

# La terapia di associazione: il ruolo della inibizione dell'assorbimento e della modulazione della sintesi del colesterolo

ALBERICO L. CATAPANO, L. CATAPANO

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche della Università degli Studi di Milano*

## INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati (40% della mortalità totale negli USA nell'anno 2000). Nonostante la mole di evidenze disponibili in letteratura sulla correlazione diretta fra colesterolemia e patologia cardiovascolare si stima che più di 100 milioni di soggetti negli Stati Uniti di America presentino livelli di colesterolemia superiori a 200 mg/dL.

Nell'ambito dell'ATP III (Adult Treatment Panel III) e delle sue successive revisioni sono stati indicati target lipidici "ottimali" nella popolazione generale (Col. totale <200 mg/dL; trigliceridi <150 mg/dL; Col. HDL >40 mg/dL); inoltre sono stati proposti obiettivi differenti di colesterolo LDL in rapporto alla presenza di fattori di rischio per patologie cardiovascolari: LDL <160 mg/dL in soggetti con meno di due fattori di rischio ed assenza di evidenze di patologie cardiovascolari; LDL <130 mg/dL in soggetti con 2 o più fattori di rischio a 10 anni di sviluppare patologie cardiovascolari pari al 20%

ma assenza di evidenze di patologie cardiovascolari in atto; LDL <100 mg/dL in soggetti con patologia cardiovascolare documentata o cosiddetti "equivalenti" di patologia cardiovascolare (vasculopatia cerebrale, arteriopatia periferica, diabete mellito, aneurisma dell'aorta addominale) ed LDL <70 mg/dL in soggetti a rischio particolarmente elevato (quali pazienti in prevenzione secondaria diabetici o gravati da più fattori di rischio).

In aggiunta al contributo centrale del colesterolo LDL alla morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari, valori elevati di trigliceridi e bassi valori di colesterolo HDL sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti.

Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, comunemente noti come statine, sono tutt'oggi gli agenti farmacologici più efficaci nella riduzione dei livelli di colesterolo LDL plasmatico.

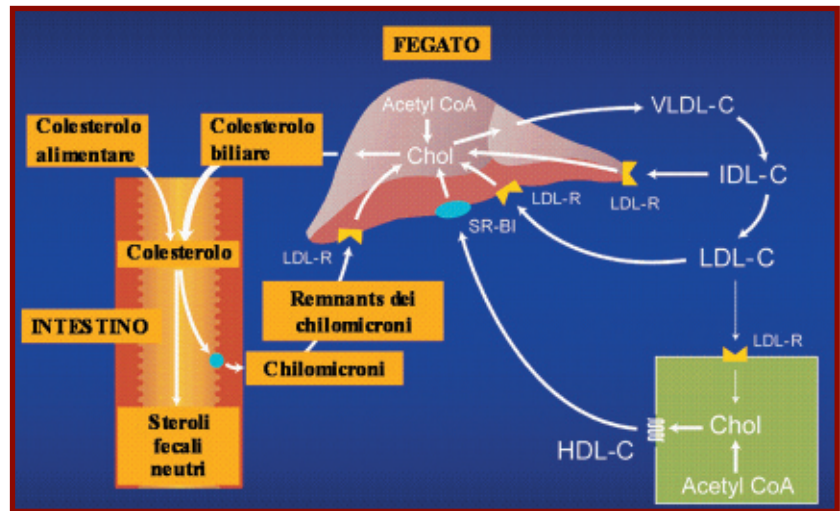
Essi inibiscono il passaggio limitante nella produzione endogena di colesterolo a livello epatico, promuovendo l'aumento della sintesi e dell'espressione dei recettori per le LDL a livello degli epatociti, e conseguentemente aumentando il catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi e riducendo la sintesi di lipoproteine contenenti Apo-B (VLDL) da parte del fegato.

In un elevato numero di studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso pla-

*Indirizzo per la corrispondenza*

**Prof. Alberico L. Catapano**

Professore di Farmacologia e Direttore del Centro per lo Studio Director dell'Aterosclerosis Dipartimento di Scienze Farmacologiche Università degli Studi di Milano Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano E mail: alberico.catapano@unimi.it



**FIGURA 1**  
Trasporto del colesterolo.

cebo, sia in prevenzione primaria che secondaria il trattamento con statine ha condotto ad una riduzione dei valori di Col.LDL del 25-35%, riduzione degli eventi coronarici del 24-37% e della mortalità totale del 30% dopo 5 anni di trattamento.

## METABOLISMO DEL COLESTEROLO

Il colesterolo è una molecola fondamentale per la sopravvivenza delle cellule e, quindi, degli esseri umani e degli animali, in quanto è una componente strutturale fondamentale delle membrane cellulari (oltre a regolarne finemente la funzionalità) ed il precursore di importanti molecole quali i sali biliari e gli ormoni steroidei.

La regolazione del metabolismo del colesterolo è estremamente ben modulata e ad oggi sono stati scoperti più di 100 geni che ne controllano la sintesi, il trasporto ed il metabolismo.

Le cellule di gran parte degli organi e dei tessuti sono in grado di far fronte al fabbisogno di colesterolo per la formazione delle membrane attraverso la sintesi endogena avendo essi tutto il corredo di enzimi necessari per produrre questo composto a partire da precursori semplici come l'acetato.

Tuttavia, molti tipi cellulari hanno acquisito, in aggiunta alla sintesi endogena, un sofisticato meccanismo per internalizzare ed utilizzare

il colesterolo contenuto in specifiche lipoproteine plasmatiche.

Nelle cellule che producono ormoni steroidei, ad esempio, la internalizzazione di colesterolo-lipoproteico costituisce un processo fisiologico che fornisce una riserva di colesterolo da impiegare per la sintesi di ormoni steroidei a fronte di una richiesta "acuta" di tali ormoni da parte dell'organismo.

Nel caso degli epatociti la internalizzazione del colesterolo, trasportato da alcune classi di lipoproteine, consente da un lato di fornire all'organismo colesterolo di origine alimentare (oltre che biliare, attraverso la cattura di lipoproteine di origine intestinale), dall'altro di eliminare colesterolo in eccesso proveniente dai tessuti periferici (trasportato dalle lipoproteine ad alta densità), attraverso la sua escrezione diretta nella bile o la sua trasformazione in acidi biliari.

## EZETIMIBE

Nonostante l'utilizzo di target lipidici proposti nell'ATP III, anche per una scarsa compliance terapeutica o perché non somministrati al dosaggio massimale. La scoperta di Ezetimibe, ha portato nuove possibilità terapeutiche.

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo (inibizione esclusiva dell'assorbimento del colesterolo, ma non delle vitamine liposolubili), appartenente alla clas-

■ ■ ■ *Ezetimibe*  
 è un inibitore selettivo  
 dell'assorbimento  
 del colesterolo  
 (inibizione esclusiva  
 dell'assorbimento  
 del colesterolo,  
 ma non degli altri lipidi).

se dei 2-azetidiononi. La presenza di un atomo di fluoro aggiuntivo rispetto ad altri analoghi caratterizza la sua maggiore efficacia, il suo ridotto metabolismo da parte del citocromo P450 ed il profilo di interazione con altri farmaci

Il sito ed il meccanismo d'azione dell'ezetimibe sono stati solo di recente chiariti e tutte le evidenze supportano l'ipotesi iniziale che l'azione del farmaco si espliciti a livello della proteina NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like protein 1*), situata a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti, probabilmente inattivando alcuni cofattori necessari al suo funzionamento.

Paragonato ad altri farmaci ipolipemizzanti che agiscono a livello enterico (per esempio le resine a scambio ionico) ezetimibe non interferisce con l'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo, o di vitamine liposolubili A e D. Che il meccanismo d'azione di ezetimibe sia riconducibile alla interazione del farmaco con la proteina NPC1L1 è evidenziato da una serie di studi sperimentali in vitro ed in vivo. In vitro il farmaco lega la proteina coinvolta nel trasporto del colesterolo appositamente reinserita in membrane ricostituite, ex vivo animali knockout per il gene della NPC1L1 non rispondono alla somministrazione di ezetimibe con una ulteriore riduzione dell'assorbimento del colesterolo.

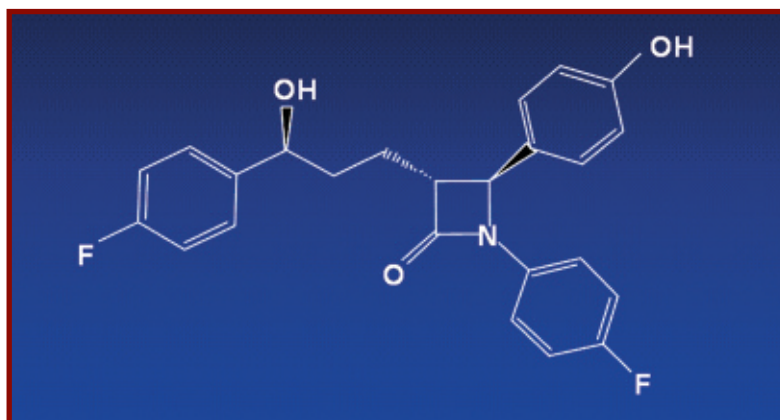
I risultati di studi su modelli animali hanno indicato che gli effetti biologici di ezetimibe sono espletati prevalentemente dal metabolita attivo

glucuronidato, che viene a formarsi a livello delle cellule della mucosa intestinale. Nell'uomo i livelli totali di ezetimibe plasmatico si suddividono, dopo somministrazione orale, in 80-90% di ezetimibe glucuronide e 10-20% di forma non modificata, entrambi caratterizzati da un'emivita di circa 22 ore.

Alcuni dati riportati in letteratura evidenziano che la biodisponibilità dell'ezetimibe dopo somministrazione orale può aumentare del 25-30% se assunto in concomitanza con un pasto ricco di lipidi, sebbene tale incremento non modifichi sostanzialmente l'efficacia o il profilo di sicurezza del farmaco.

Una singola dose di farmaco somministrata a soggetti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child di 5-6) ha condotto ad un'area sotto la curva totale pari a 1,7 volte quella calcolata dopo somministrazione della stessa dose a soggetti sani. In soggetti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child 7-9) o grave (punteggio di Child 10-15) l'area sotto la curva è risultata aumentata da 4 a 6 volte rispetto ai controlli sani, dato che ha portato a raccomandare il non utilizzo di ezetimibe nei soggetti con insufficienza epatica moderata-severa. Non è ritenuto necessario alcun aggiustamento posologico in soggetti affetti da insufficienza renale, non essendo il farmaco filtrato a livello glomerulare.

Studi effettuati su topi "ApoE knockout", modello animale di ipercolesterolemia severa e rapido sviluppo di aterosclerosi, ezetimibe al-



**FIGURA 2**  
 Struttura di ezetimibe.

■ ■ ■ *Non è ritenuto necessario alcun aggiustamento posologico in soggetti affetti da insufficienza renale, non essendo il farmaco filtrato a livello glomerulare.*

la dose di 3 mg/Kg ha inibito l'assorbimento di colesterolo in una percentuale maggiore del 90%. Dopo sei mesi di terapia i livelli plasmatici di colesterolo totale sono risultati ridotti di più del 60% rispetto ad animali non trattati; si è assistito, inoltre, ad una significativa riduzione della superficie delle lesioni aterosclerotiche aortiche.

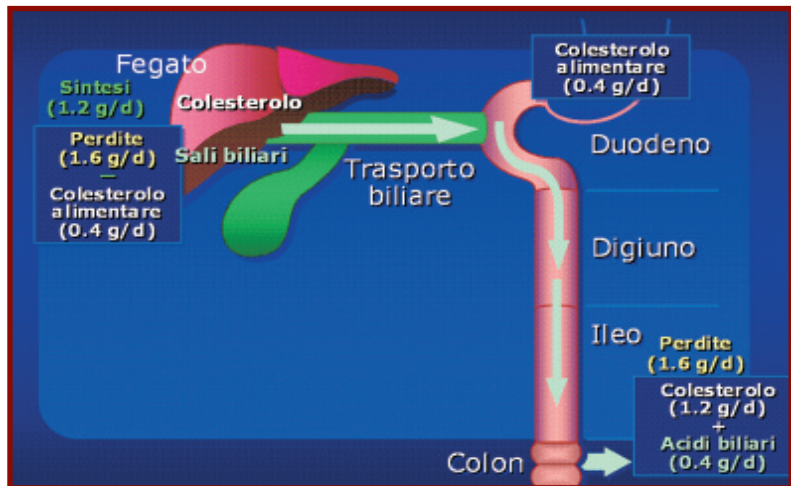
Nonostante la riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo si assiste, quale effetto compensatorio, ad un incremento della sintesi epatica di colesterolo, che potrebbe ridurre l'efficacia del farmaco nel controllo dei valori di colesterolemia. Per questo motivo sono stati studiati modelli animali di ipercolesterolemia cui è stata somministrata terapia combinata rappresentata da una statina (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina) più ezetimibe al dosaggio di 0,007 mg/kg, ed i risultati ottenuti supportano l'efficacia dell'uso della terapia di associazione al fine di aumentare il potere ipocolesterolemizzante.

La monoterapia con ezetimibe è stata valutata soprattutto in pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva, definita come valori di C-LDL compresi fra 130 e 250 mg/dL e livelli di trigliceridi inferiori a 350 mg/dL. In uno studio di fase II circa 300 soggetti affetti da ipercolesterolemia primitiva sono stati randomizzati alla terapia con ezetimibe 5 o 10 mg/die per un periodo di 12 settimane; il trattamento ha condotto alla riduzione dei valori di C-LDL del 16%

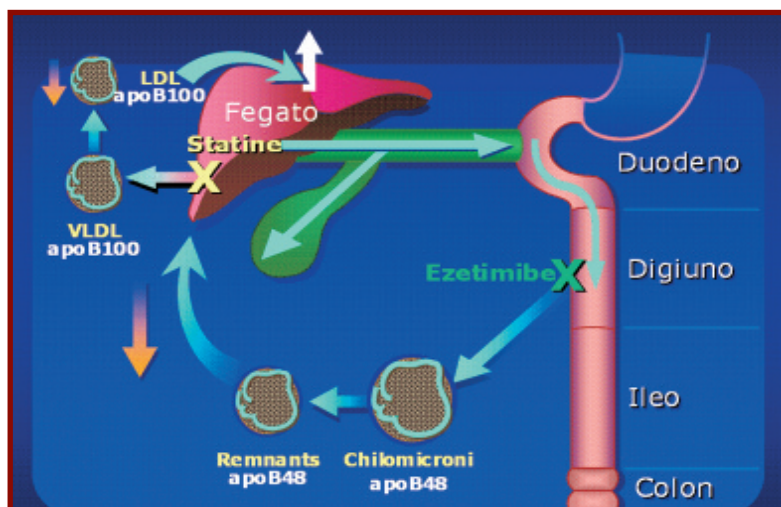
e 19% rispettivamente. Il 45% ed il 69% dei soggetti assegnati alla terapia con ezetimibe 5mg e 10 mg, rispettivamente, hanno raggiunto una riduzione dei livelli di colesterolo LDL >25%.

Utilizzando la concentrazione plasmatica di ezetimibe come surrogato della concentrazione del farmaco a livello dei siti di azione Essez e collaboratori hanno stabilito la relazione fra i livelli plasmatici di ezetimibe e gli effetti sulla riduzione del colesterolo LDL in soggetti adulti affetti da ipercolesterolemia primitiva sono stati associati all'assunzione di ezetimibe al dosaggio di 0,25 mg, 1 mg, 5 mg o 10 mg per un periodo di 12 settimane. Dopo 12 settimane di terapia si è assistito ad una riduzione dei valori basali di colesterolo LDL compresi fra il 13,8% per 0,25 mg e il 19,4% dei 10 mg, rispetto al placebo. Si è concluso che questo dosaggio fosse da ritenere la dose ottimale per la riduzione del colesterolo plasmatico.

Sudhop e collaboratori hanno condotto il primo studio disegnato per valutare l'effetto del farmaco sull'assorbimento intestinale di colesterolo; in questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, crossover, 18 uomini con ipercolesterolemia lieve-moderata (C-LDL compreso fra i 130 e 180 mg/dL; trigliceridi < 250 mg/dL) sono stati randomizzati all'assunzione di ezetimibe 10 mg/die o placebo per un periodo di due set-



**FIGURA 3**  
Bilancio del colesterolo.



**FIGURA 4**  
Meccanismo della doppia inibizione.

timane, cui ha fatto seguito un wash-out di 2 settimane, dopo il quale è stato effettuato un cross-over al trattamento alternativo per altre due settimane. Nel complesso è stata osservata una riduzione dell'assorbimento di colesterolo pari al 54% ed un incremento compensatorio della sintesi epatica nei soggetti trattati con farmaco. Dopo due settimane di trattamento con ezetimibe si è osservata una riduzione dei valori di C-LDL del 20,4% (da 142 mg/dL a 111 mg/dL), contro un aumento non significativo dell'1,9% nel gruppo placebo.

Non sono state osservate variazioni significative dei valori di Col.HDL e Trigliceridi rispetto al baseline nei soggetti trattati. Ma i dati più rilevanti di questo studio riguardano l'inibizione dell'assorbimento del colesterolo, che è risultata essere, negli individui che hanno partecipato allo studio, di circa il 54%. Inoltre la analisi della eliminazione fecale degli steroli dimostrava un chiaro aumento della eliminazione del colesterolo (sia di origine alimentare che biliare) senza effetti degni di nota sugli acidi biliari. Infine era evidente come il contributo maggiore a questa perdita, circa il 75%, derivasse dal colesterolo di origine biliare e non da quello alimentare.

Poiché il metabolismo del colesterolo è finemente regolato, il nostro organismo tenta di compensare la perdita di steroli per riportarsi in uno stato di equilibrio e questo obiettivo viene raggiunto da un aumento della sintesi endogena del colesterolo.

Queste osservazioni sono essenziali per comprendere l'azione dell'ezetimibe e per porre le basi razionali della associazione tra ezetimibe e statine, da una parte un farmaco che agisce sull'assorbimento intestinale, dall'altra una molecola che riduce la sintesi endogena del colesterolo.

## LA TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

L'organismo di un soggetto adulto contiene in media 140 g di steroli, principalmente sottoforma di colesterolo. Questo pool deriva dalla sintesi epatica (800-1000 mg al giorno) e dall'assorbimento intestinale, (400 mg al giorno). Il contenuto di colesterolo dell'organismo risulta dall'equilibrio fra produzione ed assorbimento, escrezione biliare, utilizzo per la sintesi di ormoni sessuali e membrane cellulari ed accumulo tissutale.

Attualmente sappiamo che la concomitante inibizione dell'assorbimento del colesterolo e inibizione della sintesi epatica porta ad una maggiore riduzione delle LDL e ad una maggiore percentuale di soggetti trattati che raggiungono il goal terapeutico rispetto all'utilizzo della statine in mono-terapia.

Le statine portano esclusivamente ad una riduzione della sintesi epatica del colesterolo bloccando l'azione dell'enzima HMGCoA-reductasi; di conseguenza gli epatociti controbilanciano la scarsità di colesterolo intracellulare aumentando il catabolismo delle LDL dal

circolo, tramite un aumento dell'espressione del recettore per le LDL. I meccanismi di omeostasi presenti nell'organismo reagiscono a tale deficit di colesterolo permettendone un maggiore assorbimento a livello intestinale, motivo per cui si svilupperebbe una certa "tolleranza" all'azione delle statine dopo un dato periodo di trattamento (è stato evidenziato che, in corso di terapie con statine, l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale può aumentare del 25% rispetto ai valori basali).

Fatte queste premesse, quindi, risultano di facile comprensione i vantaggi che possono derivare dall'inibizione contemporanea della sintesi epatica e dell'assorbimento intestinale del colesterolo.

La terapia con statine è sicuramente un'opzione farmacologica molto efficace, tuttavia, nonostante ciò, le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di mortalità al mondo, e solo una parte dei soggetti trattati raggiunge i goal terapeutici, che sono stati progressivamente modificati nel corso degli anni, fino ai più recenti indicati nella revisione dell'Adult Treatment Panel III del 2004, e che prevedono come goal "opzionale", in aggiunta ai valori precedentemente concordati di LDL <100 mg/dL, livelli di colesterolemia LDL molto bassi (<70 mg/dL, nonostante sembra che il rischio continui a ridursi fino a circa 40 mg/dL) in quei soggetti a rischio cardiovascolare particolarmente alto ed in prevenzione secondaria. I motivi per i quali buona parte dei soggetti in trattamento ipolipemizzante non raggiunge il goal terapeutico possono essere sostanzialmente ricondotti alla comparsa di effetti avversi nei confronti dei farmaci e, probabilmente, una sensibilità non ancora così sviluppata da parte della classe medica nei confronti di tali problematiche, che porta a considerare "accettabili" anche valori di colesterolemia LDL prossimi, ma non eguali, a quelli consigliati.

Risulta interessante osservare, inoltre, che i risultati di alcuni grandi studi di intervento far-

■ ■ ■ *Queste osservazioni sono essenziali per comprendere l'azione dell'ezetimibe e per porre le basi razionali della associazione tra ezetimibe e statine, da una parte un farmaco che agisce sull'assorbimento, dall'altra una molecola che riduce la sintesi endogena del colesterolo.*

macologico, quali il PROVE-IT e l'HPS, hanno evidenziato una significativa riduzione del rischio relativo nei rispettivi gruppi trattati in modo più aggressivo, ma hanno anche indicato che il rischio cardiovascolare residuo, nonostante l'efficacia della terapia impostata, rimane elevato.

Ad oggi la letteratura pubblicata sull'associazione terapeutica statine/ezetimibe è ormai abbondante. Ballantyne e collaboratori

hanno valutato l'efficacia di una terapia combinata composta da ezetimibe 10 mg ed atorvastatina 10, 20, 40 ed 80 mg/die in 628 soggetti con ipercolesterolemia primaria verso terapia con sola atorvastatina; i risultati hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore dei valori di Colesterolo totale, C-LDL, trigliceridi ed Apo B nei soggetti in terapia di associazione. Un'analisi ha valutato l'efficacia di una terapia combinata con ezetimibe + simvastatina, atorvastatina e pravastatina in tre differenti studi randomizzati, doppio cieco, controllati verso placebo, comprendenti in totale 1.313 soggetti con ipercolesterolemia primitiva. Dopo 12 settimane di trattamento si è assistito ad una maggiore riduzione dei valori di C-LDL nei gruppi assegnati alle terapie combinate, rispetto a quelli assegnati ad ezetimibe. Da tutti questi studi è chiaramente emerso come la associazione tra ezetimibe ed una statina portasse mediamente ad una ulteriore riduzione del colesterolo LDL rispetto a quanto assicurato dalla statina in monoterapia di circa il 20% un effetto osservabile solo ottuplicando, quanto meno, il dosaggio della statina preso in esame.

L'uso di ezetimibe in combinazione con simvastatina è stato valutato in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, patologia ad ereditarietà autosomica dominante caratterizzata da deficit quantitativo e funzionale dei recettori per le LDL, ipercolesterolemia severa e precoce sviluppo di aterosclerosi. In uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato 50 soggetti sono stati assegnati a monoterapia con simvastatina o atorvastatina 80 mg o terapia combinata eze-

■ ■ ■ *Risultano  
di facile comprensione  
i vantaggi che possono  
derivare dall'inibizione  
contemporanea  
della sintesi epatica  
e dell'assorbimento  
intestinale del colesterolo.*

timibe + statina; criteri di esclusione sono stati la presenza di epatopatia o il rialzo delle transaminasi > 2 volte il limite superiore di normalità, insufficienza renale, scompenso cardiaco, angina instabile, preceden-

te trattamento con fibrati; approssimativamente il 50% dei soggetti in ognuno dei due gruppi ha proseguito il trattamento con LDL-afesi, che faceva parte del protocollo terapeutico prima dell'inizio dello studio stesso.

Dopo 12 settimane di trattamento i pazienti assegnati al gruppo statina + ezetimibe hanno dimostrato una riduzione del C-LDL significativamente maggiore rispetto al gruppo in monoterapia con statina.

Eventi avversi sono accorsi nel 72,2% del gruppo statina + ezetimibe e nel 64,7% del gruppo assegnato a statina; i principali eventi avversi riportati sono stati cefalea, faringite, dolore toracico, nausea.

In soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote la terapia combinata sembra offrire vantaggi in termini di riduzione dei valori di C-LDL rispetto al trattamento con sola statina; tuttavia i risultati precedentemente riportati potrebbero essere inficiati dal concomitante trattamento con LDL-afesi in una elevata percentuale di soggetti

Ancor più recentemente sono stati pubblicati i risultati di un'altro studio di Ballantyne e collaboratori atto a paragonare l'efficacia dell'associazione ezetimibe 10mg + simvastatina 10, 20, 40 ed 80 mg vs atorvastatina 10, 20, 40 ed 80 mg, in soggetti in prevenzione secondaria.

L'associazione ezetimibe-simvastatina si è dimostrata più efficace di atorvastatina da sola, ad ogni dose ed effettuando la media delle varie dosi, nella riduzione della colesterolemia LDL e nell'incremento del livello di C-HDL. Inoltre, dato di notevole interesse, ha evidenziato una maggiore efficacia nel raggiungimento del goal terapeutico di 70 mg/dL (goal "opzionale" suggerito, per i soggetti in prevenzione secondaria a rischio particolarmente elevato, dall'ultima revisione del Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Panel) rispetto ad atorvastatina, ad ogni dosaggio somministrato.

L'associazione farmacologica non ha con-

dotto a riduzioni significative, rispetto alla terapia con atorvastatina, dei livelli plasmatici di proteina C reattiva.

Analoghi risultati, cioè una significativa riduzione della colesterolemia LDL ed un incremento del numero

di soggetti che hanno raggiunto il goal terapeutico, sono stati evidenziati dalla comparazione di ezetimibe-simvastatina e rosuvastatina (la statina attualmente in commercio più efficace sui parametri lipidici).

Recentemente si sono resi disponibili i dati di una metanalisi che ha paragonato la efficacia di dosi di partenza di rosuvastatina verso la associazione ezetimibe simvastatina. Anche in questo caso la associazione preconstituita è risultata superiore alla monoterapia.

Riassumendo brevemente le evidenze riportate si può concludere che la terapia di associazione ezetimibe + statina sembra apportare significativi miglioramenti al profilo lipidico rispetto alla monoterapia con statina. I risultati riportati in letteratura suggeriscono che la combinazione di ezetimibe al dosaggio di 10 mg/die ed una statina a basso dosaggio (ad esempio ezetimibe 10 mg + simvastatina 10 mg) possa condurre al medesimo effetto ipocolesterolemizzante di una monoterapia con statina ad elevata dose (ad esempio simvastatina 80 mg), con il vantaggio di ridurre i rischi di possibili reazioni avverse come documentato da una recente analisi sugli eventi avversi anche a lungo termine della terapia di associazione rispetto alla simvastatina. In questa analisi non si nota alcuna differenza tra i due tipi di intervento rispetto agli eventi avversi a fronte di una ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL del 20% circa.

In conclusione le evidenze fino ad oggi raccolte indicano ezetimibe come un farmaco efficace e con un buon profilo di sicurezza sia in monoterapia sia, principalmente, in associazione con le statine.

Tale farmaco è, quindi, utile in monoterapia nei pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata o come parte di una terapia di associazione in soggetti che non riescono a raggiungere i livelli di Col. e LDL consigliati con i massimi dosaggi di altri agenti ipolipemizzanti.

La co-somministrazione di ezetimibe ed una

- tients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41: 943-949.
- Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J*. 2002; 144 (suppl. 6): S33-S42.
- Heart Disease and Stroke Statistics ? 2003 update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.
- Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, et al. Coadministration of colesvelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis*. 2001; 158: 407-416.
- Knopp RH, gitter H; truitt T et al. Effects of ezetimibe, a new selective cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003; 24: 729-741.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 341: 498-511.
- Kosoglou T, Guillaume M, Sun S, et al. Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe. *Atherosclerosis*. 2001; 2 (suppl): 38.
- Kosoglou T, Kakkar T, Statkevich P et al. Multiple-dose safety and pharmacokinetics of ezetimibe in adolescent children. *Clin Pharmacol ther*. 2001; 69:52
- LIPID Study Group. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: The LIPID trial follow-up. *Lancet*. 2002; 359: 1379-1387.
- Mc Kenney J. Combination therapy for elevated low-density lipoprotein Cholesterol: The key to coronary artery disease risk reduction. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 8K-20K.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 1096-1107.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-merz CN, et al ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. *Circulation*. 2002; 106: 1024-1028.
- Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug metab Dispos*. 2002; 30: 430-437.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N. Engl J med*. 1990; 332: 1700-1707.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 334:1383-1389.
- Repa JJ, Dietschy JM, Turley SD. Inhibition of cholesterol absorption by SCH 58053 in the mouse is not mediated via change in the expression of mRNA for ABCA1, ABCG5 or ABCG8 in the enterocyte. *J Lipid res*. 2002; 43: 1864-1874.
- Salisbury BG, Davis HR, Burrier RE, et al. Hypocholesterolemic activity of a novel inhibitor of cholesterol absorption, SCH 48461. *Atherosclerosis*. 1995; 115: 45-63.
- Shek A, Ferril MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 908-917.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med*. 1995; 333: 1301-1307.
- Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002; 106: 1943-1948.
- The 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. *N Eng J Med*. 1998; 339: 1349-1357.
- Van Heek M, Austin TM, Farley C, et al. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, normalizes combined dyslipidemia on obese hyperinsulinemic hamsters. *Diabetes*. 2001; 50: 1330-1335
- Van Heek M, France CF, Compton DS et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolite of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283: 157-163.





Tipografia Viscontea  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382/526253 r.a. - Fax 0382/423120