fenofibratu w połączeniu ze statynami, z wyjątkiem ceriwestatyny [30••]. Gemfibrozil hamuje glukuronizację, która jest szlakiem metabolicznym drugiego przejścia dla wszystkich statyn. Skutkiem tego jest zwiększenie pola pod krzywą stężenia statyn we krwi o 50-300%, co w znacznym stopniu tłumaczy zwiększoną skłonność do wywołania miopatii podczas stosowania tego połączenia leków. Należy w związku z tym unikać podawania gemfibrozilu, kiedy konieczne jest stosowanie statyny w umiarkowanej lub dużej dawce. Fenofibrat nie wpływa na glukuronizację statyn ani nie hamuje aktywności izoformy CYP 2C8 i może być bezpieczniejszym wyborem. Nie odnotowano żadnego przypadku miopatii wśród około 2000 osób z cukrzycą z grupy małego ryzyka otrzymujących fenofibrat razem ze statyną w badaniu FIELD [46]. Badanie ACCORD ułatwi określenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku skojarzonego leczenia fenofibratem i simwastatyną. Niestety, dostępnych jest niewiele danych na temat łączenia fenofibratu z największymi dawkami statyn i takie leczenie powinno być stosowane jedynie z największą ostrożnością, po wcześniejszym wykazaniu bezpieczeństwa i skuteczności połączenia z mniejszą dawką statyny.

Gemfibrozil i fenofibrat są w istotnym stopniu wydalane przez nerki. Dawki fibratów należy modyfikować u pacjentów z GFR zmniejszoną do 15-90 ml/min, natomiast u pacjentów z GFR poniżej 15 ml/min należy unikać stosowania tych leków [47]. Alternatywnym rozwiązaniem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i stężeniem triglicerydów we krwi przekraczającym 500 mg/dl są oleje rybne zawierające kwasy tłuszczowe z grupy omega-3. Jeżeli u pacjenta otrzymującego fibrat nastąpi wzrost stężenia kreatyniny, przed dalszą oceną należy przerwać podawanie fibratu.

## Podsumowanie

Wielu pacjentów z chorobą wieńcową lub jej równoważnikami wymaga zmniejszenia stężenia LDL-C o więcej niż 50%, aby można było osiągnąć docelowe stężenie LDL-C wynoszące mniej niż 100 mg/dl, dlatego uspokajające jest, że u właściwie dobranych pacjentów leczenie największymi dawkami atorwastatyny, simwastatyny i rosuwastatyny jest dobrze tolerowane. Bardziej restrykcyjne, alternatywne docelowe stężenie LDL-C wynoszące mniej niż 70 mg/dl powinno być zarezerwowane dla pacjentów z grupy największego ryzyka, u których prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z takiego leczenia jest największe, a ryzyko jego toksyczności najmniejsze. U większości pacjentów osiągnięcie tego restrykcyjnego docelowego stężenia LDL-C będzie wymagało leczenia

dużą dawką statyny lub zastosowania leczenia skojarzonego. Bezpieczeństwo długoterminowego stosowania dużych dawek statyn w połączeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie LDL-C i cholesterolu innego niż HDL nie zostało ustalone. Wydaje się, że zastosowanie ezetimibu lub kolesewelamu w połączeniu z dużą dawką statyny raczej nie zwiększa ryzyka miopatii. Połączenie kwasu nikotynowego lub fenofibratu ze statynami w umiarkowanych dawkach wydaje się dość bezpieczne, natomiast bezpieczeństwo łączenia tych leków z dużymi dawkami statyn wymaga jeszcze ustalenia. Aby można było zwiększyć korzyści z leczenia uzyskiwane u pacjentów, należy zwracać uwagę na te elementy charakterystyki klinicznej, które pozwalają przewidywać toksyczny wpływ statyn na mięśnie i wątrobę, takie jak zaawansowany wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, zmniejszona GFR oraz inne cechy, zwłaszcza gdy rozważa się zastosowanie statyny w dużej dawce lub leczenie skojarzone obejmujące statynę.

## Akronimy nazw prób klinicznych

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; AIM-HIGH – Niacin Plus Statin to Prevent Vascular Events; ASAP – Atherosclerosis Progression in Familial Hypercholesterolemia; ENHANCE – Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression; FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; HPS-2 THRIVE – Treatment of HDL-C to Reduce the Incidence of Vascular Events; IDEAL – Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering; IMPROVE-IT – Improved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial; SEAS – Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis; SHARP – Study of Renal and Heart Protection; TNT – Treating to New Targets Trial.

## Konflikt interesów

Jennifer G. Robinson uzyskała granty na badania naukowe od firm Abbott Laboratories, Aegerion Pharmaceuticals, AstraZeneca Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Hoffman-La Roche, Merck & Co., Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, Pfizer i Takeda, Otrzymywała również honoraria za wykłady od firmy Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, a także jest bądź była konsultantem firm AstraZeneca Pharmaceuticals i Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals.

©Copyright 2008, 2009 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

## Piśmiennictwo

- interesujące
  - wyjątkowo interesujące
1. •• Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366: 1267-1278.
- Individual-level meta-analysis of 14 major statin trials.
2. • Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H: Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46: 1855-1862.
- Meta-analysis of statins and other LDL-C-lowering therapies.
3. Grundy SM, Cleeman JI, 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.
  4. • Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al.: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006, 113: 2363-2372.
- Secondary prevention recommendations beyond cholesterol.
5. •• Robinson JG, Stone NJ: Identifying patients for aggressive cholesterol lowering: the risk curve concept. *Am J Cardiol* 2006, 98: 1405-1408.
- Analysis of patient subgroups from statin trials and absolute and relative benefits of LDL-C reduction.
6. Law M, Wald N, Morris J: Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess* 2003, 7: 1-94.
  7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005, 352: 1425-1435.
  8. Crestor (rosuvastatin calcium). Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2007. Available at <http://www.astrazeneca-us.com/pi/crestor.pdf>.
  9. Lipitor (atorvastatin calcium). New York, NY: Pfizer Inc.; 2007. Available at [http://www.pfizer.com/files/products/uspi\\_lipitor.pdf](http://www.pfizer.com/files/products/uspi_lipitor.pdf).
  10. Vytorin (simvastatin/ezetimibe). Whitehouse Station, NJ, and Kenilworth, NJ: Merck-Schering Plough Pharmaceuticals; 2008. Available at [http://www.vytorin.com/vytorin/shared/documents/vytorin\\_pi.pdf](http://www.vytorin.com/vytorin/shared/documents/vytorin_pi.pdf).
  11. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003, 92: 152-160.
  12. Robinson J, Davidson M: Combination therapy with ezetimibe and simvastatin to achieve aggressive LDL reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006, 4: 461-476.
  13. Advicor (extended-release niacin). Abbott Park, IL: Abbott Laboratories; 2007. Available at <http://www.rxabbott.com/pdf/advicor.pdf>.
  14. Simcor (niacin extended-release/simvastatin). Abbott Park, IL: Abbott Laboratories; 2008. Available at [http://rxabbott.com/pdf/simcor\\_pi.pdf](http://rxabbott.com/pdf/simcor_pi.pdf).
  15. Welchol (colesevelam hydrochloride). Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo; 2005. Available at [http://www.welchol.com/pdf/Welchol\\_PI.pdf](http://www.welchol.com/pdf/Welchol_PI.pdf).
  16. Wagner AM, Jorba O, Bonet R, et al.: Efficacy of atorvastatin and gemfibrozil, alone and in low dose combination, in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3212-3217.
  17. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al.: Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002, 25: 1198-1202.
  18. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al.: Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diab Res Clin Pract* 2004, 64: 137-151.
  19. • Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al.: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008, 358: 1431-1443.
- Results of the ENHANCE trial.
20. Smilde TJ, van Wissen S, Awollersheim H, et al.: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001, 357: 577-581.
  21. Underhill HR, Yuan C, Zhao X-Q, et al.: Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008, 155: 584.e1-584.e5.
  22. Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, et al.: Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke* 2007, 38: 900-905.
  23. van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, et al.: Long-term safety and efficacy of high-dose atorvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2005, 95: 264-266.
  24. • Robinson JG: Should we use PPAR agonists to reduce cardiovascular risk? *PPAR Res* 2008, 2008: 891425.
- Systematic review of fibrates and peroxisome proliferator-activated receptor-agonist morbidity and mortality trials.
25. •• Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al.: Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008, 117: 3002-3009.
- Risk associated with non-HDL-C and apolipoprotein B and A levels after LDL-C reduction from a combined analysis of the TNT and IDEAL trials.
26. Robinson JG, Davidson MH: Investigational drugs targeting HDL-C metabolism and reverse cholesterol transport. *Future Lipidol* 2007, 2: 285-301.
  27. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al.: Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007, 356: 2388-2398.
  28. 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) Final Report. *National Cholesterol Education Panel Circulation* 2002, 106: 3143-3421.
  29. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al.: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007, 357: 2109-2122.
  30. •• Davidson M, Robinson JG: Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49: 1753-1762.
- Review of aggressive lipid management safety considerations.
31. Knopp RH, Tsunehara C, Retzlaff BM, et al.: Lipoprotein effects of combined ezetimibe and colesevelam hydrochloride versus ezetimibe alone in hypercholesterolemic subjects: a pilot study. *Metabolism* 2006, 55: 1697-1703.
  32. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, et al.: Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007, 153: 335.e1-335.e8.
  33. Ziajka P: Role of low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 2005, 96 (4 Suppl 1): 67-69.
  34. • Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR: Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006, 28: 26-35.
- Meta-analysis of adverse events in statin efficacy and mortality trials.
35. Davidson M, Clark J, Glass L, Kanumalla A: Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006, 97 (Suppl 1): 32C-43C.
  36. Davidson MH: Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004, 3: 547-557.



37. • Kasiske B, Wanner C, O'Neil C: An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006, 97 (8 Suppl A): 82C-85C. Renal safety recommendations from the National Lipid Association.
38. Davidson MH, Maccubbin D, Stepanavage M, et al.: Striated muscle safety of ezetimibe/simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol* 2006, 97: 223-228.
39. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004, 58: 746-755.
40. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, et al.: Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I Study). *Am J Cardiol* 2008, 101: 1428-1436.
41. • Guyton JR, Bays HE: Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007, 99 (6 Suppl 1): S22-S31. Review of niacin safety from the National Lipid Association.
42. Zocor (simvastatin). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.;; 2008. Available at [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/zocor/zocor\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zocor/zocor_pi.pdf).
43. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering *JAMA* 1984, 251: 365-374.
44. • Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR: Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. *Am J Cardiol* 2007, 99 (6 Suppl 1): S47-S55. Review of bile acid sequestrant, ezetimibe, and plant stanol/sterol safety from the National Lipid Association.
45. Law M, Rudnicka AR: Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006, 97 (8 Suppl 1): S52-S60.
46. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. The FIELD study investigators *Lancet* 2005, 366: 1849-1861.
47. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA: Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007, 99 (6 Suppl 1): S3-S18.



## Komentarz

*dr n. med. Krzysztof L. Makowiecki,  
prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz  
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II WL WUM*

### **RUCH, DIETA I FARMAKOTERAPIA – GWARANCJĄ SUKCESU W TERAPII DYSLIPIDEMII**

Udowodniono jednoznacznie, że zmniejszanie stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) redukuje ryzyko choroby wieńcowej, udaru mózgu i innych incydentów sercowo-naczyniowych, w tym także zgonu. Nie podlega też dyskusji, że metodą z wyboru dla osiągnięcia celów terapeutycznych, ustawionych – zwłaszcza w prewencji wtórnej – bardzo wysoko, jest stosowanie statyn. Zależność między stężeniem LDL-C a występowaniem incydentów wieńcowych spłaszcza się jednak przy stężeniach LDL-C poniżej 70 mg/dl, czyli na poziomie pożądanym dla pacjentów bardzo dużego ryzyka.

Ponadto sama zmiana stylu życia, w tym modyfikacja diety czy wzrost aktywności fizycznej, zmniejszają częstość występowania incydentów wieńcowych, co także udowodniono w ciągu ostatnich lat. Zasadne jest więc pytanie o wybór optymalnej metody redukcji ryzyka incydentów wieńcowych w kontekście zysków i strat zdrowotnych i ekonomicznych. Problem jest skomplikowany, choćby przez to, że dotyczy populacji zróżnicowanej pod względem wieku, występujących czynników ryzyka i schorzeń towarzyszących. Trudność powiększa fakt, że wyniki publikowanych prac nie odnoszą się wprost do pełnej populacji. Wynika to z faktu, że pacjenci z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia toksycznego działania leków hipolipemizujących byli praktycznie zawsze wyłączeni z prób klinicznych. Małej częstości występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanej u pacjentów kwalifikowanych do prób klinicznych nie

można więc bezpośrednio odnosić do populacji ogólnej. Autorka podkreśla to bardzo wyraźnie.

W codziennej praktyce klinicznej monoterapia statynami w dużych dawkach i leczenie skojarzone muszą być zawsze dobrze kontrolowane i monitorowane, szczególnie u pacjentów dużego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, toksyczne działanie statyn zwiększają bowiem: podeszły wiek, mała masa ciała, niewydolność nerek (GFR <30 ml/min) i wątroby. U właściwie dobranych osób można oczekiwać jednak podobnego marginesu bezpieczeństwa dużych dawek statyn jak w publikowanych badaniach. Należy jednak pamiętać, że ryzyko miopatii i rhabdomiolizy zwiększają inhibitory CYP 3A4, a wśród nich: antybiotyki – erytromycyna, klarytromycyna, leki przeciwgrzybicze – ketokonazol, leki przeciwdepresyjne – fluoksetyna, sertralina, a także diltiazem, werapamil czy amiodaron.

Wiadomo, że statyny, przy redukcji stężenia LDL-C o każde 38 mg/dl, zmniejszają ryzyko choroby wieńcowej i udaru mózgu odpowiednio o 23 i 17%, jednak podobne lub lepsze efekty obserwuje się też w przypadku innych metod redukcji stężenia LDL-C – to przede wszystkim dieta i wysiłek fizyczny. Dlatego też dążenie do osiągnięcia większej redukcji stężenia cholesterolu i wybór metody, muszą zależeć od stopnia spodziewanej korzyści zdrowotnej, bezpieczeństwa, kosztów leczenia oraz preferencji pacjenta.

Dyskusyjne jest, czy zdecydowana redukcja stężenia cholesterolu u pacjentów bez jawnej klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego jest uzasadniona, także z powodów ekonomicznych (wysokie wartości

NNT). Bezdyskusyjna jest natomiast konieczność takiego postępowania u osób, u których ryzyko jest największe (choroba wieńcowa i cukrzyca). Aby uniknąć jednego incydentu w ciągu 5 lat, trzeba zmniejszyć stężenie LDL-C ze 100 mg/dl do 70 mg/dl u 15 chorych z grupy bardzo dużego ryzyka (NNT 15), natomiast u pacjentów tylko z chorobą wieńcową NNT wynosi 35. Zwraca na to uwagę autorka komentowanej pracy.

W badaniu TNT u ponad połowy pacjentów leczonych 10 mg atorwastatyny uzyskano LDL-C powyżej 100 mg/dl, podobnie u ponad 50% otrzymujących 80 mg atorwastatyny uzyskano LDL-C >77 mg/dl. Osiągnięcie restrykcyjnych stężeń LDL-C wymaga nie tylko zastosowania statyny w maksymalnej dawce, ale też zastosowania jednego lub więcej dodatkowych leków. Wiemy dobrze z praktyki klinicznej, że zarówno maksymalne dawki statyn, jak i terapia skojarzona stosowane są w Polsce niezbyt często. To z pewnością z tego powodu u niedużego odsetka pacjentów udaje się uzyskać pożądane wartości cholesterolu LDL.

Według danych z badania ASAP najlepszym potencjalnie lekiem uzupełniającym pod względem skuteczności, a zwłaszcza tolerancji, może okazać się ezetimib. Przekonywające przesłanki patofizjologiczne i potwierdzona duża skuteczność hipolipemizująca muszą jednak znaleźć potwierdzenie w dużych prospektywnych obserwacjach klinicznych. Badanie ENHANCE wykazało, co prawda, skuteczność leczenia hipolipemizującego, jednak zmniejszenie stężenia LDL-C o dodatkowe 17% w ciągu 2 lat u pacjentów ze stabilnymi blaszkami miażdżycowymi miało niewielki wpływ na IMT w tętnicy szyjnej. Być może dlatego, że wyjściowo kompleks IMT był w granicach normy. Warto podkreślić, że w badaniu ENHANCE wykazano ponadto, że ezetimib dołączony do simwastatyny w dawce 80 mg zmniejszył stężenie CRP, co w kontekście ostatnich badań potwierdzających znakomity efekt kliniczny takiej interwencji (JUPITER) budzi kolejne nadzieje. Wydaje się wobec tego, że w celu dalszego zmniejszenia stężenia LDL-C i innego niż HDL-C u pacjentów przyjmujących maksymalną dawkę statyny istotnym elementem interwencji może być ezetimib.

Robinson podkreśla, że poza kwestiami dotyczącymi skuteczności zmniejszania stężenia LDL-C i innego niż HDL-C, bezpieczeństwa tego leczenia oraz jego kosztów, nie ma innych danych, które przemawiałyby za wyborem określonych leków. W istocie nie istnieją bowiem przekonujące dane, które wskazywałyby na to, że dołączenie leków wiążących kwasy żółciowe, fibratów lub kwasu nikotynowego do leczenia statyną dodatkowo zmniejsza częstość występowania dużych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z leczeniem wyłącznie statyną. Podawanie leków wiążących kwasy żółciowe i kwasu nikotynowego może natomiast wiązać się z występowaniem istotnych działań niepożądanych ograniczających stosowanie tych leków (pewne nadzieje związane są z dodawaniem do kwasu nikotynowego laropirantem).

Należy także pamiętać o możliwości interwencji skojarzonej za pomocą statyn i fibratów, z niektórych analiz badania FIELD wynika bowiem, że taki sposób postępowania może mieć istotny wpływ kliniczny w leczeniu dyslipidemii towarzyszącej cukrzycy (związane z wpływem na stężenie trójglicerydów i cholesterolu HDL, ale także z działaniami plejotropowymi fibratów). Na dowody kliniczne musimy jeszcze chwilę poczekać, jesienią 2009 roku ogłoszone zostaną wyniki badania ACCORD, w którym porównuje się dwie strategie (simwastatyna jako monoterapia *vs* statyna z fenofibratem) w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. Powinniśmy jednak już dziś o cząsteczce HDL pamiętać, istnieją bowiem liczne dane, zarówno z badań epidemiologicznych (Framingham, PROCAM), jak i klinicznych, że im wyższe wyjściowe stężenie HDL, tym niższe ryzyko, także w populacji intensywnie leczonej statyną. W łącznej analizie danych z badań TNT i IDEAL stwierdzono, że stężenie cholesterolu we frakcji innej niż HDL w czasie leczenia statyną było lepszym wskaźnikiem predykcyjnym ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C.

W zaleceniach NCEP ATP III uznano stężenie cholesterolu we frakcji innej niż HDL za drugi docelowy parametr lipidowy po stężeniu LDL-C u pacjentów ze stężeniem triglicerydów zwiększonym do 150-500 mg/dl. Stężenie cholesterolu frakcji innej niż HDL odzwierciedla stężenie krążących aterogennych lipidów: VLDL, IDL oraz LDL. Docelowe stężenie cholesterolu we frakcji innej niż HDL jest o 30 mg/dl większe od docelowego stężenia LDL-C.

Kolejnym parametrem o istotnym znaczeniu klinicznym jest hipertriglicydemia. U pacjentów ze stężeniem triglicerydów >500 mg/dl głównym celem postępowania jest zapobieganie zapaleniu trzustki. Natomiast, przy stężeniu triglicerydów 150-500 mg/dl, należy dążyć do redukcji stężenia LDL-C i cholesterolu we frakcji innej niż HDL celem prewencji incydentów sercowo-naczyniowych.

Wydaje się, że perspektywy bezpiecznego i skutecznego leczenia dyslipidemii leżą w terapii skojarzonej, być może także trójskładnikowej. Są już pierwsze, nieduże badania w tym zakresie. Nikogo dziś nie dziwi taka strategia postępowania w kontekście terapii hipotensyjnej, dlatego wobec tego nie założyć podobnej w stosunku do innego ważnego obszaru interwencji. Będziemy musieli jednak poczekać na dowody kliniczne tego rodzaju działań, zarówno te dotyczące skuteczności, jak i (przede wszystkim) – bezpieczeństwa.

Aktualnie zaś do realizacji ambitnych celów należy dążyć, stosując wszystkie możliwe metody, z modyfikacją – normalizacją (!) stylu życia na czele. Należy mieć bowiem na względzie, że to nie brak leków hipolipemizujących lub ich niedostateczna skuteczność jest pierwotną przyczyną hiperlipidemii. Ta konstatacja wyznacza właściwe miejsce farmakoterapii wśród metod zwalczania epidemii zaburzeń lipidowych i jej skutków.



## Komentarz

prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej  
Katedry Farmakologii ŚUM w Katowicach

### **INTENSYWNE LECZENIE HIPOLIPEMIZUJĄCE – U KTÓRYCH CHORYCH, JAKIMI SKOJARZENIAMI LEKÓW I JAKIMI ZASADAMI BEZPIECZENSTWA NALEŻY SIĘ KIEROWAĆ?**

Związek pomiędzy stężeniem cholesterolu a ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych czy śmiertelnością z ich powodu jest niepodważalny. Stąd wytyczne wielu towarzystw naukowych amerykańskich i europejskich zmierzają do coraz większego obniżenia docelowych progów terapeutycznych dla leczenia hipolipemizującego. Pojawiają się próby znalezienia liczbowej zależności pomiędzy spadkiem stężenia lipoprotein o małej gęstości (LDL) a obniżeniem ryzyka wystąpienia chorób naczyniowych [1]. Z kolei zależności te odnosi się do zastosowania określonych grup leków.

Znajomość schematu dawkowania prowadzącego do uzyskania pożądanego stężenia danej frakcji lipoprotein jest szczególnie przydatna w długotrwałym, ambulatoryjnym prowadzeniu chorego [2]. Autorka artykułu zwraca jednak uwagę na konieczność dostosowania zaleceń ogólnych do danego chorego, z uwzględnieniem stanu wątroby i nerek oraz potencjalnych interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami [3]. Czytelnik znajdzie więc wykaz najważniejszych i najczęstszych w codziennej praktyce interakcji statyn z antybiotykami, lekami przeciwwgrzybiczymi oraz innymi substancjami, nawet spożywczymi.

Ponadto artykuł przynosi wyjątkowo przystępną analizę współczynnika określającego liczbę chorych, których trzeba leczyć, aby uniknąć jednego incydentu (number needed to treat, NNT) sercowo-naczyniowego. Oczywiście zależy on od obecności choroby wieńcowej, cukrzycy i stanów przedcukrzycowych, ich współistnienia lub braku tych patologii [4]. Te pouczające rozważania wskazują również na ewentualną konieczność terapii skojarzonej u szczególnie zagrożonych chorych lub jej niewielką przydatność przy wyjściowo niskim stężeniu LDL i niewielu czynnikach ryzyka.

Następnie autorka dokonuje rzetelnego przeglądu możliwych sposobów intensywnego obniżenia stężenia LDL (tzn. o maksymalnie 50-60% wartości początkowej). Sposoby te polegają na zmianie preparatów zastosowanych statyn oraz zwiększenie ich dawek i dołączenie innych leków hipolipemizujących. Należy podkreślić, że podwojenie dawki statyny zwiększa spadek stężenia LDL tylko o 6-7%, a ryzyko działań niepożądanych i interakcji staje się znacznie większe [5].

W opinii autorki szczególnie efektywne okazuje się połączenie statyny z ezetymibem, ze względu na świetnie uzupełniające się mechanizmy zahamowania syntezy i absorpcji cholesterolu [6]. Artykuł przynosi interesującą analizę wyników badania ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression), co w świetle niektórych niekompletnych rozważań na jego temat ma dużą wartość poznawczą. Na tę interpretację z pewnością wpływają niewielkie uszkodzenia miażdżycowe u chorych włączanych do badania oraz krótki czas obserwacji.

Zwraca również uwagę wyraźne stwierdzenie, że każdy lek zmniejszający stężenie cholesterolu w hepatocytach, bez względu na mechanizm działania, prowadzi do zwiększenia ekspresji receptora dla LDL na tych komórkach, a przez to do zwiększenia eliminacji tych lipoprotein z osocza. Ta z pozoru nieco szkolna dywagacja dobrze tłumaczy mechanizm przeciwmiażdżycowego działania leków hipolipemizujących. Nie mogą się oprzeć konieczności dołączenia zaleceń normalizacji glikemii i zaprzestania palenia tytoniu dla zahamowania niekorzystnej modyfikacji molekuł LDL, tzn. glikacji i utleniania. Zmodyfikowane cząstki LDL nie są niestety związane z receptorami i chaotycznie naciekają ścianę naczyniową, przenikając do przestrzeni podśródbłonkowej czy rdzeni blaszek miażdżycowych. W tym miejscu warto wspomnieć o dodatkowych następstwach działania leków hipolipemizujących, tj. wpływie przeciwzapalnym, przeciwutleniającym i przeciwzkrzepowym [7]. Ma to istotne znaczenie dla chorych, jakże często otrzymujących z różnych przyczyn kardiologicznych leki przeciwkrzepliwe czy antyagregacyjne [8].

Oprócz niewątpliwego priorytetu terapeutycznego, jakim jest obniżenie stężenia LDL, znajdziemy w komentowanej pracy warianty obniżania cholesterolu innego niż zawartego w lipoproteinach o dużej gęstości. Matematycznie to prosta formuła polegająca na odjęciu od stężenia cholesterolu całkowitego stężenia HDL. Sens biologiczny wyodrębnienia tej frakcji polega na łącznej ocenie najbardziej aterogennych lipoprotein o małej, bardzo małej i średniej gęstości [9]. Autorka przedstawia schematy przeprowadzonych i toczących się obecnie prób klinicznych, w których w wyniku dodania do statyny kwasu nikotynowego, ezetymibu czy fenofibratu spodziewane są zarówno obniżenie stężeń cholesterolu we frakcji innej niż HDL, jak i korzyści kliniczne zdefiniowane punktami końcowymi badań.

Nieco mylące może być stwierdzenie, że nie wyznaczono celu leczenia dla triglicerydów i cholesterolu HDL. Obie te frakcje są niezależnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a ich farmakologiczna korekcja zmniejsza to ryzyko [10].

Natomiast bardzo przydatne dla lekarza praktyka są opisy relacji efektywność/bezpieczeństwo dla poszczególnych leków. Charakterystyka ezetimibu w tym aspekcie może być wzbogacona przytoczeniem wyników pracy przedstawiającej potencjalny kancerogeny wpływ tego leku [11]. Nie stwierdzono, aby te obserwacje odnosiły się do konkretnych narządów i były znacznie częstsze w różnych analizowanych statystycznie projektach badawczych [11].

W analizie bezpieczeństwa stosowania fibratów w terapii skojarzonej ze statynami spotykamy dokładne wyjaśnienie różnic potencjalnych interakcji z gemfibrozilem i fenofibratem [12]. Nie ulega wątpliwości, że fenofibrat jest bezpieczniejszą opcją terapeutyczną dla leczenia skojarzonego, bowiem nie wpływa na procesy eliminacji związane z glukuronizacją. Szkoda, że uwagom o ograniczeniach stosowania fenofibratu u chorych z hipertriglicydemią i przewlekłą chorobą nerek nie towarzyszą analogiczne uwagi dotyczące statyn. Natomiast niezwykle cenne jest spostrzeżenie, że alternatywą terapeutyczną dla tych chorych są nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w dużych dawkach. Trudno oceniać efektywność połączeń wielu leków hipolipemizujących, bo prób takich niewiele wykonano [13].

Artykuł stanowi ciekawy przegląd aktualnie stosowanego leczenia hipolipemizującego. Rozważania nie tyle dotyczą celów terapeutycznych dla poszczególnych lipoprotein, co sposobu, jak to zrobić. Otrzymujemy odpowiedzi, kiedy warto stosować leczenie skojarzone, jakie leki kojarzyć ze sobą, jakie skojarzenia współlistniejące trzeba brać pod uwagę i jakich można spodziewać się interakcji pomiędzy lekami. Autorka ciekawie połączyła opis mechanizmów działania z danymi z badań klinicznych oraz zaleceniami opartymi

na powszechnie akceptowanych narzędziach statystycznych.

## Piśmiennictwo:

1. Robinson JG, Stone NJ: Identifying patients for aggressive cholesterol lowering: the risk cueve concept. *Am J Cardiol* 2006, 98: 1405-1408.
2. Szkróbka W, Herman ZS, Okopień B: Extralipid effects of hypolipidemic drugs – why do clinical trials weakly support experimental data? *Pharmacol Rep* 2007, 59: 129-133.
3. Davidson M, Robinson JG: Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49: 1753-1762.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366: 1267-1278.
5. Kędzia A, Krysiak R, Madej A, Okopień B: Czy każdy przypadek uszkodzenia mięśni w przebiegu terapii hipolipemizującej jest jej działaniem niepożądanym? Opis przypadku. *Pol Arch Med Wewn* 2007, 117, 10: 473-476.
6. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al.: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008, 358: 1431-1443.
7. Okopień B: Plejotropowe działanie fibratów i statyn. W: *Kardiologia zapobiegawcza II.* / Red.: M. Naruszewicz. Warszawa: Emka Media Group, 2007, 393-408.
8. Krysiak R, Okopień B, Herman ZS: Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003; Vol.63 No.17, p.1821-1854.
9. Okopień B: Czy HDL zawsze chroni przed miażdżycą? Punkt widzenia farmakologa klinicznego. W: A. Mamcarz (red.): *Zespół metaboliczny.* Warszawa: Medical Education, 2008, 135-143.
10. Assmann G, Nofer JR: Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Ann Rev Med* 2003; 54: 321-341.
11. Peto R, Emberson J, Landray M et al.: Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008, 359: 1357-1366.
12. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al.: Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002, 25: 1198-1202.
13. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, et al.: Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007, 153: 335.e1-335.e8.