

Дислипотеинемията (част 2)

Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева, д-р Вера Байчева
Национална кардиологична болница

Липидопонижаващи медикаменти

Няколко групи медикаменти се използват в терапията на дислипотеинемията: статини, фибрати, никотинова киселина и нейни производни (ниацин), смоли, свързващи жлъчните киселини, инхибитори на холестероловата абсорбция, бета-ситостерол и омега-3-мастни киселини. В табл. 6 са представени основните групи медикаменти, техните ефекти и индикациите за приложението им. Статините са предпочитани медикаменти за терапията на LDL-хиперхолестеролемията поради незначителните си странични ефекти и високата си ефективност по отношение на сърдечно-съдовия изход. Смолите, свързващи жлъчните киселини, и инхибиторите на холестероловата абсорбция са медикаменти на втори избор при монотерапия, но могат да бъдат използвани в комбинация със статини в терапията на LDL-хиперхолестеролемията. Бета-ситостеролът е наличен само в някои страни, а в други (Германия) е наличен само като компонент на обогатени на бета-ситостерол храни –

маргарини, прясно и кисело мляко. Фибратите и никотиновата киселина (ниацин) се използват при лечението на хипертриглицеридемията. Омега-3-мастните киселини (рибено масло) понижават нивото на триглицеридите и могат да бъдат използвани в случаите на неповлияваща се с други средства хипертриглицеридемия.

Статини

Статините инхибират конверсията на HMG-CoA до мевалоната киселина. Това определя и наименованието им – инхибитори на HMG-CoA-редуктазата или инхибитори на холестероловия синтез. Понастоящем са налични 6 представителя на този клас – аторвастатин, ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин и флувастатин.

Статините се приемат вечер, тъй като активността на HMG-CoA-редуктазата е най-висока през нощта. Аторвастатин и розувастатин може да бъдат приемани по всяко време на денонощието поради дългия си полуживот. Всички статини сигнификантно понижават

Медикаменти	Основни индикации	Ефекти върху липидите
Статини	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-хиперхолестеролемия • Комбинирана хиперлипотеинемия • Понижено ниво на HDL-холестерола 	<ul style="list-style-type: none"> • Холестерол –50% • Триглицериди –25% • LDL-холестерол –60% • HDL-холестерол +12%
Фибрати	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертриглицеридемия • Комбинирана хиперлипотеинемия с доминираща хипертриглицеридемия • Понижено ниво на HDL-холестерола 	<ul style="list-style-type: none"> • Холестерол –40% • Триглицериди –70% • LDL-холестерол –20% • HDL-холестерол +40%
Смоли, свързващи жлъчните киселини	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-хиперхолестеролемия (особено в комбинация със статини) 	<ul style="list-style-type: none"> • Холестерол –20% • Триглицериди +30% • LDL-холестерол –20% • HDL-холестерол +5%
Инхибитори на холестероловата резорбция	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-хиперхолестеролемия (особено в комбинация със статини) • Комбинирана хиперлипотеинемия (особено в комбинация със статини) 	<ul style="list-style-type: none"> • Холестерол –20% • Триглицериди –5% • LDL-холестерол –20% • HDL-холестерол +10%
Никотинова киселина, ниацин	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинирана хиперлипотеинемия • LDL-хиперхолестеролемия • Хипертриглицеридемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Холестерол –30% • Триглицериди –50% • LDL-холестерол –30% • HDL-холестерол +20%
Омега-3-мастни киселини	<ul style="list-style-type: none"> • Тежка хипертриглицеридемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Холестерол –30% • Триглицериди –50% • LDL-холестерол +10% • HDL-холестерол +20%

Табл. 6. Медикаменти, използвани в липидопонижаващата терапия. Ефектите върху липидите варират в зависимост от медикамента, дозата и вида на дислипидемията.

концентрацията на LDL-холестерола, като, в зависимост от конкретния препарат и дозата му, това понижение варира между 20 и 60%.¹ Процентно най-голяма редукция на нивото на LDL-холестерола се постига при терапия със статини в ниски и умерени дози. Угвояването на дозата на статина води до допълнителна редукция на нивото на LDL-холестерола с около 5–10%. За постигане на прицелните стойности на липидните параметри обаче често се нуждаем от средни и високи дози на медикамента. Статините не само редуцират честотата и прогресията на коронарната болест на сърцето, но понижават честотата и на други сърдечно-съдови инциденти (особено инсулта), сърдечно-съдовата смъртност и общата смъртност с 20–40%.² Изборът на статин трябва да бъде индивидуализиран в съответствие с необходимата редукция на нивото на LDL-холестерола, потенциалните медикаментозни взаимодействия, наличните данни за медикаментозната ефективност и цената. Резултатите от някои, но не всички проучвания, показват понижение на нивото на триглицеридите (ТГ) до 30%. Ефектът на статините върху холестерола не е еднозначен. Потвърдено е обаче, че понижението на нивото на LDL-холестерола води до малко, но сигнификантно повишение на нивото на HDL-холестерола. Терапията с висока доза аторвастатин обаче не само значимо понижава нивото на LDL-холестерола (с 60%), но понижава и нивото на HDL-холестерола (с 10%).

След началото на статиновата терапия е необходимо проследяване на липидните нива и някои маркери за сигурността на терапията (креатинин-киназа, γ -глутамил-трансфераза и глутамат-пируват-трансминаза) в продължение на 4–6 седмици. Слабото, преходно повишение на нивата на тези ензими е обичайно и обикновено не изисква спиране на лечението. Лечението следва да бъде преустановено при повишение на нивата на трансминазите повече от 3 пъти или повишение на креатинин-киназата над 5–10 пъти над нормата. Ако повишението на нивото на креатинин-киназата е свързано с миопатия, статиновата терапия трябва да бъде преустановена дори при умерено повишение на нивото на креатинин-киназата.

Смоли, свързващи жлъчните киселини

Тези смоли свързват необратимо жлъчните киселини в червата. По такъв начин се прекъсва ентеро-хепаталния цикъл, при което се понижава концентрацията на жлъчни киселини в черния дроб, което от своя страна засилва синтеза на жлъчни киселини от холестерол. Тъй

като част от количеството холестерол, необходимо за синтеза на жлъчни киселини, се извлича от плазмата, плазменото ниво на холестерола се понижава. На пазара са налични няколко препарата: холестирамин, коlestипол и колесевелам. Не разполагаме с тези медикаменти в България. Дневната доза за холестирамин е 8–24 г, за коlestипол – 10–30 г, и за колесевелам – 3.75 г. Благоприятните ефекти на смолите, свързващи жлъчните киселини, са потвърдени в множество проучвания. Поносимостта към тези медикаменти обаче не е добра поради значимите им нежелани гастро-интестинални ефекти. Честотата на страничните ефекти може да се понижи чрез бавно повишение на дозата. При терапия със смоли плазменото ниво на ТГ нараства. Това изисква стриктен контрол над нивото на ТГ и смолите, свързващи жлъчните киселини, не трябва да бъдат използвани при комбинирана хиперлипидемия. Тези медикаменти могат да повлияят резорбцията и на други медикаменти. Много медикаменти не трябва да бъдат приемани 1 час преди или 4 часа след приема на смоли, свързващи жлъчните соли.

Инхибитори на резорбцията на холестерола

Инхибиторите на холестероловата резорбция понижават резорбцията на жлъчния и алиментарния холестерол в червото без да повлияват резорбцията на ТГ и мастно-разтворимите витамини. Единственият медикамент от тази група е езетимиб, назначаван в доза 10 mg дневно. В тази доза монотерапията с езетимиб може да понижи нивото на LDL-холестерола с 12–20%.³ В комбинация със статин нивото на LDL-холестерола може допълнително да бъде понижено с още 20% в сравнение с монотерапията със статин. Това показва, че комбинацията на статин с инхибитор на холестероловата резорбция е много по-ефективна по отношение на редукцията на LDL-холестерола в сравнение с монотерапията със статин в двукратно повишена доза. До момента не са проведени проучвания, изследващи този медикаментозен подход.

Фибрати

Фибратите са агонисти на ягрения рецептор PPAR- α (пероксизомен пролифератор-активиран рецептор α), който индуцира голям брой промени в липидния метаболизъм. Освобождаването на свободни мастни киселини се понижава, което води до понижение на синтеза на триглицериди и понижение на секрецията на VLDL от черния дроб. В същото време е засилена продукцията на апопротеини за HDL, което е причина за повишението на нивото на HDL-холестерола, наблюдавано при терапия с фибрати. На пазара са налични няколко представители на групата – безафибрат, фенофибрат, клофибрат, гемфиброзил. Фибратите понижават нивото на триглицеридите с 30–70% и могат да повишат нивото на HDL-холестерола с 5–40%. Фибратите понижават и нивото на LDL-холестерола с до 20% при пациенти с LDL-хиперхолестеролемия, но не го повлияват или дори могат леко да го повишат при пациенти със смесена хиперли-

Генерично наименование	Начална доза	Максимална доза
Аторвастатин	10 mg дневно	80 mg дневно
Ловастатин	20 mg дневно	80 mg дневно
Правастатин	10–40 mg дневно	40 mg дневно
Розувастатин	5–10 mg дневно	40 mg дневно
Симвастатин	10 mg дневно	80 mg дневно
Флувастатин	40 mg дневно	80 mg дневно

Табл. 7. Статини

попротеинемия или изолирана хипертриглицеридемия. Фибратите повлияват благоприятно разпределението на субтипите LDL и понижават съотношението на малките, плътни, атерогенни частици LDL. Доказано е, че терапията с фибрати може да забави прогресията на коронарната болест на сърцето и да редуцира честотата на сърдечно-съдовите инциденти с около 20–25%. Въпреки че по-ранни проучвания (Helsinki Heart Study, VA-HIT Study) показаха, че терапията с фибрати има особено благоприятен ефект при пациенти с метаболически синдром или захарен диабет тип 2, последващи проучвания при пациенти с диабет тип 2 не потвърдиха тези резултати.⁴ В проучването FIELD бяха сравнени ефектите на фенофибрат в сравнение с плацебо при 10 000 пациенти с диабет тип 2 и резултатите от проучването не потвърдиха полза от терапията с фенофибрат. Причината за това не е ясна, но от значение вероятно е фактът, че пациентите в плацебо-групата са приемали значително повече статини, отколкото пациентите в групата на фенофибрат.

Никотинова киселина и ниацин

Никотиновата киселина инхибира липолизата в периферните мастни тъкани, редуцирайки доставката на свободни мастни киселини до черния дроб и понижавайки по този начин секрецията на VLDL. Никотиновата киселина повлиява директно и метаболизма на HDL. Следователно, терапията с никотинова киселина води до повишение на нивото на HDL-холестерола по два механизма – директен и индиректен (чрез триглицеридите). Ниацин понижават нивото на триглицеридите до 40% и нивото на LDL-холестерола до 20%. Основният ефект на ниацин обаче е повишението на нивото на HDL-холестерола до 25%. В някои проучвания е съобщено и за понижаване на нивото на липопротеин(а) до 30%.

В началото на терапията много пациенти съобщават за зачервяване, което обикновено преминава с времето. Този страничен ефект е и основната причина за рядкото използване на никотиновата киселина и нейните производни в Европа. При новите формули този ефект е значително по-рядък, но все още сигнификантен. Зачервяването може да се повлияе с приемане на аспирин, 100–500 mg, 30–60 минути преди приема на никотинова киселина. Тъй като зачервяването е медирано от простагландините, в момента се разработва фиксирана комбинация на никотинова киселина с простагландин-рецепторен антагонист. Друг страничен ефект (рядко ограничаващ) е лекото влошаване на инсулиновата чувствителност. По-ранни проучвания показват, че терапията с никотинова киселина може да понижи честотата на сърдечно-съдовите инциденти, а по-нови проучвания демонстрират, че никотиновата киселина в комбинация със статини води до редукация на дебелината интима-медия (ARBITER-2, -3 studies).

Омега-3-мастни киселини

Омега-3-мастните киселини (рибено масло) могат да понижат концентрацията на триглицеридите с около 30%, а според резултатите на някои проучвания – дори

до 50%. Високите дози омега-3-мастни киселини могат да бъдат свързани със значителен калориен прием (до 200 kcal дневно). Това може да бъде ограничаващ фактор, тъй като много пациенти с хипертриглицеридемия са с наднормено тегло или затлъстяване. Омега-3-мастните киселини понижават нивото на триглицеридите за ограничено време. В редки случаи рибеното масло индуцира алергични кожни реакции. Освен липидо-понижаващите си ефекти, омега-3-мастните киселини също понижават риска от настъпване на аритмия, което е потвърдено в много епидемиологични проучвания.

Комбинирана медикаментозна терапия

При много пациенти споменатите вече методи са ефективни по отношение на достигането на терапевтичните цели. При някои пациенти обаче те не са достатъчни и са необходими допълнителни терапевтични стратегии. Могат да бъдат диференцирани следните случаи:

■ **Пациентът страда от тежка форма на хиперлипидемия и, въпреки отговора към терапията, терапевтичните цели не се постигат.** Става въпрос за типичната тежка хиперлипидемия, като фамилна хиперхолестеролемия и някои форми на тежка хипертриглицеридемия. В много от тези случаи терапевтичните цели могат да бъдат достигнати с помощта на комбинирана медикаментозна терапия или LDL-афереза. В някои случаи обаче, особено при тежки форми на хипертриглицеридемия, нормални стойности на липидните нива не могат да бъдат постигнати.

■ **Пациентът има непоносимост към медикаментите, поради което не достига терапевтичните цели.** На пациентите, които имат непоносимост към медикаментозната терапия, трябва да бъде назначена алтернативна терапия.

■ **Липидните нива не се повлияват въпреки добрата поносимост към терапията и съблюдаването на терапевтичния режим от страна на пациента.** Рядки са случаите на липса на отговор към терапия със статини. Ако нивото на LDL-холестерола не се повлиява в хода на терапия със статини, трябва да се постави под въпрос диагнозата LDL-хиперхолестеролемия. Вторични хиперхолестеролемии (напр. при хипотиреоидизъм и холестатична чернодробна болест) могат да лежат в основата на тези случаи. Статиновата терапия може да е назначена по повод на повишено ниво на общия холестерол. Повишеното ниво на общия холестерол обаче може да представлява хипертриглицеридемия, състояние, което често не се повлиява от статините. Следователно, в случаите, при които не се наблюдава отговор към терапията, е необходима преоценка на диагнозата.

Ако терапевтичните цели, особено по отношение на нивото на LDL-холестерола, не могат да бъдат постигнати с помощта на интервенции за промяна

Комбинация	Индикации	Коментар
Статин + смола, свързваща жлъчните киселини	Тежка LDL-хиперхолестеролемия	Не се понася добре
Статин + езетимиб	Тежка LDL-хиперхолестеролемия	Добра поносимост
Статин + фибрат	Тежка комбинирана хиперлиппротеинемия	Много ефективна по отношение на липидните концентрации. Внимание за рабдомиолиза! Да не се комбинира гемфиброзил със статини. Предпочитани статини – правастатин и флувастатин
Фибрат + езетимиб	Тежка комбинирана хиперлиппротеинемия	Рядко се използва
Статин + никотинова киселина	Тежка комбинирана хиперлиппротеинемия	Ефективна по отношение на липидните нива. Чести странични ефекти
Фибрат + никотинова киселина	Тежка хипертриглицеридемия	Рядко индицирана (само при случаи на нелечима по друг начин хипертриглицеридемия и рекурентен панкреатит)

Табл. 8. Възможни медикаментозни комбинации

на начина на живот и медикаментозна монотерапия, трябва да бъде обсъдена комбинирана медикаментозна терапия. Комбинираната терапия обикновено е свързана с повече странични ефекти, по-висока цена и по-ниска съпричастност от страна на пациента. За повечето медикаментозни комбинации няма налични данни от големи проучвания.

Статини и смоли, свързващи жлъчните киселини

Тази комбинация е използвана в продължение на много години при пациенти с тежка LDL-хиперхолестеролемия, при които терапията със статини се е оказала неефективна. Добавката на смоли, свързващи жлъчните киселини, към статиновата терапия може да доведе до допълнително понижаване на нивото на LDL-холестерола с 10–20%. Така комбинацията от ловастатин (80 mg дневно) и колестипол (20 g дневно) може да понижи нивото на LDL-холестерола с 54%, а комбинацията на ловастатин (80 mg дневно) и колестирамин (16 g дневно) – с 60%. Подобни данни са налични и за симвастатин и правастатин, които, в доза 40 mg дневно, в комбинация с колестирамин (24 g дневно) могат да регулират нивото на LDL-холестерола с 55%.

Трябва да бъде отбелязано, че само малка част от пациентите могат да понесат добре смолите, свързващи жлъчните киселини, в толкова високи дози за продължителен период от време. При много пациенти се налага понижаване на дозата поради гастро-интестинални странични ефекти или дори прекъсване на терапията. Освен това, тази комбинация е скъпа. Двата медикамента не могат да се приемат и едновременно – статинът трябва да бъде приет поне един час преди или 4 часа след приема на смолата. В клиничната практика се предлага приемът на смолата да става по време на вечеря, а приемът на статина – преди лягане.

Статин и инхибитор на холестеролатата резорбция

През последните години комбинацията на статин с езетимиб се превърна в най-важната медикаментозна комбинация в липидологията. Това вероятно е свър-

зано и с факта, че комбинацията е налична на пазара като фиксирана форма. Добавката на езетимиб към статиновата терапия понижава нивото на LDL-холестерола с 20–25%.⁵ Статин (който и да е, приложен в доза 10 mg дневно) в комбинация с езетимиб в доза 10 mg дневно, води до понижаване на нивото на LDL-холестерола в степен, която може да бъде постигната при монотерапия със същия статин в доза 40–80 mg дневно. Тази комбинация води до по-слабо повишение на нивото на HDL-холестерола (2–3%) и понижаване на нивото на триглицеридите (-10 до 15%).⁶ Въпреки че повечето налични данни са за комбинациите със симвастатин, други статини също са тествани в комбинация с езетимиб и показват подобни резултати.

Тази комбинация обикновено е добре поносима и честотата на страничните ефекти не е по-висока от тази на статиновата монотерапия.

В обобщение, комбинацията статин + езетимиб е сигурна, с ниска честота на страничните ефекти и много ефективна регулация на нивото на LDL-холестерола. Тя може да бъде използвана при недостатъчност на монотерапията със статин по отношение на понижаването на нивото на LDL-холестерола. Все още не е изяснено, дали при липса на ефект на статиновата монотерапия в ниски до умерени дози е по-добре да бъде повишена дозата на статина или да бъде добавен езетимиб. Комбинираната терапия по правило е свързана с по-голямо повишение на нивото на LDL-холестерола, а за високодозовата статинова терапия съществува по-богата доказателствена база от проучванията.

Статин и фибрат

Тъй като статините (понижават нивото на LDL-холестерола) и фибратите (понижават нивото на холестерола и на триглицеридите и повишават нивото на HDL-холестерола) имат комплементарно действие върху липидите, комбинацията на тези два класа медикаменти предлага очевидни предимства при пациентите с тежка комбинирана дислипидемия, като води до понижаване на нивото на общия холестерол с 27–38% и на триглицеридите – с 45–57%, докато нивото на HDL-холестерола се повишава с 8–27%. Добавянето на

фибрата води до допълнително понижаване на нивото на триглицеридите.

Комбинацията от статин и фибрат се използва и при пациенти с изолирана LDL-хиперхолестеролия, при които води до понижаване на нивото на LDL-холестерола с 30–42% и на триглицеридите с 45%. Тъй като фибратите понижават допълнително нивото на LDL-холестерола само при 6–10% от пациентите на статинова терапия, тази комбинация е рядко използвана при изолирана LDL-хиперхолестеролия.

Към тази медикаментозна комбинация трябва да се пристъпва с внимание поради множеството съобщения за странични ефекти от страна на мускулите, особено рабдомиолиза. Тези странични ефекти обаче могат да настъпят и при монотерапия със статин или фибрат, но с по-ниска честота в сравнение с комбинираната терапия.

Прави впечатление, че в клиничните проучвания, изследвали ефективността на тази медикаментозна комбинация, са редки съобщенията за миопатии и не е описан нито един случай на рабдомиолиза. Тази разлика между наблюденията в рутинната клинична практика и резултатите от клиничните проучвания може да се дължи на няколко причини. На първо място, тези странични ефекти вероятно са толкова редки, че не са били наблюдавани все още в клинични проучвания. Второ, което е и по-вероятно, пациентите в клиничните проучвания обичайно са в по-добро здравословно състояние, по-добре информирани и по-добре контролирани, приемащи по-малко допълнителни медикаменти. Освен това, в клиничните проучвания стриктно се спазват контраиндикациите за тази терапия (особено бъбречна недостатъчност).

В обобщение, комбинираната терапия от статин и фибрат е сигурна, като се имат предвид следните забележки:

- Индикации за тази комбинация има само в случаите, които не се повлияват от промяна на начина на живот и монотерапия със статин или фибрат.
- Комбинацията с гемфиброзил трябва да бъде избягвана, тъй като при него са наблюдавани най-много случаи на рабдомиолиза.
- Комбинацията не трябва да бъде използвана при пациенти с нарушена бъбречна функция.
- Пациентите трябва да бъдат информирани за възможните странични ефекти и трябва да съобщят веднага за появата на мускулна болка.
- Трябва да бъдат извършвани периодични контролни прегледи, с мониторинг на креатинин-киназата и чернодробните функционални тестове.

Статин и никотинова киселина/ниацин

Тъй като никотиновата киселина и нейното производно ниацин преимуществено понижават нивото на триглицеридите и повишават нивото на HDL-холестерола, комбинацията им със статин може да бъде много полезна при пациенти с тежка комбинирана хиперлипотеинемия. Тази комбинация обичайно е свързана с понижаване на нивото на LDL-холестерола с 25–44%, на триглицеридите – с 30–36%, и повишение

на нивото на HDL-холестерола с 36%. Никотиновата киселина може да понижи и нивото на липопротеин(а) с 30%. Следователно, индикации за тази медикаментозна комбинация има при LDL-хиперхолестеролия и липопротеин(а)-хиперлипотеинемия.

И при тази комбинация са описани случаи на рабдомиолиза. И тук този страничен ефект не е наблюдаван в клинични проучвания, и тук са в сила същите съображения, както при комбинацията статин + фибрат.

Други форми на комбинирана терапия

Поради богатата доказателствена база от клиничните проучвания, статините се приемат за основни медикаменти за терапия на дислипидемии. Следователно, медикаментозните комбинации без статин са рядко срещани. Такива комбинации могат да бъдат използвани при пациенти с тежка хипертриглицеридемия или при непоносимост към статини.

Езетимиб + фибрат. В сравнение с монотерапията с фенофибрат, тази комбинация води до сигнификантно по-изразена редукция на нивото на LDL-холестерола и триглицеридите и по-изразено повишение на нивото на HDL-холестерола. Тази комбинация може да бъде използвана при комбинирана хиперлипотеинемия и непоносимост към статини.

Фибрат + никотинова киселина. Въпреки че тази комбинация е изследвана в голямо проучване (Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study), понастоящем се използва рядко. За нея има индикации при комбинирана хиперлипотеинемия и непоносимост към статини и при тежка форма на хипертриглицеридемия, при които другите терапевтични стратегии не водят до удовлетворителен резултат.

Тройни комбинации

При пациенти с изключително висок риск за настъпване на атеросклеротичен инцидент или хиломикронемия може да се има предвид тройна комбинация. В едно проучване комбинацията от ловастатин, колестипол и никотинова киселина води до редукция на нивото на LDL-холестерола с 67%.⁷ В друго проучване комбинацията от флувастатин, беафибрат и колестирамин води до повишение на нивото на HDL-холестерола с 30–40%, въпреки че понижението на LDL-холестерола е само 36%. Рабдомиолиза при тройна комбинация (ловастатин, колестипол и ниацин) е описана само при един случай.⁸

Следва продължение

Книгопис

1. Jones P, Kafonek S, Laurora I et al.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998; 81:528–587.
2. LaRossa J C, He J, Vupputuri S: Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340–2346.
3. 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.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.