

Ezetimibe, Golongan Baru Penurun Kolesterol

Abraham Simatupang¹

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Penyakit kardiovaskuler tetap meningkat secara drastis meskipun tersedia banyak obat penurun kolesterol. Obat penurun kadar kolesterol yang paling sering diresepkan adalah statin. Statin adalah kelompok obat yang secara kompetitif menghambat enzim HMG-KoA reduktase, suatu enzim yang berperan dalam produksi mevalonat, prekursor kolesterol. Reaksi itu terutama terjadi di hepar, tempat hampir 90% kolesterol endogen disintesis. Salah satu faktor kunci dalam menurunkan kejadian penyakit koroner adalah dengan menurunkan kadar kolesterol plasma. Salah satu masalah yang sering dikhawatirkan oleh dokter maupun pasien adalah efek samping yang ditimbulkan oleh statin yaitu rhabdomyolisis. Hal itu terjadi bila statin digunakan dalam dosis tinggi atau dikombinasikan dengan penurun kolesterol golongan fibrat. Penggunaan ezetimibe, obat penurun kolesterol yang baru telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di bulan Oktober 2002. Ezetimibe menghambat absorpsi kolesterol dari usus yang masuk melalui makanan dan empedu tanpa mengganggu absorpsi vitamin larut dalam lemak dan trigliserida. Obat itu juga menghambat absorpsi sterol tumbuhan seperti sitosterol dan campesterol. Ezetimibe secara tunggal diindikasikan sebagai terapi penunjang untuk hiperkolesterolemia bersamaan dengan terapi diet dan olahraga.

Kata kunci: ezetimibe, obat penurun kolesterol, hiperkolesterolemia, farmakologi klinik

Ezetimibe, A New Cholesterol Lowering Agent

Abstract

Cardiovascular diseases are tremendously increase apart there are many lipid lowering drugs currently available. The most lipid lowering drugs used and prescribed presently are statins. Statins are a group of drugs which competitively inhibits HMG-CoA reductase, a step-limiting enzyme for producing mevalonate, a precursor of cholesterol. The reaction takes places mainly in the liver where almost 90% of endogenous cholesterol is synthesized. Thus, one of the key factors to reduce the coronary events is to reduce the level of cholesterol in plasma.

The main concerns for prescribers and patients is the adverse event of statins, namely rhabdomyolisis. This adverse event occurs especially with high dose or in combination with fibrates. Ezetimibe, a new lipid-lowering drug has been approved by FDA in October 2002. Ezetimibe inhibits intestinal cholesterol absorption from dietary and biliary sources without affecting the absorption of fat soluble vitamins and triglycerides. The drug inhibits also plant sterols such as sitosterol and campesterol. Ezetimibe alone is indicated as adjunctive therapy to diet and exercise for hypercholesterolemia.

Key words: ezetimibe, lipid-lowering drug, hypercholesterolemia, clinical pharmacology

Email: brami60@yahoo.com

Pendahuluan

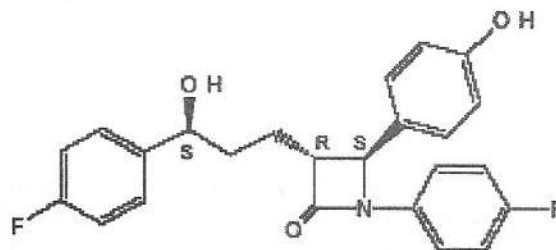
Pada studi klinik maupun laboratoris tampak bahwa peningkatan kadar *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), apolipoprotein B (apo B), konstituen utama LDL-C, berperan penting dalam pembentukan aterosklerosis. Sebaliknya, penurunan kadar *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) juga meningkatkan terjadinya aterosklerosis.¹ Penelitian epidemiologis klinik menunjukkan pula bahwa penurunan LDL-C menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler.² Penurunan morbiditas dan mortalitas kasus kardiovaskuler lebih nyata bila kadar kolesterol LDL, *very-low density lipoprotein cholesterol* (VLDL-C), Apo B dan trigliserida (TG) diturunkan, dan kadar kolesterol HDL dinaikkan. Hal itu anjuran dari *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III).³ Beberapa uji klinik menggunakan obat penurun kolesterol, terutama golongan statin, secara tunggal maupun kombinasi, baik untuk prevensi primer maupun sekunder menunjukkan penurunan angka morbiditas dan mortalitas secara signifikan.⁴⁻⁸

Masalah yang sering ditakutkan oleh dokter maupun pasien pada penggunaan statin adalah efek samping yang tidak diinginkan berupa rhabdomyolisis yang dapat berakibat fatal.⁹ Hal itu sering terjadi seiring dengan peningkatan dosis (*dose-dependent effect*) dan bila dikombinasikan dengan golongan fibrat.¹⁰ Penelitian dan pengembangan obat penurun kolesterol terus dilakukan oleh perusahaan farmasi besar dan salah satu produk yang baru adalah ezetimibe, yang sudah disetujui peredarannya di Amerika Serikat sejak Oktober 2002 dan juga di beberapa negara termasuk Indonesia.

Farmakologi Ezetimibe

Ezetimibe (Struktur kimia pada Gambar 1), 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluoro-phenyl)-3(S)-

hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone, merupakan obat penurun kolesterol yang relatif baru dengan mekanisme kerja yang berbeda dengan penurun kolesterol lainnya, yaitu menghambat absorpsi kolesterol di dinding usus tepatnya di *brush border* usus dan bilier. Akibatnya, terjadi penurunan masukan kolesterol ke hepar, sehingga meningkatkan ambilan (*uptake*) kolesterol dari plasma ke hepar dan menurunkan kadar kolesterol dalam plasma.¹¹⁻¹²



Gambar 1. Struktur kimia ezetimibe¹²

Ezetimibe diabsorpsi secara sempurna dan dikongjugasi secara ekstensif menjadi bentuk aktif ezetimibe-glukoronida. Kadar rata-rata plasma puncak (Cmaks.) dicapai setelah pemberian ezetimibe 10 mg pada orang dewasa 3,4-5,5 ng/mL yang dicapai dalam waktu 4-12 jam (Tmaks.). Sedangkan kadar puncak ezetimibe-glukoronida 45-71 ng/mL yang dicapai dalam waktu 1-2 jam (Tmaks.). Peningkatan diatas berlangsung secara proporsional antara dosis 5 s.d. 20 mg. Ketersediaan hayati absolut tidak dapat dinilai, karena senyawa ezetimibe tidak larut dalam air untuk injeksi. Ketersediaan hayatinya berkisar antara 35% s.d. 60% nilai daerah di bawah kurva atau *area under the curve* (AUC). Makanan tidak mempengaruhi absorpsi ezetimibe, namun makanan tinggi lemak dapat meningkatkan Cmaks sebesar 38%. Ezetimibe dapat diminum dengan atau tanpa makanan.

Tabel 1. Respons pasien dengan hiperkolesterolemia primer setelah pemberian ezetimibe vs plasebo selama 12 minggu (rata-rata delta penurunan dalam prosen dibandingkan *baseline*)¹³

Studi	Kelompok perlakuan	N	Total-C	LDL	Apo B	TG	HDL
Studi 1a	Plasebo	205	+1	+1	-1	-1	-1
	Ezetimibe 10 mg	622	-12	-18	-15	-7	+1
Studi 2a	Plasebo	226	+1	+1	-1	+2	-2
	Ezetimibe 10 mg	666	-12	-18	-16	-9	+1
Pooled dataa (Studi 1 dan 2)	Plasebo	431	0	+1	-2	0	-2
	Ezetimibe 10 mg	1288	-13	-18	-16	-8	+1

a: Ezetimibe secara signifikan menurunkan Total-C, LDL-C, Apo B dan TG, serta secara signifikan menaikkan HDL-C

Ezetimibe dan ezetimibe-glukoronida terikat kuat (>90%) pada protein plasma. Kedua bentuk itu paling banyak ditemukan di plasma. Kedua bentuk itu dieliminasi secara lambat dari plasma dengan waktu paruh \pm 22 jam. Bila dilihat dari profil kurva plasma vs waktu, terdapat beberapa puncak, hal itu menunjukkan adanya siklus enterohepatik. Metabolisme ezetimibe terutama berlangsung di usus halus dan hepar melalui reaksi konjugasi glukoronida (reaksi fase II) dan diekskresi melalui empedu dan ginjal.

Indikasi dan Efikasi

Ezetimibe diindikasikan untuk terapi tambahan bersama dengan diet pada keadaan-keadaan, hiperkolesterolemia primer (familial heterozigot dan non-familial), sebagai monoterapi apabila pasien tidak dapat menerima statin atau kombinasi dengan statin bila pengobatan dengan statin belum cukup efektif. Selain itu ezetimibe juga diberikan pada hiperkolesterolemia familial homozigot (HoFH) yang dikombinasikan dengan statin. Pada kondisi tersebut mungkin pasien juga memerlukan afaresis LDL (*LDL-apheresis*), yang terakhir, ezetimibe digunakan pada sitosterolemia familial, sebagai monoterapi.¹²

Studi pra-pemasaran seperti studi fase II akhir dan uji klinik fase III memperlihatkan bahwa efikasi ezetimibe sebanding dengan beberapa obat penurun kolesterol yang sudah beredar, terutama dari golongan statin. Tabel 1 menunjukkan efikasi ezetimibe versus plasebo, Tabel 2 menunjukkan efikasi ezetimibe dikombinasikan dengan atorvastatin, sedangkan Tabel 3 menunjukkan efikasi ezetimibe dikombinasikan dengan simvastatin.

Penurunan Total-C, LDL-C, Apo B dan TG karena pemberian Ezetimibe tampak signifikan dibandingkan kadar sebelum terapi. Sedangkan kombinasi ezetimibe dengan statin lebih menambah efek penurunannya bahkan sampai 50% dari kadar semula.¹⁴⁻¹⁵

Penelitian Goldberd et al¹⁵, serta Gagne et al¹⁶ mengukur efikasi ezetimibe yang dikombinasi dengan simvastatin yang dikaitkan dengan pencapaian kadar LDL-C sesuai dengan anjuran NCEP ATP III.

Tabel 2. Efikasi ezetimibe dikombinasi dengan atorvastatin terhadap beberapa kadar kolesterol¹⁴

Perlakuan (Dosis per hari)	N	Total-C	LDL	Apo B	TG ^a	HDL
Plasebo	60	+4	+4	+3	-6	+4
Ezetimibe 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4
Atorvastatin 10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6
Ezetimibe +Atorvastatin 10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9
Atorvastatin 20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4
Ezetimibe +Atorvastatin 20 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9
Atorvastatin 40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4
Ezetimibe +Atorvastatin 40 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5
Atorvastatin 80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3
Ezetimibe +Atorvastatin 80 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7
Pooled data (semua dosis Atorvastatin)	248	-32	-44	-36	-24	+4
Pooled data (semua dosis Ezetimibe + atorvastatin) ^b	255	-41	-56	-45	-33	+7

a: TG perubahan terhadap *baseline* berdasarkan rata-rata median

b: Semua nilai perubahan kadar kolesterol secara statistik signifikan dari data gabungan ezetimibe + atorvastatin vs atorvastatin saja.

Tabel 3. Efikasi ezetimibe dikombinasi dengan simvastatin terhadap beberapa kadar kolesterol¹⁴

Perlakuan (Dosis per hari)	N	Total-C	LDL	Apo B	TGa	HDL
Perlakuan (Dosis per hari)	N	Total-C	LDL	Apo B	TGa	HDL
Plasebo	70	-1	-1	0	+2	+1
Ezetimibe 10 mg	61	-13	-19	-14	-11	+5
Simvastatin 10 mg	70	-18	-27	-21	-14	+8
Ezetimibe +Simvastatin 10 mg	67	-32	-46	-35	-26	+9
Simvastatin 20 mg	61	-26	-36	-29	-18	+6
Ezetimibe +Simvastatin 20 mg	69	-33	-46	-36	-25	+9
Simvastatin 40 mg	65	-27	-38	-32	-24	+6
Ezetimibe +Simvastatin 40 mg	73	-40	-56	-45	-32	+11
Simvastatin 80 mg	67	-32	-45	-37	-23	+8
Ezetimibe +Simvastatin 80 mg	65	-41	-58	-47	-31	+8
Pooled data (semua dosis Simvastatin)	263	-26	-36	-30	-20	+7
Pooled data (semua dosis Ezetimibe + Simvastatin) ^b	274	-37	-51	-41	-29	+9

a: TG perubahan terhadap *baseline* berdasarkan rata-rata median

b: Semua nilai perubahan kadar kolesterol secara statistic signifikan dari data gabungan ezetimibe + Simvastatin vs Simvastatin saja.

LDL: *low-density lipoprotein*, HDL: *high-density lipoprotein*, TG: trigliserida, Total-C: *total cholesterol*

Hal pencapaian kadar target, (Tabel 4), tampak bahwa kombinasi ezetimibe dengan statin meningkatkan proporsi pasien yang mencapai kadar kolesterol sesuai target yang digariskan oleh ATP III. Efek pemberian ezetimibe tunggal dibandingkan plasebo dalam menurunkan kadar kolesterol hingga mencapai kadar sesuai anjuran NCEP dalam ATP III berbeda secara nyata, namun masih kurang ampuh dibandingkan statin. Karena itu untuk meningkatkan daya penurunan kolesterol, kombinasi antara ezetimibe dengan statin sekarang banyak digunakan. Hal itu nampak pada target kadar LDL-C < 100 mg/dL, dari hanya 5% (4/89 orang) menjadi 82% (291/353) pasien yang mencapai kadar tersebut.

Efek Samping Obat

Seperti obat lain, maka efek samping obat (*adverse events*) bisa terjadi karena kerja farmakologik atau efek tidak langsung dari obat itu sendiri. Penelitian klinik Ezetimibe baik secara tunggal maupun kombinasi dengan simvastatin menunjukkan beberapa efek samping (Tabel 5).

Data mengenai efek samping obat yang muncul pada pemakaian jangka panjang belum ada, demikian pula dengan efikasi jangka panjang yang dikaitkan dengan penurunan morbiditas maupun mortalitas penyakit jantung koroner (*outcome study*).

Tabel 4. Pasien dengan kadar LDL-C mencapai target sesuai NCEPATP III¹⁵

Target kadar LDL-C (mg/dL)	Plasebo	Ezetimibe‡	Data gabungan	
			Simvastatin	Ezetimibe‡/simvastatin§
< 130	3/92 (3)	31/88// (35)	283/344// (82)	321/351// (92)¶
< 100	0 (0)	4/89 (5)	148/345 (43)	291/353 (82)¶

‡ 10 mg.

§ 10, 20, 40, atau 80 mg.

// Pada beberapa pasien, kadar LDL-C pada *baseline* tidak di atas kadar target

¶ P<0,001 vs data gabungan pada kelompok simvastatin

Interaksi Obat

Seperti umumnya penggunaan obat, interaksi obat merupakan hal penting diperhatikan untuk mencegah atau mengantisipasi efek samping yang mungkin terjadi. Terlebih bila penggunaan obat tersebut cenderung lama, bahkan seumur hidup. Interaksi obat dapat terjadi secara farmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik. Ezetimibe tidak memiliki sifat penghambat atau menginduksi isoenzim sitokrom P-450, enzim penting dalam metabolisme obat. Dengan beberapa obat (Tabel 6), perlu diperhatikan reaksi interaksi yang mungkin timbul.

Cost-effectiveness Pengobatan Hiperkolesterolemia

Penderita hiperkolesterolemia harus meminimum obat-obat penurun kolesterol dalam jangka panjang,

atau bahkan seumur hidup. Salah satu kendala yang dihadapi penderita adalah biaya pengobatan yang tinggi. Hal itu penting untuk dipertimbangkan karena menyangkut keajegan dan kepatuhan (*compliance*) pengobatan. Beberapa jenis statin telah masuk dalam daftar obat generik, namun beberapa jenis statin terbaru seperti fluvastatin, atorvastatin dan rosuvastatin masih belum tersedia dalam bentuk generik, sehingga biaya pengobatan, apalagi bila dikombinasikan dengan ezetimibe, masih tetap tinggi. Grafik 1 menunjukkan perbandingan beberapa biaya pengobatan yang harus dikeluarkan oleh pasien per bulan dengan menggunakan ezetimibe tunggal, statin, dan ezetimibe kombinasi dengan statin (harga obat berdasarkan acuan pada IIMS, *Indonesia Index of Medical Specialities*, edisi 99, 2004)

Tabel 5. Gejala dan tanda efek samping pada penggunaan ezetimibe tunggal dan kombinasi dengan statin¹²

<i>Adverse events pada Sistem tubuh/kelas organ</i>	Plasebo (%) N=259	Ezetimibe 10 mg (%) N=262	Semua statin** (%) n=936	Ezetimibe + semua Statin** (%) N=925
Keseluruhan tubuh: kelainan umum				
Nyeri dada	1,2	3,4	2,0	1,8
Dizziness	1,2	2,7	1,4	1,8
Fatigue	1,9	1,9	1,4	2,8
Sakit kepala	5,4	8,0	7,3	6,3
Gangguan Gastro intestinal				
Nyeri abdominal	2,3	2,7	3,1	3,5
Diare	1,5	3,4	2,9	2,8
Infeksi dan infestasi				
Faringitis	1,9	3,1	2,5	2,3
Sinusitis	1,9	4,6	3,6	3,5
ISPA	10,8	13,0	13,6	11,8
Kelainan sistem muskulo-skeletal				
Artralgia	2,3	3,8	4,3	3,4
Nyeri punggung	3,5	3,4	3,7	4,3
Mialgia	4,6	5,0	4,1	4,5

* termasuk semua studi kombinasi dengan placebo-controlled, dimana ezetimibe diberikan bersamaan dengan statin

** = semua dosis statin (pooled)

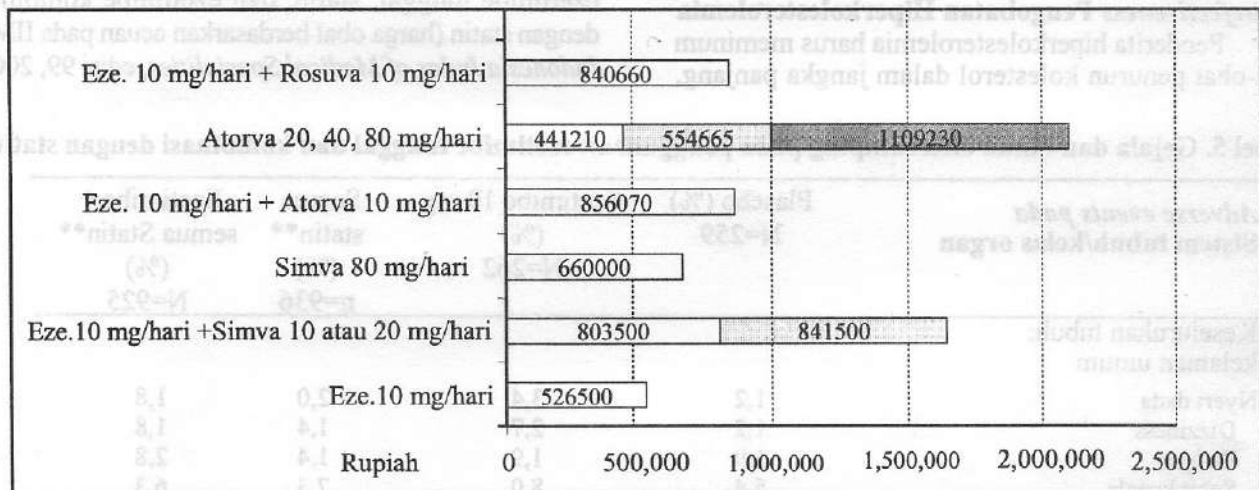
ISPA: infeksi saluran pernafasan atas

Tabel 6. Interaksi antara Ezetimibe dengan beberapa obat¹²

Obat	Efek
Antasida	Penggunaan ezetimibe bersamaan dengan antasida tidak mempengaruhi AUC Ezetimibe atau metabolit aktifnya, kadar puncak plasma Ezetimibe menurun sebesar 30%. Untuk mengurangi interaksi itu dianjurkan agar ezetimibe diberikan 2 jam sebelum atau 4 jam sesudah pemberian antasida.
Kolestiramin	Kadar rata-rata ezetimibe menurun 55% bila diberikan bersamaan dengan kolestiramin. Dianjurkan agar ezetimibe diberikan 2 jam sebelum atau 4 jam sesudah pemberian kolestiramin. Efek yang serupa bisa terjadi bila diberikan bersamaan dengan kolestipol atau kolesevalam.
Siklosporin	Kadar ezetimibe meningkat sampai 12 kali pada pasien transplantasi ginjal yang mendapat ezetimibe dan siklosporin.
Fibrat	Fibrat meningkatkan ekskresi kolesterol masuk ke dalam empedu yang akan meningkatkan insidens kolelitiasis. Pada uji pra-klinik, ezetimibe meningkatkan kandungan kolesterol di kantung empedu anjing. Secara teori hal ini dapat meningkatkan kolelitiasis, sehingga dianjurkan ezetimibe tidak diberikan bersamaan dengan fibrat.
Fenofibrat	Pemberian bersamaan dengan ezetimibe dapat meningkatkan kadar ezetimibe sebesar 1,5 kali.
Gemfibrozil	Pemberian bersamaan dengan ezetimibe dapat meningkatkan kadar ezetimibe sebesar 1,7 kali.

Grafik 1. Perbandingan biaya pengobatan hiperkolesterolemia per bulan dengan ezetimibe, statin dan kombinasi ezetimibe + statin menurut harga yang tercantum pada IMMS, 2004

Keterangan: Eze;=ezetimibe; Rosuva=rosuvastatin; atorva=atorvastatin

**Kesimpulan**

Penyakit jantung koroner berkaitan erat dengan salah satu faktor risiko yaitu hiperkolesterolemia. Penanganan hiperkolesterolemia dimulai dengan diet dan aktifitas fisik, namun seringkali tetap diperlukan obat-obat penurun kolesterol agar kadar kolesterol sesuai anjuran ATP III tercapai. Ezetimibe obat penurun kolesterol baru, bekerja dengan mengurangi absorpsi lemak secara selektif di *brush border*. Penggunaan

ezetimibe dapat tunggal, namun lebih efektif bila dikombinasikan dengan statin, suatu penghambat enzim HMG-CoA reduktase. Statin cukup efektif menurunkan kadar kolesterol plasma, namun penggunaan statin dosis tinggi dapat memicu timbulnya efek samping seperti mialgia sampai efek fatal seperti rhabdomyolisis. Ezetimibe mungkin dapat mengurangi insidens tersebut. Pengobatan kombinasi ezetimibe dengan statin diorengi dengan penurunan dosis statin, sehingga kejadian efek samping statin pun dapat ditekan.

Daftar Pustaka

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823-8.
2. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *New Eng J Med* 1995; 322: 512-21.
3. National Institute of Health. 2001. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III).
4. Primatesta P, Poulter NR. Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional survey. *BMJ*. 2000; 321:322-5.
5. Anonymous. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-9.
6. Long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 1998;339:1349-57
7. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;82: 582-7.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
9. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-2590.
10. Duell PB, Connor WE, Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998;81: 368-9.
11. Aide M. Ezetimibe (Zetia): a novel lipid-lowering agent. *Pharma Note*. 2003;18:1-4.
12. MTRAC. Ezetimibe (Ezetrol®) for the treatment of hypercholesterolemia. Midland Therapeutic Review & Advisory Committee, Dept. of Medicines Management. Keele University. May 2003. Zetia® Product Information. Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, 2002.
13. Ballantyne CM et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolaemia. *Circul* 2003;107:2409-15.
14. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proc*. 2004; 79: 620-9.
15. Gagne C, Bays HE, Stuart R, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
16. Regional Drug and Therapeutics Centre. Ezetimibe. *New Drug Eval* 2003; 60:1-2.
17. UK Medicine Information. Ezetimibe. New medicines profile. Issue No. 03/02.
18. Alsaggabi AH, Davis SN. Treatment of dislipidemia and the ATP III guidelines. *J Pharm Soc Wisconsin*. 2002. Sept/Oct.: 33-6.
19. Neal RC, Jones PH. Lipid-lowering: Can ezetimibe help close the treatment gap? *Cleveland Clin J Medic* 2003; 70: 777-83.