

# Inibizione dell'assorbimento del colesterolo dalla fisiologia alla farmacologia clinica

**ENZO MANZATO**

Università degli Studi di Padova

L'organismo di un soggetto adulto contiene in media 140 g di steroli, principalmente sottoforma di colesterolo. Questo pool deriva dalla sintesi da parte del fegato, mediante la quale vengono prodotti 500-1000 mg al giorno, e dall'assorbimento intestinale, pari a circa 400 mg al giorno. Il contenuto di colesterolo dell'organismo rimane pressoché costante in quanto produzione ed assorbimento vengono bilanciati dall'escrezione biliare e dall'utilizzo per la sintesi di ormoni sessuali ed accumulo tissutale.

Il fegato gioca un ruolo primario nel bilancio del colesterolo e nelle regolazione dei valori plasmatici delle LDL. La sintesi di colesterolo è regolata dall'enzima tappa limitante HMGCoA-reduttasi, che catalizza la formazione di HMGCoA a partire dal mevalonato, e rappresenta il "bersaglio" delle statine.

Il colesterolo sintetizzato dal fegato è, successivamente, secreto nella bile o incorporato nelle lipoproteine e quindi immesso in circolo (*Figure 1 e 2*).

L'assorbimento intestinale del colesterolo rappresenta l'altra via di ingresso del colesterolo nell'organismo e, quindi, tale fonte influisce sui livelli plasmatici di LDL. Il colesterolo a livello del lume intestinale deriva dagli alimenti assunti con la dieta e, in misura più rilevante, dal colesterolo biliare; circa il 50% del pool di colesterolo intestinale è riassorbito e reimpresso nell'organismo (andando così a completare il circolo entero-epatico) ed il restante 50% viene eliminato con le feci.

## Assorbimento del colesterolo

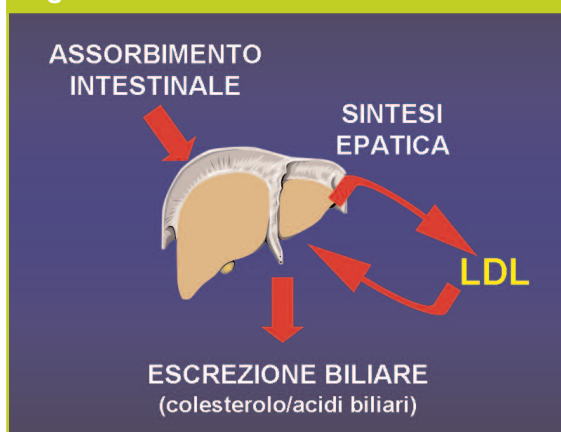
L'assorbimento intestinale del colesterolo è un processo complesso, composto principalmente da tre fasi: fase intraluminale (idrolisi dei lipidi assunti con la dieta e solubilizzazione del colesterolo tramite formazione di micelle), fase di trasporto trans-membrana (il colesterolo viene rilasciato dalle micelle a livello dell'orletto a spazzola e viene captato dagli enterociti) e fase intracellulare (successiva esterificazione, incorporazione nei chilomicroni nascenti e secrezione nel circolo linfatico).

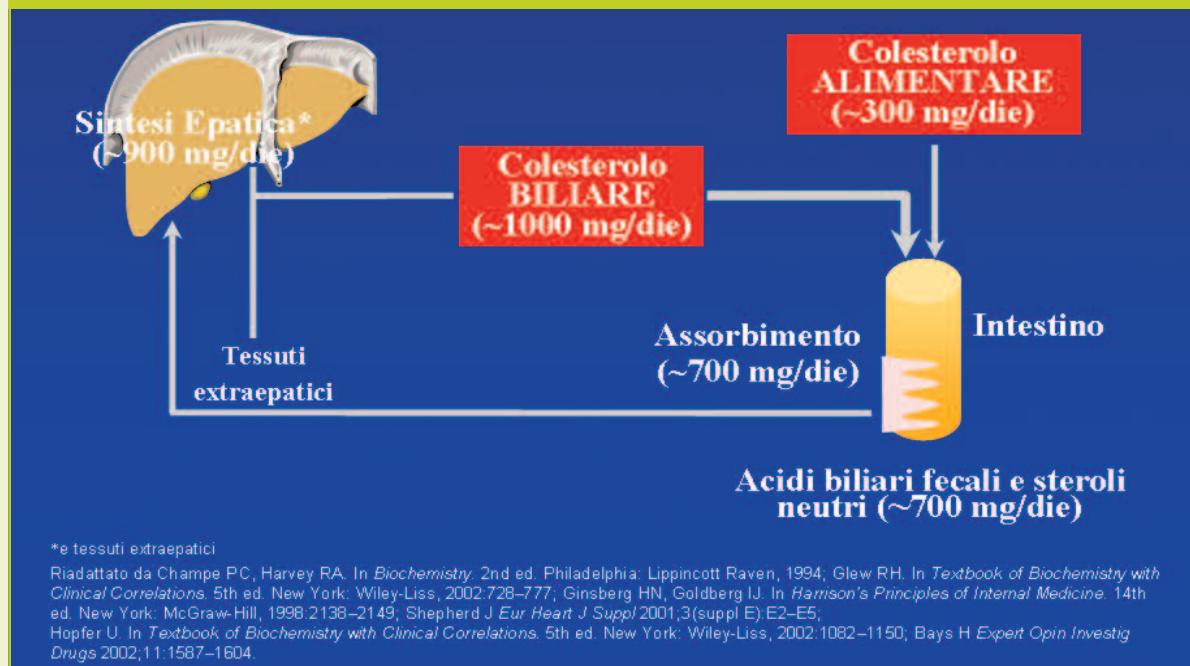
La fase del trasporto trans-membrana sembra implicare un gran numero di trasportatori, tra cui la proteina Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1), l'aminopeptidasi N, l'annexina-2/caveolina-1 (ANX2/CAV1) e l'ATP-binding cassette (ABC), nonostante una piccola quota attraverso gli enterociti per diffusione passiva.

Sono numerose le evidenze che supportano la presenza di meccanismi di trasporto attivi nell'uptake del colesterolo da parte degli enterociti:

- Steroli vegetali quali sitosterolo e campesterolo, che differiscono dal colesterolo solo per il grado di saturazione del nucleo sterolico o nella catena laterale C24, sono assorbiti a livello intestinale meno efficientemente rispetto al colesterolo stesso
- La sosterolemia (rara malattia metabolica, ad ereditarietà autosomica recessiva, caratterizzato dall'eccessivo assorbimento di steroli vegetali) sem-

**Figura 1** *Metabolismo del colesterolo.*



**Figura 2** Sintesi e assorbimento del colesterolo.

bra rappresentare un modello in cui venga persa la capacità, a livello intestinale, di distinguere fra steroli vegetali e colesterolo

- Il trasporto del colesterolo segue una cinetica di secondo ordine, e risulta influenzata dalla presenza di proteasi
- L'assorbimento intestinale di colesterolo può essere inibito selettivamente da parte di inibitori
- Esistono differenze inter ed intra-specie per quanto riguarda l'assorbimento del colesterolo, che lascia pensare alla presenza di una regolazione multigenica di tali meccanismi

È stato suggerito che il trasportatore intestinale ABCA1 (ATP-binding-cassette A1) possa essere responsabile dell'efflusso retrogrado di colesterolo dagli enterociti al lume intestinale al fine di essere eliminato per via fecale, dal momento che sia l'assorbimento del colesterolo sia l'espressione del gene per ABCA1 può essere regolata dal recettore nucleare X per i retinoidi e dal recettore epatico X nei topi. Le successive caratterizzazioni di ceppi di topi privi di ABCA1 e di polli portatori di variazioni spontanee di tale proteina hanno permesso di evidenziare lo scarsa influenza sulla percentuale di colesterolo assorbito e sul-

l'escrezione fecale o biliare; è stato quindi ipotizzato che ABCA1 possa essere implicata nel trasferimento del colesterolo dagli enterociti ai macrofagi nei linfonodi ed in circolo (Figura 3).

Più recentemente sono stati identificati due geni (ABCG5 e ABCG8), responsabili della codifica di trasportatori ABC espressi a livello epatico ed intestinale; mutazioni a carico di tali proteine sono state identificate nella sisterolemia, patologia caratterizzata da un eccessivo assorbimento di sistosterolo e colesterolo; mediante esperimenti in vitro e su modelli animali transgenici è stato dimostrato che ABCG5 e ABCG8 formano un eterodimero localizzato sull'orletto a spazzola degli enterociti e fungono da sistema di efflusso per colesterolo e steroli vegetali nel piccolo intestino e nel fegato.

Tali osservazioni spiegano almeno in parte perché l'assorbimento del colesterolo è un processo selettivo, nel corso del quale gli steroli vegetali non vengono assorbiti.

ABCG5 ed ABCG8 sembrano coinvolti, inoltre, nella regolazione della quantità di colesterolo assorbito a livello intestinale, in condizioni fisiologiche e patologiche, nella secrezione biliare di

colesterolo e nel trasporto del colesterolo dagli enterociti al lume intestinale (Figura 3).

L'iper-espressione di queste due proteine nel fegato e nell'intestino porta all'aumento della secrezione biliare di colesterolo, mentre la delezione dei relativi geni in modelli animali conduce ad una significativa riduzione della secrezione biliare di colesterolo. Inoltre la delezione di Abcg8 porta ad un incremento dell'assorbimento intestinale di colesterolo.

Nel corso degli anni '90 numerosi gruppi di ricerca hanno focalizzato le proprie risorse sull'identificazione di trasportatori per il colesterolo localizzati a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti. Kramer e collaboratori hanno identificato due proteine trans-membrana di 80 e 145 kilodalton, candidate al ruolo di regolatori dell'assorbimento intestinale del colesterolo.

Recentemente è stato sviluppato un nuovo inibitore dell'assorbimento del colesterolo, chiamato ezetimibe, che riduce l'assorbimento intestina-

le del colesterolo senza influire sull'espressione intestinale dei geni Sr-b1, Abca1, Abcg5 o Abcg8. È stato chiarito che ezetimibe inibisce l'attività dei trasportatori situati a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti che mediano attivamente l'uptake del colesterolo.

Altmann e collaboratori hanno identificato nella Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1) il candidato ideale al ruolo di trasportatore di colesterolo sensibile all'azione di ezetimibe. NPC1L1 è caratterizzata da oltre il 50% di omologia aminoacidica a NPC1, che risulta implicata nello sviluppo di patologie dell'accumulo del colesterolo quali la Niemann Pick di tipo C e svolge funzioni di smistamento intracellulare del colesterolo (Figura 4).

Tuttavia a differenza di NPC1, che viene espressa in un gran numero di tessuti, NPC1L1 è espressa prevalentemente a livello del tratto gastro-enterico, ed in particolare nel digiuno prossimale; topi privi di NPC1L1 mostrano una riduzione del 70% dell'assorbimento intestinale del colesterolo rispetto ai ceppi wild-type, che non viene modificato dall'utilizzo di ezetimibe.

Tuttavia i primi tentativi di ricostruire in vitro i meccanismi di assorbimento del colesterolo utilizzando NPC1L1 sono risultati fallimentari, dimostrando la necessità di altri complessi proteici per la formazione di un trasportatore del colesterolo; in particolare tali strutture proteiche comprendono la caveolina 1 e l'annexina 2, i quali si pensa vengano a formare eterodimero.

Il trattamento farmacologico con ezetimibe distrugge tali eterodimeri esclusivamente in topi ipercolesterolemici (sottoposti a dieta ricca in colesterolo o privi di recettore per le LDL), indicando che questi potrebbero essere ulteriori bersagli dell'attività di ezetimibe.

Nel loro complesso tali studi suggeriscono che al di là di ABCG5, ABCG8 ed NPC1L1 altri trasportatori possano essere coinvolti nell'assorbimento del colesterolo, il quale, è bene ricordare, consiste in un processo caratterizzato da più tappe, regolato da più geni, la cui efficienza è determinata dall'effetto netto derivante dell'influsso e dall'efflusso attraverso l'orletto a spazzola degli enterociti.

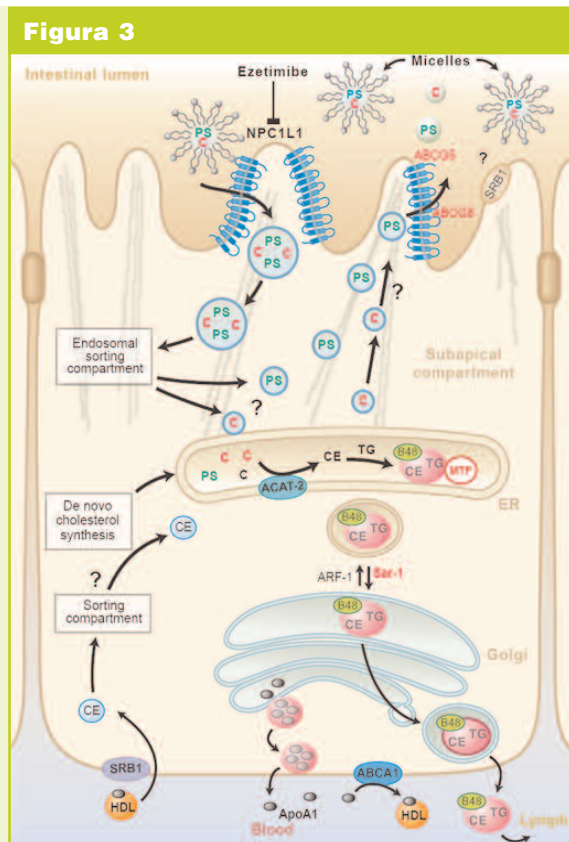
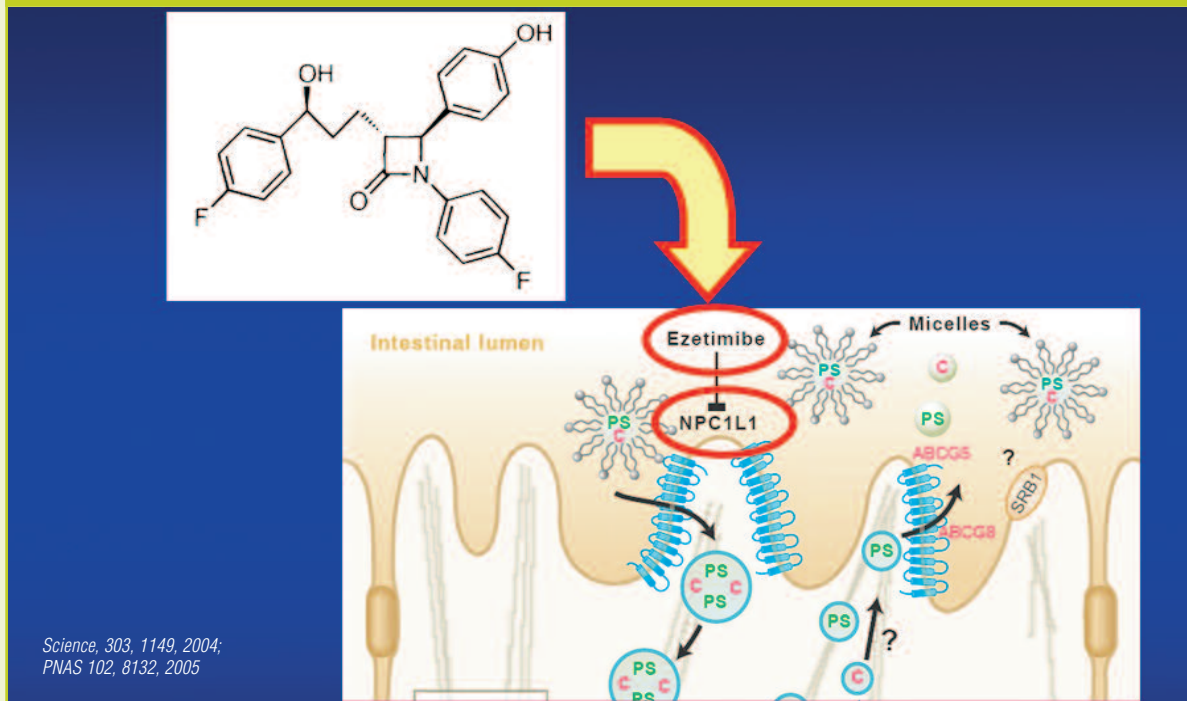


Figura 4



L'utilizzo degli inibitori dell'assorbimento del colesterolo per il trattamento dell'ipercolesterolemia è una strategia terapeutica di vecchia data, e nel corso degli ultimi 30 anni sono state sviluppate numerose classi di composti.

L'acido urodesossicolico è stato utilizzato per il trattamento dei calcoli di colesterolo per oltre 20 anni, ed uno dei suoi potenziali meccanismi d'azione è la riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo. Il meccanismo principale mediante cui gli acidi biliari idrofili inibiscono l'assorbimento intestinale del colesterolo sembra correlato al loro uptake da parte delle micelle di colesterolo intraluminali, riducendone di conseguenza l'assorbimento a livello intestinale.

Gli steroli vegetali ricoprono, per le piante, lo stesso ruolo che il colesterolo svolge nel mondo animale. Nel corso degli ultimi 10 anni sono stati condotti numerosi studi riguardo l'efficacia di tali sostanze sulla riduzione della colesterolemia negli esseri umani. Le dosi efficaci sono comprese fra 1,5 e 3 grammi al giorno, le quali possono condurre ad una riduzione della colesterolemia LDL compresa fra il 12 ed il 16%.

A differenza del colesterolo gli steroli vegetali vengono assorbiti in misura molto scarsa a livello intestinale, così che la loro concentrazione a livello plasmatico sia trascurabile. Il meccanismo tramite cui gli steroli vegetali sono in grado di ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo risiede nella loro capacità di essere incorporati in micelle nel lume intestinale, spiazzare il colesterolo e portare alla sua precipitazione con altri steroli vegetali non solubili. Inoltre la competizione fra colesterolo e steroli vegetali per l'incorporazione nelle micelle e per l'utilizzo dell'ACAT può spiegare l'effetto inibitorio di grandi quantità di steroli vegetali sull'assorbimento intestinale del colesterolo. Tale meccanismo riduce il contenuto epatico di colesterolo e trigliceridi, che viene compensato da due meccanismi, quali l'incremento della sintesi di colesterolo e l'aumento dell'espressione epatica del recettore per le LDL.

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 monoterapia.

Le statine portano esclusivamente ad una riduzione della sintesi epatica del colesterolo bloccando l'azione dell'enzima HMGCoA-reduttasi; 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.

### **Inibitori specifici dell'assorbimento del colesterolo**

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidiononi (*Figura 4*).

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. Studi recenti hanno permesso di identificare la proteina di membrana NPC1L1 come bersaglio principale dell'azione di ezetimibe.

Paragonato ad altri farmaci ipolipemizzanti che agiscono a livello enterico (ad esempio le resine a scambio ionico) ezetimibe sembra non interferire con l'assorbimento dell'acido taurocolico e dei trigliceridi (*Figura 4*).

I risultati di studi su modelli animali hanno indicato che gli effetti biologici di ezetimibe sono espletati prevalentemente dal suo metabolita attivo glucuronidato. Il farmaco assunto per os viene rapidamente assorbito dalle cellule della mucosa inte-

stinale, nelle quali va incontro ad un importante processo di glucuronidizzazione (più del 95% del farmaco). 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 suggeriscono che la biodisponibilità dell'ezetimibe dopo somministrazione orale può aumentare del 25-30% se assunto in concomitanza con un pasto ricco di lipidi (sebbene questo aumento non modifichi sostanzialmente l'efficacia o il profilo di sicurezza del farmaco, che è caratterizzato da un limitato assorbimento).

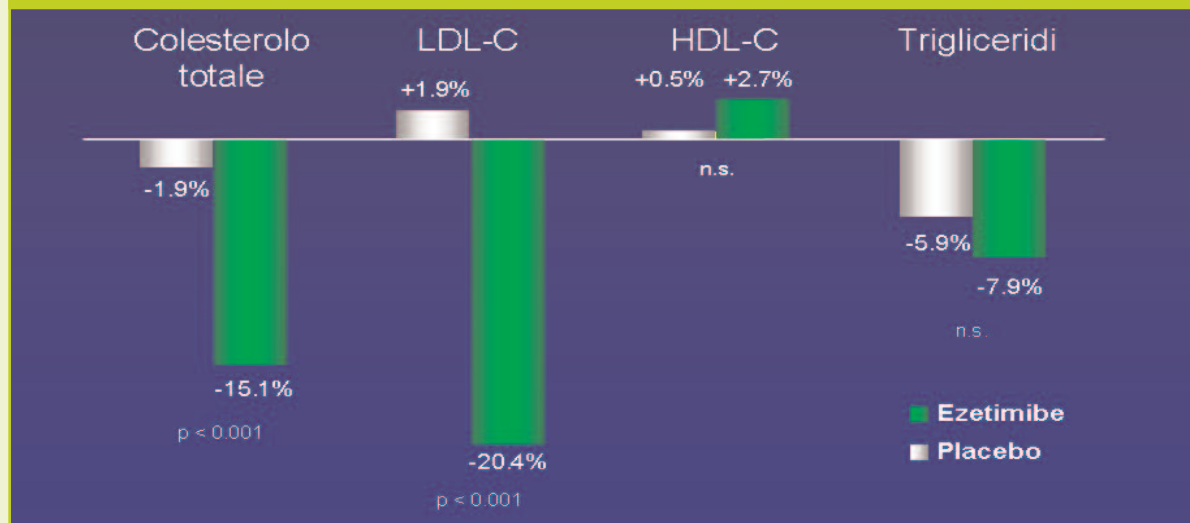
Una singola dose di farmaco somministrata a soggetti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child di 5-6) ha condotto ad un'area sotto la curva totale pari a 1,7 volte quella calcolata dopo somministrazione della stessa dose a soggetti sani. In soggetti con insufficienza epatica moderata (punteggio 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. Siccome non sono noti gli effetti di un'assunzione prolungata di farmaco in tali pazienti l'uso di ezetimibe non è attualmente raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica moderata o severa.

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

Ezetimibe ha dimostrato un'attività ipocolesterolemizzante selettiva e statisticamente significativa in topi, ratti, cani e scimmie nutrite con una dieta ricca in colesterolo; ad esempio la somministrazione di ezetimibe alla dose di 1 mg/Kg ha inibito l'assorbimento di colesterolo del 92% in ratti nutriti con dieta ricca di colesterolo.

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

**Figura 5** Lipidi plasmatici (effetti di ezetimibe).

to, inoltre, ad una significativa riduzione della superficie delle lesioni aterosclerotiche aortiche.

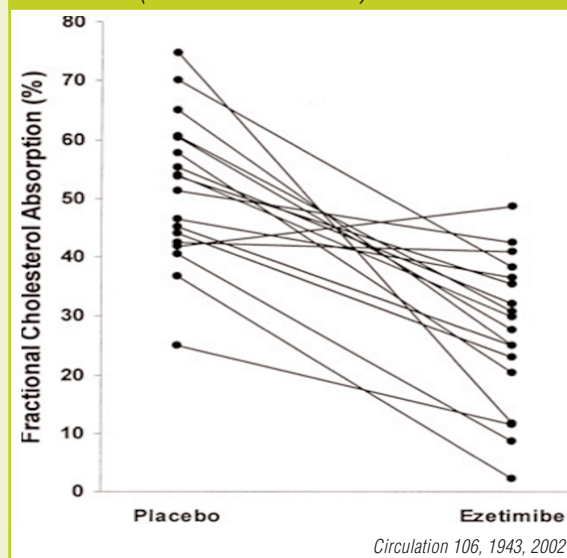
Tuttavia, nonostante la riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo ezetimibe sembra promuovere la sintesi di colesterolo epatico come effetto compensatorio, che potrebbe ridurre l'efficacia del farmaco nel controllo dei valori di colesterolemia. Per questo motivo sono stati studiati modelli 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; 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 ampiamente valutata, sia su modelli animali che su soggetti sani ed ipercolesterolemici, dimostrandosi efficace (riduzione media della colesterolemia LDL del 20-25% al dosaggio di 10 mg) e sicura, mantenendo un ottimo profilo di tollerabilità ed inducendo nel contempo una riduzione dell'assorbimento del colesterolo (Figure 5, 6 e 7).

Tuttavia il maggior interesse nell'utilizzo di ezetimibe è indirizzato all'associazione con terapie ipolipemizzanti con differente meccanismo d'azione. In quei casi in cui un solo farmaco non si dimostri efficace nel raggiungimento del goal terapeutico desiderato o quando risulti impossibile incrementarne la posologia per intolleranza o comparsa di eventi avversi.

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 piccola parte dei soggetti trattati raggiungono i goal terapeutici, che sono stati progressivamente modificati nel corso degli anni, fino ai più

**Figura 6** Assorbimento del colesterolo nell'uomo (effetto di ezetimibe).

**Figura 7** *Metabolismo del colesterolo nell'uomo (effetti di ezetimibe).*

total sterol excretion, /d	999±751	1718±930	<0.001
dic sterol excretion, mg/d	264±209	308±182	0.068
cholesterol synthesis, mg/d	931±1027	1763±1098	<0.001

Geometric mean±SD.

*Circulation* 106, 1943, 2002

recenti indicati nella revisione dell'Adult Treatment Panel III del 2004, i quali 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 40mg/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 raggiungono il goal terapeutico possono essere sostanzialmente ricondotti alla comparsa di effetti avversi nei confronti dei farmaci allorquando risulta necessario un incremento di posologia e, d'altra parte, una sensibilità non ancora così svilup-

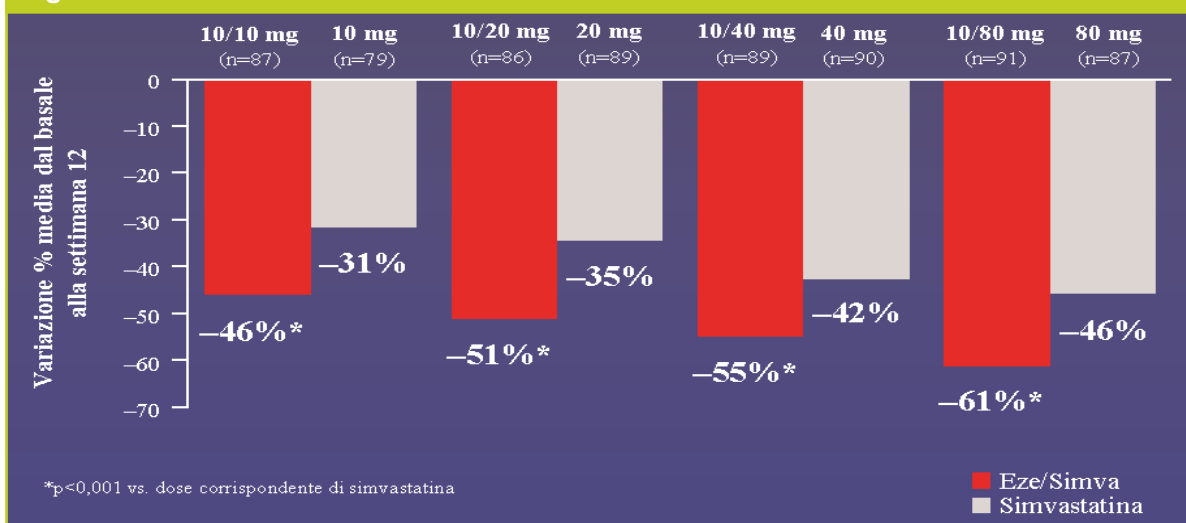
pata da parte della classe medica nei confronti di tali problematiche, che porta a considerare "accettabili" anche valori di colesterolemia LDL prossimi, ma non eguali, a quelli consigliati.

Risulta interessante osservare, inoltre, che i risultati di alcuni grandi studi di intervento farmacologico, 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.

Al giorno d'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 primitiva verso terapia con sola atorvastatina; i risultati hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore dei valori di Col.totale, Col.LDL, trigliceridi ed Apo B nei soggetti in terapia di associazione (Figure 8). Un'analisi condotta da Melani e collaboratori ha valutato l'efficacia di una terapia combinata con ezetimine + simvastatina, atorvastatina e pravastatina in tre differenti studi randomizzati, doppio cieco, controllati verso placebo, comprendenti in totale 1.313 soggetti con iper-

**Figura 8** *Eze/Simva - Studio Fattoriale di Efficacia. Riduzione del C-LDL.*



colesterolemia primitiva. Dopo 12 settimane di trattamento si è assistito ad una maggiore riduzione dei valori di Col.LDL nei gruppi assegnati alle terapie combinate, rispetto a quelli assegnati ad ezetimibe.

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 ezetimibe + 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, precedente trattamento con fibrati; approssimativamente il 50% dei soggetti in ognuno dei due gruppi ha proseguito il trattamento con LDL-afèresi, 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 Col.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 omozigoti, che formano una popolazione caratterizzata da un'ipercolesterolemia di difficile gestione terapeutica, la terapia combinata sembra offrire vantaggi in termini di riduzione dei valori di Col.LDL rispetto al trattamento con sola statina; tuttavia i risultati precedentemente riportati potrebbero essere inficiati dal concomitante trattamento con LDL-afèresi in una elevata percentuale di soggetti.

Dati recentemente pubblicati hanno evidenziato una riduzione del 46% circa della colesterolemia LDL, del 24% dei trigliceridi ed un incremento del 9% circa della colesterolemia HDL in soggetti trattati con ezetimibe 10 mg + simvastatina

10mg, dati sovrapponibili a quelli ottenuti con simvastatina 80 mg, con un numero di eventi avversi sovrapponibili.

Ancor più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio VYVA (Vytorin vs. Atorvastatin), atto a paragonare l'efficacia dell'associazione ezetimibe 10 mg + simvastatina 10, 20, 40 ed 80 mg vs atorvastatina 10, 20, 40 ed 80mg, in soggetti in prevenzione secondaria.

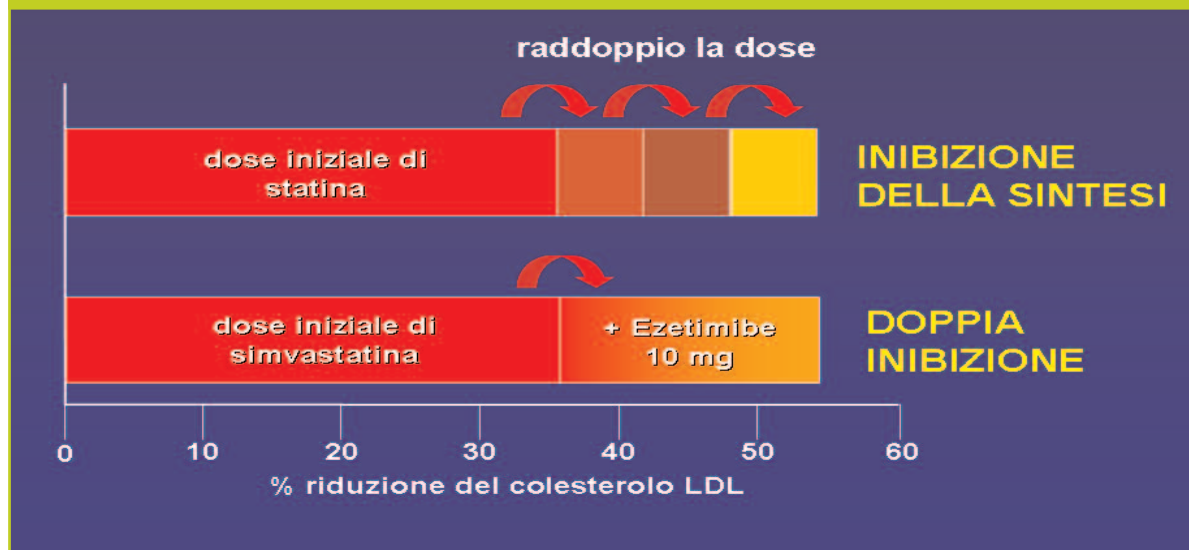
L'associazione ezetimibe-simvastatina si è dimostrata più efficace di atorvastatina da sola, ad ogni dose ed effettuando la media delle varie dosi, nella riduzione della colesterolemia LDL e, dato probabilmente di maggiore interesse, ha evidenziato una maggiore efficacia nel raggiungimento del goal terapeutico 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 condotto, infine, 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 più efficace attualmente in commercio).

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, ezetimibe o altri farmaci ipocolesterolemizzanti. I risultati riportati in letteratura suggeriscono che la combinazione di ezetimibe al dosaggio di 10 mg/die ed una statina a basso dosaggio (ad ex ezetimibe 10 mg + simvastatina 10 mg) possa condurre al medesimo effetto ipocolesterolemizzante di una monoterapia con statina ad elevata dose (ex simvastatina 80mg), con il vantaggio di ridurre i rischi di possibili reazioni avverse (*Figura 9*).



**Figura 9** La doppia inibizione dell'assorbimento e della sintesi del colesterolo.

### Sicurezza d'uso di ezetimibe

La tollerabilità della terapia con ezetimibe è stata valutata in numerosi studi clinici in più di 5000 pazienti nei soli studi citati in questa trattazione. In studi controllati vs placebo ezetimibe è risultato ben tollerato, senza una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al placebo. I soggetti trattati con statina + ezetimibe hanno più frequentemente sviluppato rialzo delle transaminasi > 3 volte il limite superiore di normalità rispetto ai soggetti in monoterapia con statina. Il rialzo dei valori di CK > 10 volte il limite superiore di normalità è risultato paragonabile tra i gruppi in trattamento con ezetimibe e quelli in terapia combinata.

In corso di insufficienza epatica l'AUC di ezetimibe risulta 6 volte maggiore rispetto quella calcolata in soggetti sani, quindi l'uso del farmaco non è raccomandato in corso di insufficienza epatica moderata-severa.

Ezetimibe viene metabolizzato principalmente a mezzo di un processo di glucuronidazione a livelli della parete intestinale, e solo meno del 10% di una dose viene escreto per via renale. Non vengono raccomandati aggiustamenti posologici in corso di insufficienza renale.

Ezetimibe viene classificato come farmaco di categoria C, cioè per il quale non sono stati effet-

tuati studi attendibili e controllati su donne in gravidanza. Studi condotti su conigli e topi in gravidanza hanno mostrato possibile teratogenicità (malformazioni scheletriche); non è noto se il farmaco o suoi metaboliti siano rintracciabili nel latte materno. Alla luce di tali evidenze l'uso del farmaco è controindicato in corso di gravidanza ed allattamento.

Sebbene la farmacocinetica di ezetimibe sia stata studiata in bambini ed adolescenti dai 10 ai 18 anni di età, e non sembra differire sostanzialmente da quella dei soggetti adulti, non sono stati effettuati studi clinici mirati a testare la sicurezza del farmaco nella popolazione pediatrica.

Considerata la principale via metabolica del farmaco (glucuronidazione a livello del lume intestinale), esistono poche interazioni con farmaci che vengono metabolizzati seguendo la via del citocromo P450. Non sono state riportate modificazioni della cinetica di dicumerolici, glicipizide, etinil-estradiolo e statine quando somministrate insieme ad ezetimibe.

Potrebbero essere presenti interazioni con altri farmaci che esplicano il proprio meccanismo di azione a livello del lume intestinale; ad ex la co-somministrazione di colestiramina ha ridotto l'AUC dell'ezetimibe del 55% e della frazione coniugata dell'80%.

Studi specifici hanno evidenziato che l'utilizzo di ezetimibe non ha influenzato l'assorbimento di progesterone, etinil.estradiolo e vitamine liposolubili del gruppo A e D.

In conclusione le evidenze fino ad oggi raccolte indicano ezetimibe come un farmaco sicuro ed efficace 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.LDL consigliati con i massimi dosaggi di altri agenti ipolipemizzanti. La co-somministrazione di ezetimibe ed una statina a basso dosaggio conduce ad una riduzione di Col.LDL del tutto sovrapponibile o superiore a quello ottenibile con una statina somministrata a dosaggio massimale, con il vantaggio di una riduzione dei possibili eventi avversi.

Sono attualmente in corso studi di intervento atti a verificare l'efficacia del farmaco non solo sull'efficacia ipolipemizzante, ma su end-point caratterizzanti quali eventi o mortalità cardiovascolare.

## Bibliografia

Altmann SW, Davis HR Jr, Yao X, Laverty M, Compton DS, Zhu LJ, Crona JH, Caplen MA, Hoos LM, Tetzloff G, Priestley T, Burnett DA, Strader CD, Graziano MP. The identification of intestinal scavenger receptor class B, type I (SR-BI) by expression cloning and its role in cholesterol absorption. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1580: 77-93.

Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-1204.

Aronow WS, Ahn C. Correlation of serum lipids with the presence or absence of coronary artery disease in 1739 men and women aged > 62 years. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 702-703.

Ballantyne C, Houry J, Notarbartolo A et al. Effects of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-2415.

Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487-1494.

Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP, Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-2415.

Bays HE, Moore PB, Dreholb MA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin ther.* 2001; 23: 1209-1230.

Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, Kwiterovich P, Shan B, Barnes R, Hobbs HH. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-1775.

Brown G., Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N. Engl. J. Med* 1990; 323: 1289-98.

Burnett DA, Caplen MA, Davis HR Jr et al. 2 Azetidinones as inhibitors of cholesterol absorption. *J Med Chem.* 1994; 37: 1733-1736

Burnett DA, Caplen MA, Davis HR Jr, Burrier RE, Clader JW. 2-Azetidinones as inhibitors of cholesterol absorption. *J Med Chem* 1994; 37: 1733-1736.

Carey MC, Montet JC, Phillips MC, Armstrong MJ, Mazer NA. Thermodynamic and molecular basis for dissimilar cholesterol solubilizing capacities by micellar solutions of bile salts: cases of sodium chenodeoxycholate and sodium ursodeoxycholate and their glycine and taurine conjugates. *Biochemistry* 1981; 20: 3637-3648.

Carey MC, Small DM. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man. *J Clin Invest* 1978; 61: 998-1026.

Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, Loftus SK, Zhang D, Cummings C, Gu J, Rosenfeld MA, Pavan WJ, Krizman DB, Nagle J, Polymeropoulos MH, Sturley SL, Ioannou YA, Higgins ME, Comly M, Cooney A, Brown A, Kaneski CR, Blanchette-Mackie EJ, Dwyer NK, Neufeld EB, Chang TY, Liscum L, Tagle DA, et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 1997; 277: 228-231.

Castelli WP, et al., Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 256; 2835-38,1986.

Clader JW. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor. *J Med Chem* 2004; 47: 1-9.

Compassi S, Werder M, Boffelli D, Weber FE, Hauser H, Schulthess G. Cholesteryl ester absorption by small intestinal brush border membrane is protein-mediated. *Biochemistry* 1995; 34: 16473-16482.

Courtney RD, Kosoglou T, Statkevich P et al. Effect of food on the oral bioavailability of ezetimibe. *Clin Pharmacol ther.* 2002; 71:80.

Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 943-949.

- Davidson et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-2134.
- Davis HR jr, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Biol.* 2001; 21: 2032-2038.
- Davis HR, Pula KK, Alton KB, Burrier RE, Watkins RW. The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in dogs. *Metabolism* 2001; 50: 1234-1241.
- Davis HR, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, Yao X, Iyer SP, Lam MH, Lund EG, Detmers PA, Graziano MP, Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of wholebody cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279: 33586-33592.
- Dawber TR. *The Framingham Study; the epidemiology of atherosclerotic disease.* Cambridge, Harvard University Press, 1980.
- Detmers PA, Patel S, Hernandez M, Montenegro J, Lisnock JM, Pikounis B, Steiner M, Kim D, Sparrow C, Chao YS, Wright SD. A target for cholesterol absorption inhibitors in the enterocyte brush border membrane. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486: 243-252.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA.* 1998; 279: 1615-1622.
- Duan LP, Wang HH, Wang DQ-H. Cholesterol absorption is mainly regulated by the jejunal and ileal ATP-binding cassette sterol efflux transporters Abcg5 and Abcg8 in mice. *J Lipid Res* 2004; 45: 1312-1323.
- Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1092-1097.
- EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
- Executive Summary of the 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). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *Jama* 2001; 285: 2486-2497.
- Ezzet F, wexler D, Statkevich P et al. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41: 943-949.
- Feldman T, Koren M, Insull W Jr, McKenney J, Schrott H, Lewin A, Shah S, Sidisin M, Cho M, Kush D, Mitchel Y. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1481-1486.
- Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-1091.
- Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-2475.
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 620-629.
- 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.
- Hardison WGM, Grundy SM. Effect of ursodeoxycholate and its taurine conjugate on bile acid synthesis and cholesterol absorption. *Gastroenterology* 1984; 87: 130-135.
- Hauser H, Dyer JH, Nandy A, Vega MA, Werder M, Bieliauskaite E, Weber FE, Compassi S, Gemperli A, Boffelli D, Wehrli E, Schulthess G, Phillips MC. Identification of a receptor mediating absorption of dietary cholesterol in the intestine. *Biochemistry* 1998; 37: 17843-17850.
- 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.
- 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.
- Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- Heinemann T, Axtmann G, von Bergmann K. Com-

parison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 827-831.

Hernandez M, Montenegro J, Steiner M, Kim D, Sparrow C, Detmers PA, Wright SD, Chao YS. Intestinal absorption of cholesterol is mediated by a saturable, inhibitable transporter. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486: 232-242.

Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, et al. Coadministration of colestevam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis*. 2001; 158: 407-416.

Ikeda I, Tanabe Y, Sugano M. Effects of sitosterol and sitostanol on micellar solubility of cholesterol. *J Nutr Sci Vitaminol* 1989; 35: 361-369.

Ikeda I, Tanaka K, Sugano M, Vahouny GV, Gallo LL. Discrimination between cholesterol and sitosterol for absorption in rats. *J Lipid Res* 1988; 29: 1583-1591.

Ikeda I, Tanaka K, Sugano M, Vahouny GV, Gallo LL. Inhibition of cholesterol absorption in rats by plant sterols. *J Lipid Res* 1988;29: 1573-1582.

Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri EP, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 418-424.

Keys A. et al., Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the seven countries study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 3; 69-75, 1996.

Keys A., et al., The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *AM J Epidemiol* 124; 903-915, 1986.

Klett EL, Lu K, Kusters A, Vink E, Lee MH, Altenburg M, Shefer S, Batta AK, Yu H, Chen J, Klein R, Looije N, Oude-Elferink R, Groen AK, Maeda N, Salen G, Patel SB. A mouse model of sitosterolemia: absence of *Abcg8/sterolin-2* results in failure to secrete biliary cholesterol. *BMC Med* 2004; 2: 5-26.

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.

Kramer W, Girbig F, Corsiero D, Burger K, Fahrenholz F, Jung C, Muller G. Intestinal cholesterol absorption: identification of different binding proteins for cholesterol and cholesterol absorption inhibitors in the enterocyte brush border membrane. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1633: 13-26.

Kramer W, Glombik H, Petry S, Heuer H, Schafer H, Wendler W, Corsiero D, Girbig F, Weyland C. Identification of binding proteins for cholesterol absorption inhibitors as components of the intestinal cholesterol transporter. *FEBS Lett* 2000; 487: 293-297.

Lanzini A, Northfield TC. Effect of ursodeoxycholic acid on biliary lipid coupling and on cholesterol absorption during fasting and eating in subjects with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1988; 95: 408-416.

Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, Kojima H, Allikmets R, Sakuma N, Pegoraro R, Srivastava AK, Salen G, Dean M, Patel SB. Identification of a gene, *ABCG5*, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet* 2001; 27: 79-83.

Leiss O, von Bergmann K, Streicher U, Strotkoetter H. Effect of three different dihydroxy bile acids on intestinal cholesterol absorption in normal volunteers. *Gastroenterology* 1984; 87: 144-149.

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.

Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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 Engl J Med*. 1998; 339: 1349-1357.

Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. *Jpn J Gastroenterol* 1975; 72: 690-702.

Mardones P, Quinones V, Amigo L, Moreno M, Miquel JF, Schwarz M, Miettinen HE, Trigatti B, Krieger M, VanPatten S, Cohen DE, Rigotti A. Hepatic cholesterol and bile acid metabolism and intestinal cholesterol absorption in scavenger receptor class B type I-deficient mice. *J Lipid Res* 2001; 42: 170-180.

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.

McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, Turi T, Gabel C, Aldinger C, Hoppe KL, Roach ML, Royer LJ, De Wet J, Broccardo C, Chimini G, Francone OL. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4245-4250.

Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 717-728.

Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002; 41: 457-500.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. *Circulation* 2002; 106: 3143-20.

Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol* 2002; 282: G1009-G1015.

Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 1096-1107.

Ostlund RE Jr, Racette SB, Okeke A, Stenson WF. Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1000-1004.

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.

Piironen V, Lindsay DG, Miettinen TA, Toivo J, Lampi AM. Plant sterols: biosynthesis, biological function and their importance to human nutrition. *J Sci Food Agric* 2000; 80: 939-966.

Plat J, Mensink RP. Effects of plant stanol esters on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase mRNA expression in mononuclear blood cells of healthy men and women. *FASEB J* 2002; 16: 258-260.

Ponz de Leon M, Carulli N, Loria P, Iori R, Zironi F. Cholesterol absorption during bile acid feeding. Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) administration. *Gastroenterology* 1980; 78: 214-219.

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.

Repa JJ, Dietschy JM, Turley SD. Inhibition of cholesterol absorption by SCH 58053 in the mouse is not mediated via changes in the expression of mRNA for ABCA1, ABCG5, or ABCG8 in the enterocyte. *J Lipid Res* 2002; 43: 1864-1874.

Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, Medina J, Li L,

Lustig K, Shan B, Heyman RA, Dietschy JM, Mangelsdorf DJ. 2000. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; 289: 1524-1529.

Rosenblum SB, Huynh T, Afonso A, Davis HR Jr, Yumibe N, Clader JW, Burnett DA. Discovery of 1-(4-fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)-hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): a designed, potent, orally active inhibitor of cholesterol absorption. *J Med Chem* 1998;41:973-980.

Russel RP, Lewis C. Results of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1984, Jan 33(1); 13-41.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (CARE). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 355: 1001-1009.

Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, Musliner T, Stein P, Musser B, Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004; 109: 966-971.

Salisbury BG, Davis HR, Burrier RE, Burnett DA, Bowkrow G Caplen MA, Clemmons AL, Compton DS, Hoos LM, McGregor DG, Schnitzer-Polokoff R, Smith AA, Weig BC, Zilli DL, Clader JW, Sybertz EJ. Hypocholesterolemic activity of a novel inhibitor of cholesterol absorption, SCH 48461. *Atherosclerosis* 1995; 115: 45-63.

Salisbury BG, Davis HR, Burrier RE, et al. Hypocholesterolemic activity of a novel inhibitor of cholesterol absorption, SCH 48461. *Atherosclerosis*. 1995; 115: 45-63.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.

Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.

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 Engl J Med*. 1995; 333: 1301-1307.

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.

Smart EJ, De Rose RA, Farber SA. Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates inte-

stinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 3450-3455.

Sparrow CP, Patel S, Baffic J, Chao YS, Hernandez M, Lam MH, Montenegro J, Wright SD, Detmers PA. A fluorescent cholesterol analog traces cholesterol absorption in hamsters and is esterified in vivo and in vitro. *J Lipid Res* 1999; 40: 1747-1757.

Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002; 106: 1943-1948.

Sudhop T, von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2002;62: 2333-2347.

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.

Thurnhofer H, Hauser H. Uptake of cholesterol by small intestinal brush border membrane is protein-mediated. *Biochemistry* 1990; 29: 2142-2148.

Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double-blind trial. *Gastroenterology* 1980; 78: 542-548.

Uchida K, Akiyoshi T, Igimi H, Takase H, Nomura Y, Ishihara S. Differential effects of ursodeoxycholic acid andursocholic acid on the formation of biliary cholesterol crystals in mice. *Lipids* 1991; 26: 526-530.

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, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Sybertz EJ, Davis HR Jr. Comparison of the acti-

vity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1748-1754.

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.

Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, Yumibe NP, Alton KB, Sybertz EJ, Davis HR Jr. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 157-163.

Wang DQ-H, Carey MC. Susceptibility to murine cholesterol gallstone formation is not affected by partial disruption of the HDL receptor SR-BI. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1583: 141-150.

Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959: 968.

Watt SM, Simmonds WJ. Effects of four taurine-conjugated bile acids on mucosal uptake and lymphatic absorption of cholesterol in the rat. *J Lipid Res* 1984; 25: 448-455.

Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendation of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.