

P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Anno XVI - Suppl. 1 al n. 1 - Marzo 2024
ISSN 2039-8360

EZETIMIBE

IL FULCRO DELLA TERAPIA IPOCOLESTEROLEMIZZANTE?

Giovambattista Desideri¹, Claudio Borghi²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

² Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università di Bologna,
Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancina
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiasan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica MEDIABOUT S.r.l.

Segreteria di redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2024 MEDIABOUT S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Siamo anche in rete www.patientandcvr.com

Ezetimibe: il fulcro della terapia ipocolesterolemizzante?

Giovambattista Desideri¹, Claudio Borghi²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

² Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università di Bologna, Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna

Le malattie cardiovascolari su base aterosclerotica continuano a rappresentare la principale causa di mortalità e disabilità (1). Ciò è da ricondurre principalmente alla enorme diffusione dei fattori di rischio cardiovascolare, soprattutto ipertensione, ipercolesterolemia e diabete mellito, ed al loro inadeguato controllo nonostante l'ampia disponibilità di farmaci efficaci e ben tollerati (2). Tra i diversi determinanti del rischio cardiovascolare il colesterolo LDL (C-LDL) ha un ruolo di assoluto rilievo tanto da venir considerato un determinante causale della patologia aterosclerotica più che un fattore di rischio (3). Le diverse linee guida di prevenzione cardiovascolare propongono target di C-LDL sempre più ambiziosi nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato in quanto le evidenze della letteratura scientifica - derivanti da studi osservazionali, da studi di randomizzazione mendeliana e da trial randomizzati controllati - dimostrano come a livelli di colesterolo progressivamente più bassi corrispondano livelli di rischio progressivamente più bassi senza alcuna evidenza di "J curve" fino a livelli di colesterolemia LDL di 25 mg/dL (4).

Il trattamento della dislipidemia poggia sull'uso delle statine, farmaci introdotti nella pratica clinica da circa 30 anni ed ancora oggi terapia di riferimento (4). Le statine esercitano il loro effetto principale, la riduzione dei livelli di C-LDL, inibendo competitivamente la idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi e, di conseguenza, la sintesi endogena di colesterolo a livello epatico (4). La ridotta disponibilità di colesterolo cellulare determina un aumento dell'espressione del gene del recettore per le LDL. L'aumento del numero dei recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti porta ad una aumentata rimozione delle LDL circolanti, riducendo così i livelli plasmatici del C-LDL (4). Le statine sono senza dubbio tra i farmaci più studiati in prevenzione cardiovascolare con una mole impressionante di evidenze, derivanti da studi di ampie dimensioni e da meta-analisi, che hanno dimostrato l'efficacia di questa strategia terapeutica sia in prevenzione primaria che secondaria (4).

Le diverse statine attualmente disponibili differiscono in termini

di caratteristiche farmacologiche e, soprattutto, di potenza ipocolesterolemizzante (5). La potenza delle singole molecole cresce con la dose con un incremento di circa il 6% per ogni raddoppio della dose (6) (Figura 1), incremento invero non enorme, che rende ragione di come una elevata percentuale di pazienti che assumono statine in monoterapia non raggiungano il target di C-LDL raccomandato dalle linee guida (7). Peraltro, l'incremento di dose di statina si associa ad un aumento considerevole del rischio di effetti indesiderati (4,8), (Figura 2) aspetto che appare di non trascurabile rilevanza in quanto una buona tollerabilità di una terapia è un requisito fondamentale per garantire una adeguata aderenza ad un trattamento che nella generalità dei casi deve essere assunto in cronico. Invero, le statine sono state recentemente oggetto di alcune critiche per ciò che attiene la loro tollerabilità, soprattutto in termini di effetti collaterali muscolari, critiche ingigantite da tam-tam mediatici più che dalle evidenze della letteratura scientifica (4). Nel corso degli ultimi anni una crescente attenzione è stata rivolta dalle linee guida all'uso della combinazione di una statina con ezetimibe, farmaco di documentata efficacia nel ridurre i livelli circolanti di colesterolo attraverso una riduzione del suo assorbimento a livello intestinale (4). Invero, l'efficacia ipocolesterolemizzante di ezetimibe si coniuga perfettamente con quella di tutti i trattamenti ipocolesterolemizzanti di comune utilizzo configurandosi come una sorta di terapia di fondo per il controllo della colesterolemia.

EZETIMIBE: FARMACOLOGIA

Nella specie umana i livelli di colesterolemia derivano primitivamente da due fonti: la produzione endogena da parte del fegato e l'assorbimento di colesterolo dietetico e biliare (ricircolo entero-epatico) da parte dell'intestino (9). L'assorbimento intestinale del colesterolo avviene primariamente nel duodeno e nel digiuno prossimale, essendo per circa un quarto di derivazione dietetica e per tre quarti di derivazione biliare (10). In realtà, non tutto il colesterolo che entra negli enterociti raggiunge i vasi linfatici e quindi il circolo sistemico. Infatti l'assorbimento

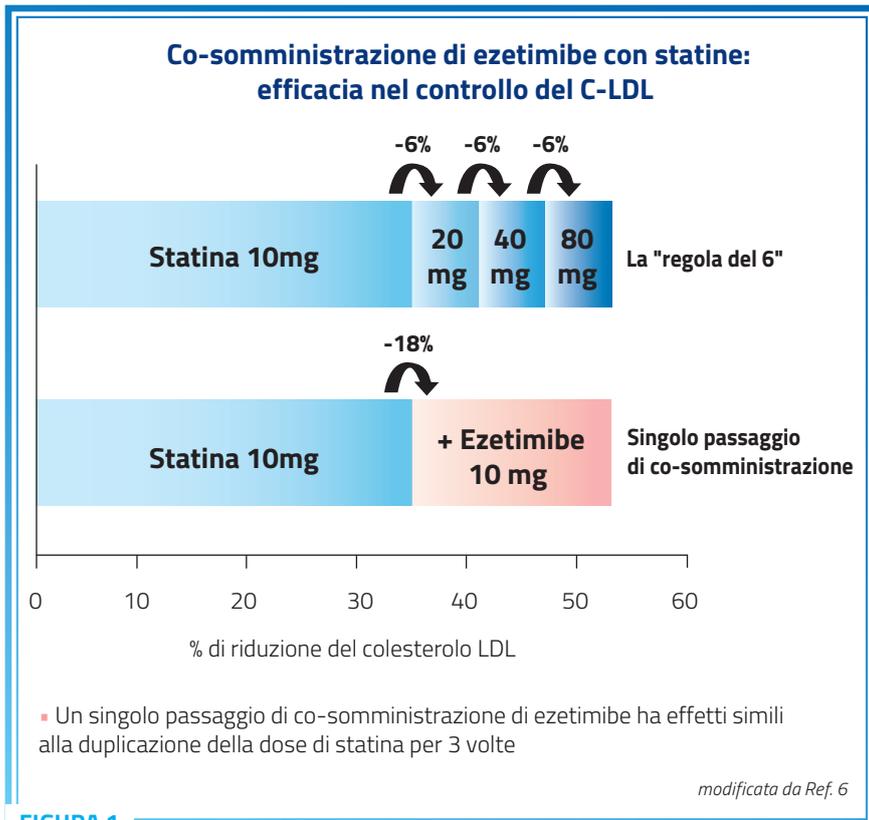


FIGURA 1

del colesterolo è un processo complesso che coinvolge l'incorporazione del colesterolo libero (per lo più di origine biliare) in micelle assorbite tramite trasportatori specifici collocati

sulla membrana enterocitaria (11). Una volta nell'enterocita, il colesterolo libero può essere incluso in pre-beta HDL oppure esterificato dall'enzima acil-coenzima A acil-transferasi (ACAT) e quindi incorporato nei chilomicroni, oppure riespulso nell'intestino tramite trasportatori ATP-binding cassette transporter (ABC) G5 e G8. Mutazioni in questi trasportatori comportano sitosterolemia, che è associata ad accumulo di fistosteroli e aumentato assorbimento del colesterolo intestinale associato a grave patologia aterosclerotica precoce (12). La comprensione del meccanismo d'azione di ezetimibe nasce dall'approfondimento delle conoscenze riguardanti i meccanismi che regolano l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale. In particolare, la capacità di ezetimibe di ridurre la colesterolemia deriva dalla sua capacità di inibire selettivamente il funzionamento della proteina prodotta dal gene Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) (Figura 3) (13). La proteina NPC1L1, espressa nell'intestino tenue (versante luminale degli enterociti) e nel fegato (versante biliare), funziona come trasportatore del colesterolo dietetico dal lume intestinale negli enterociti (14,15). Questa molecola ha un dominio specifico per il legame con gli steroli che consiste in una regione di circa 180

spartatore del colesterolo dietetico dal lume intestinale negli enterociti (14,15). Questa molecola ha un dominio specifico per il legame con gli steroli che consiste in una regione di circa 180

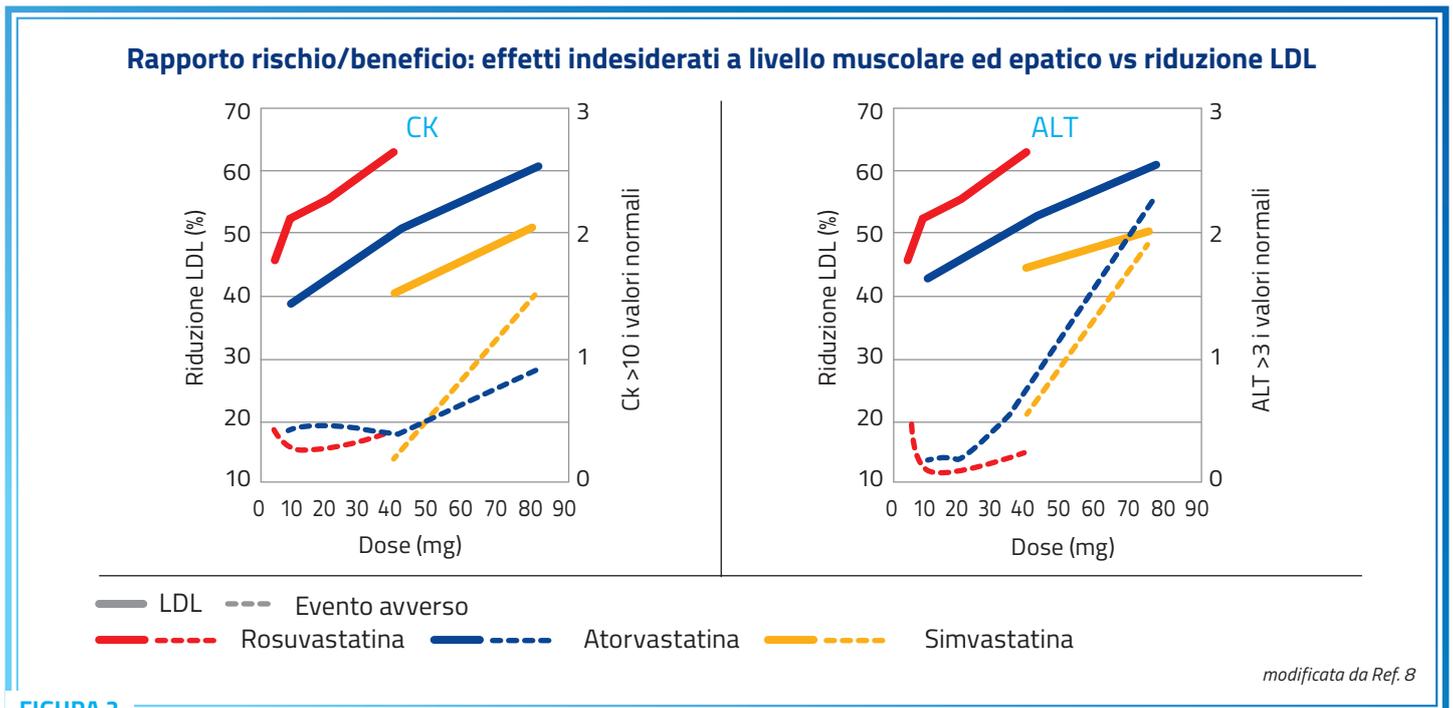


FIGURA 2

aminoacidi. La proteina NPC1L1 lavora con il complesso AP2 (adaptor protein 2) e la clatrina per facilitare l'internalizzazione delle molecole di colesterolo libero nelle cellule (16). Ezetimibe blocca selettivamente la funzione della proteina NPC1L1, probabilmente interferendo con il suo legame con AP2 e clatrina, riducendo in questo modo l'assorbimento degli steroli intestinali di circa il 50% (17) ed è quindi in grado di ridurre la colesterolemia LDL in monoterapia mediamente del 15-20%, con risposta variabile in funzione della predisposizione genetica del singolo individuo a normo-assorbire o iper-assorbire il colesterolo intestinale (18). Gli studi di genetica dimostrano un ruolo importante di NPC1L1 nella modulazione dei livelli di colesterolemia. I portatori di mutazioni inattivanti NPC1L1 presentano una riduzione media della colesterolemia LDL di 12 mg/dL rispetto ai non portatori, associata ad un rischio di patologia coronarica inferiore del 53% (19).

Questo meccanismo d'azione è di particolare interesse perché l'efficace riduzione della sintesi di colesterolo per inibizione della HMG-CoA reduttasi ottenuta con le statine è associata da un lato ad un *up-regulation* dei recettori epatici del colesterolo (con conseguente aumento del colesterolo espulso nel lume intestinale e quindi disponibile per essere riassorbito) e dall'altro ad un aumento compensatorio dell'assorbimento del colesterolo intestinale in parte legato ad induzione dell'espressione genica della proteina NPC1L1, quindi neutralizzando in parte l'effetto delle statine stesse (19,20). In questo contesto quindi

l'inibizione selettiva della proteina NPC1L1 acquisisce una particolare utilità.

EZETIMIBE: EFFETTI SULL'ASSETTO LIPIDICO

Lo specifico meccanismo di azione di ezetimibe garantisce una consistente efficacia sia in monoterapia che in associazione con gli altri farmaci ipocolesterolemizzanti di comune utilizzo.

Monoterapia

Ezetimibe in monoterapia alla dose di 10 mg/die determina una riduzione del C-LDL di circa il 15-22% nei pazienti ipercolesterolemici, sia pur con una certa variabilità della risposta individuale al trattamento (21). Una meta-analisi di trial randomizzati controllati che ha incluso oltre 2.700 pazienti ha dimostrato una riduzione del C-LDL del 18,5% rispetto al placebo e, concomitantemente, una riduzione del 13% del colesterolo totale e dell'8% dei trigliceridi ed un aumento del 30% del colesterolo HDL (22).

In combinazione con statine

L'aggiunta di ezetimibe ad un trattamento con statine in pazienti ipercolesterolemici in prevenzione sia primaria che secondaria determina una riduzione incrementale del C-LDL del 21-27% (4). In pazienti non trattati in precedenza con statine la terapia di combinazione statina+ezetimibe determina una riduzione incrementale della colesterolemia LDL di circa il 25%

rispetto al trattamento con la sola statina alla stessa dose in monoterapia. In altri studi, questa terapia di combinazione è risultata più vantaggiosa in termini di riduzione del C-LDL rispetto al raddoppio della dose di statina (13-20%)?

Invero, ezetimibe rappresenta il partner ideale delle statine nella terapia di combinazione in ragione di meccanismi di azione diversi e complementari che antagonizzano le risposte controregolatorie messe in atto da parte dell'organismo in corso di trattamento con i due farmaci quando somministrati in monoterapia (4,19,20,24,25) (Figura 4). La riduzione della sintesi del colesterolo in corso di trattamento con statine, infatti, si associa ad un aumento riflesso dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale. All'opposto, la riduzione dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale in corso di trattamento con ezetimibe si associa ad aumento riflesso della sintesi di colesterolo a livello epatico

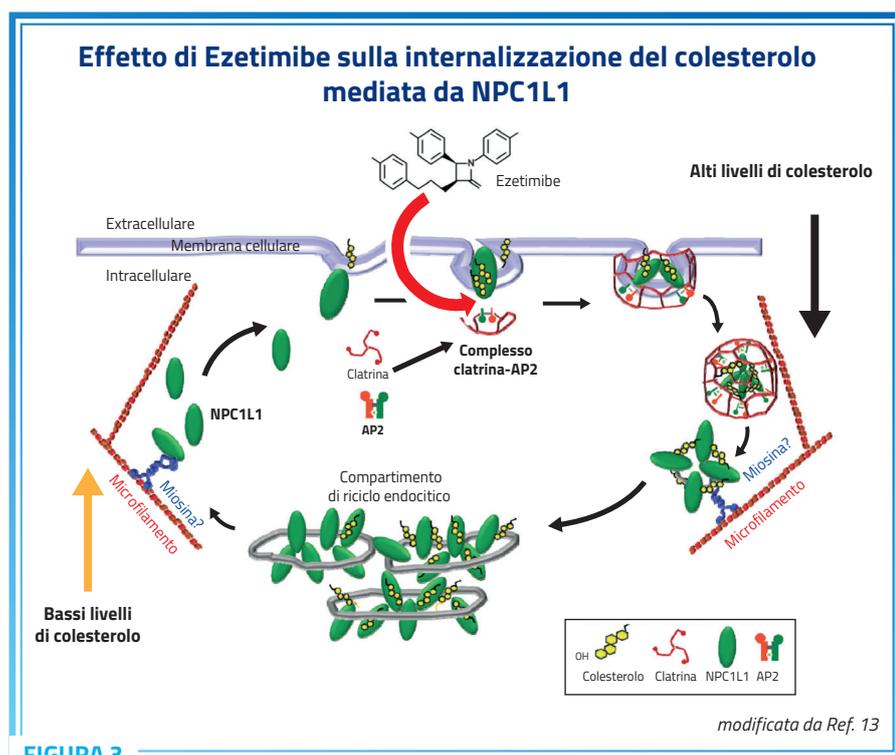


FIGURA 3

Meccanismo d'azione complementare delle Statine ed Ezetimibe sul profilo lipidico

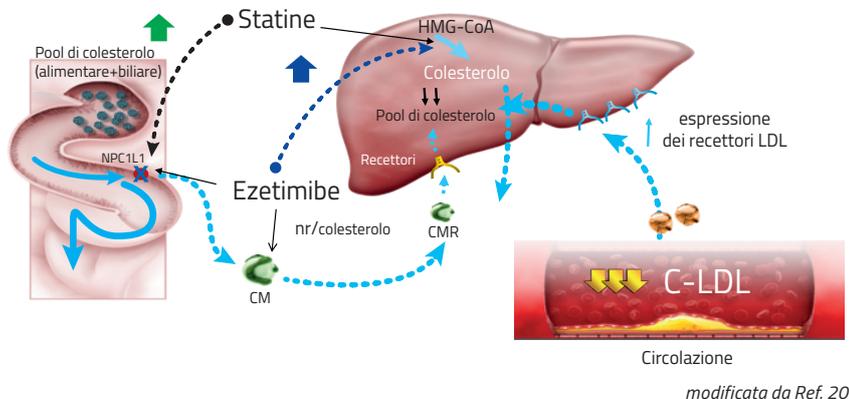


FIGURA 4

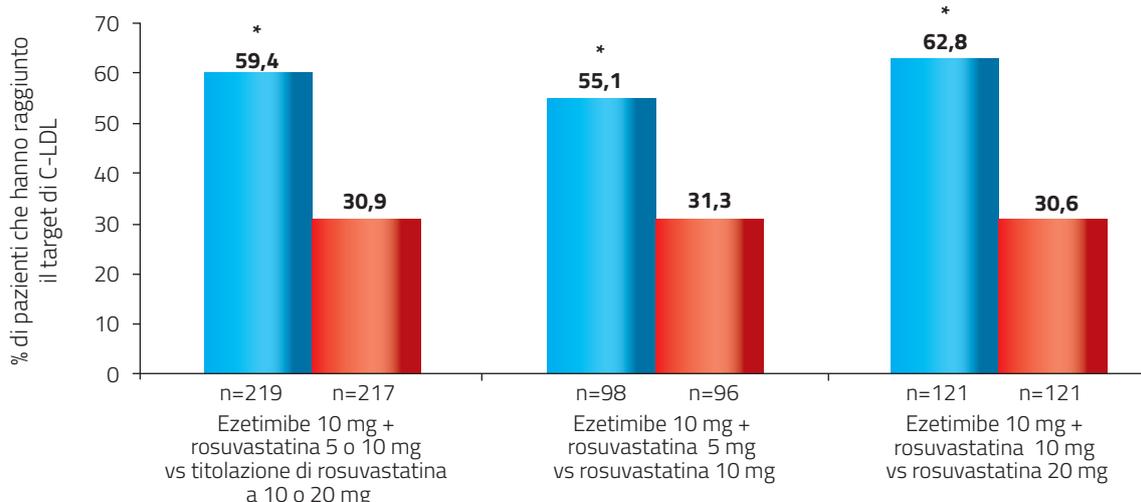
(19,20). Per questo motivo le linee guida europee per il trattamento delle dislipidemie raccomandano l'uso della combinazione statina+ezetimibe per raggiungere il target di C-LDL in caso di efficacia parziale del trattamento con statina in monoterapia (4).

Ezetimibe in associazione con una statina a basso dosaggio, ad esempio simvastatina 10 mg, può 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, mentre quando somministrata in combinazione con una statina ad alta

efficacia riesce ad ottenere riduzioni della colesterolemia LDL assai rilevanti (4,26). La modulazione della dose di statina utilizzata in associazione con ezetimibe consente, quindi, di personalizzare la terapia nel singolo paziente in relazione al target di C-LDL da raggiungere. Una chiara dimostrazione di questa versatilità d'uso della combinazione ezetimibe + statina deriva dallo studio *Efficacy and Safety of Ezetimibe Added On to Rosuvastatin Versus Up Titration of Rosuvastatin in Hypercholesterolemic Patients at Risk for Coronary Heart Disease* (ACTE) che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di ezetimibe (10 mg) in aggiunta ad una terapia stabile con rosuvastatina rispetto alla titolazione della dose

di rosuvastatina in monoterapia da 5 a 10 mg o da 10 a 20 mg in 440 pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato e livelli di C-LDL non a target, seguiti nel corso di un follow-up di 6 settimane (27) (Figura 5). L'aggiunta di ezetimibe al trattamento con rosuvastatina 5 mg o 10 mg determina una riduzione addizionale del C-LDL del 21%, mentre il raddoppio della dose di rosuvastatina, rispettivamente a 10 o 20 mg, ha determinato una riduzione del C-LDL del 5,7% (con la differenza tra un gruppo e l'altro del 15,2%, $p < 0,001$). L'aggiunta di ezetimibe al trattamento con rosuvastatina 5 mg ha determinato una riduzione del C-LDL maggiore rispetto a rosuvastatina 10

Percentuale di pazienti che raggiungono il target prespecificato di C-LDL dopo 6 settimane di trattamento



C-LDL < 100 mg/dL - Pazienti con malattia aterosclerotica
 C-LDL < 70 mg/dL - Pazienti senza malattia aterosclerotica
 * $p < 0,001$

■ Rosuvastatina + ezetimibe
 ■ Titolazione di rosuvastatina

modificata da Ref. 27

FIGURA 5

mg (12,3% di differenza, $p < 0,001$) mentre l'aggiunta di ezetimibe al trattamento con rosuvastatina 10 mg ha determinato una riduzione del C-LDL maggiore rispetto a rosuvastatina 20 mg (differenza del 17,5%, $p < 0,001$). Questa superiore efficacia della terapia di combinazione ha consentito di raggiungere il target di C-LDL (< 100 mg/dl o < 70 mg/dL in relazione al livello di rischio dei pazienti arruolati) in una più ampia percentuale di pazienti rispetto al trattamento con la sola rosuvastatina (59,4% vs 30,9%, $p < 0,0001$). Questo vantaggio terapeutico dell'associazione rosuvastatina+ezetimibe rispetto alla monoterapia con rosuvastatina è risultata evidente anche considerando soltanto il target di C-LDL più ambizioso, < 70 mg/dL (43,8% vs 17,5%, $p < 0,001$) e gli altri parametri lipidici compresi il colesterolo totale, il colesterolo non-HDL e l'apolipoproteina B ($p < 0,001$).

In linea con queste evidenze, nello studio *EXamination of Potential Lipid modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone* (EXPLORER) la terapia di combinazione rosuvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg ha determinato una più ampia riduzione del C-LDL rispetto alla monoterapia con rosuvastatina (-69,8% vs -57,1%, $p < 0,001$) ed ha consentito il più frequente raggiungimento del target di C-LDL < 100 mg/dl (94,0% vs 79,1%, $p < 0,001$) (Figura 6) (28). La maggiore efficacia dell'associazione rosuvastatina+ezetimibe rispetto alla monoterapia con rosuvastatina è risultata ancora più evidente considerando il target di C-LDL più ambizioso, < 70 mg/dL, previsto per i pazienti a rischio molto elevato (-79,6% vs -35,0%, $p < 0,001$). La terapia di associazione rosuvastatina+ezetimibe è risultata più efficace della sola rosuvastatina anche nel migliorare gli altri parametri lipidici ($p < 0,0001$).

Con la selezione della combinazione statina+ezetimibe più opportuna in termini di molecola e dosaggio della statina è possibile una ampia personalizzazione del trattamento tale da garantire il raggiungimento di un controllo ottimale della colesterolemia virtualmente in tutti i pazienti. A tale riguardo meritano menzione i risultati dello studio *Gauging the lipid effects of RosuvAstatin plus ezetimibe Versus simvastatin plus ezetimibe Therapy* (GRAVITY) che ha valutato l'entità della riduzione della colesterolemia ottenibile con due diverse terapie di combinazione statina+ezetimibe a

diversi dosaggi di statina. Lo studio ha dimostrato la superiore efficacia della combinazione rosuvastatina 10 mg + ezetimibe 10 mg rispetto alla combinazione simvastatina 40 mg+ezetimibe 10 mg nel ridurre il C-LDL (-59,7% vs -55,2%, $p < 0,05$) (Figura 7) (29). Analogamente, la combinazione rosuvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg ha determinato una riduzione del C-LDL (-63,5% rispetto al basale) significativamente più ampia ($p < 0,001$) rispetto sia alla combinazione simvastatina 80 mg + ezetimibe 10 mg (-57,4% rispetto al basale) che alla combinazione simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg. Il trattamento con la combinazione rosuvastatina + ezetimibe è risultato più efficace rispetto alla combinazione simvastatina + ezetimibe anche nel migliorare gli altri parametri lipidici compresi il colesterolo non-HDL e l'apolipoproteina B ($p < 0,05$). La superiore efficacia della combinazione rosuvastatina + ezetimibe rispetto alla combinazione simvastatina + ezetimibe ha consentito di raggiungere in una più ampia quota di pazienti il target di C-LDL < 100 mg/dL (93,3% per rosuvastatina 10 mg + ezetimibe 10 mg vs 87,4% per simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg, $p < 0,05$ e 95,6% per rosuvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg vs

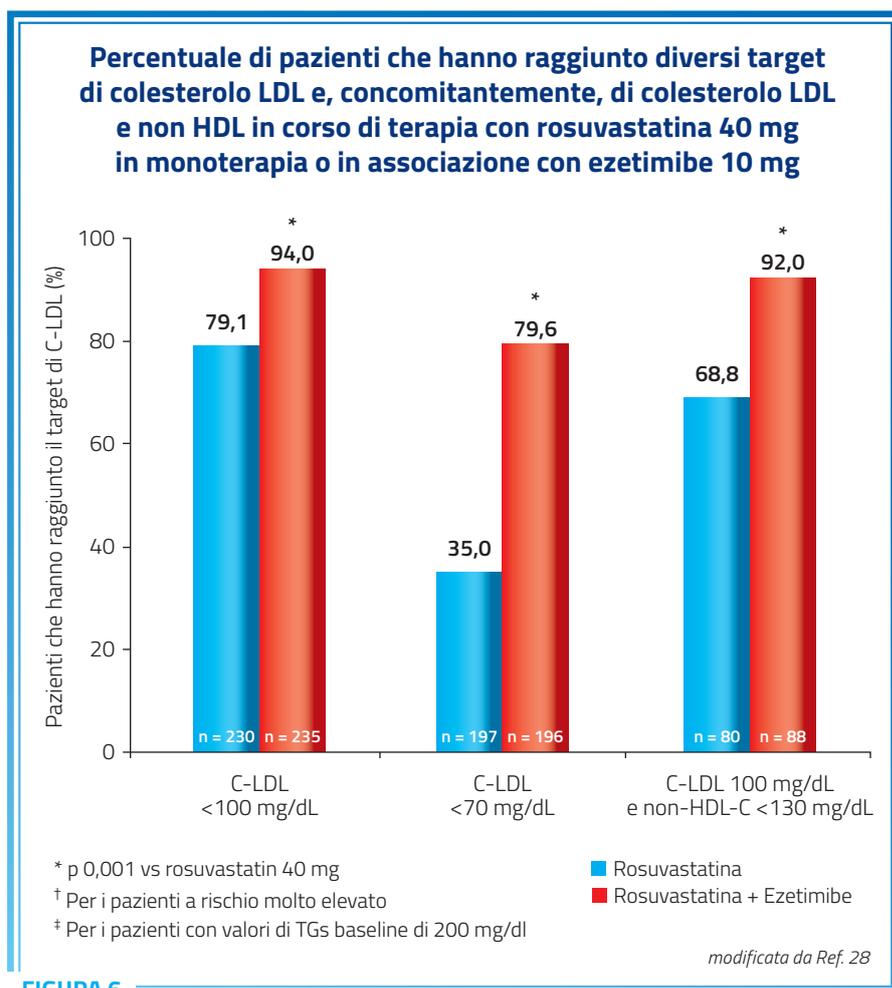
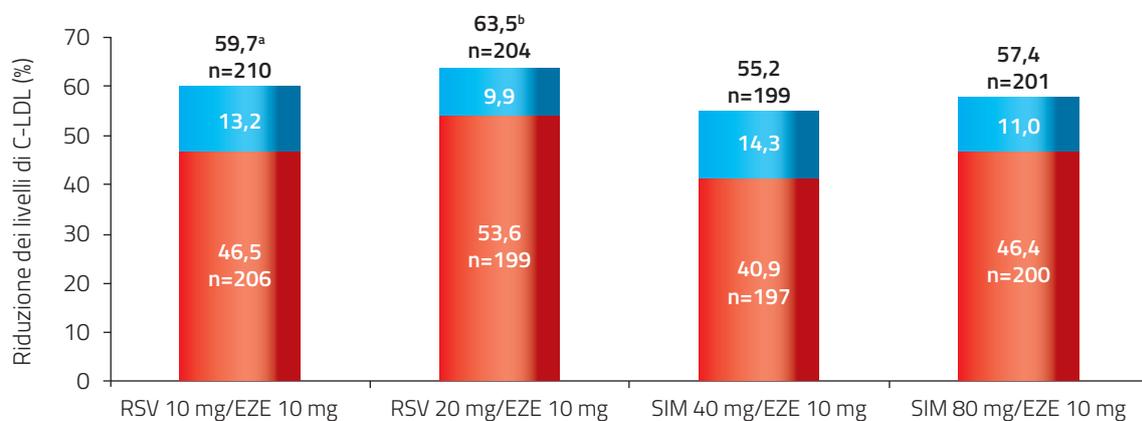


FIGURA 6

Variatione percentuale dei livelli di C-LDL dopo 6 settimane di terapia Rosuvastatina (RSV) o Simvastatina (SIM) a diversi dosaggi in monoterapia o in associazione con Ezetimibe nello studio GRAVITY



^a p<0.002 vs. SIM 40 mg/EZE 10 mg,

^b p<0.001 vs. SIM 40 mg/EZE 10 mg and SIM 80 mg/EZE 10 mg

■ Terapia di associazione
■ Monoterapia

modificata da Ref. 29

FIGURA 7

88,6% per simvastatina 80 mg + ezetimibe 10 mg, p<0,001) ed il target di C-LDL <70 mg/dL (77,0% per rosuvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg vs 55,3% per simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg e vs 67,7% per simvastatina 80 mg + ezetimibe 10 mg, p<0,001). Questi risultati dimostrano l'efficacia della combinazione statina + ezetimibe nel portare a target il C-LDL in un'ampia percentuale di pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato (4).

È interessante notare l'efficacia ipocolesterolemizzante e la maneggevolezza della terapia di combinazione statina+ezetimibe anche nei soggetti anziani, maggiormente esposti al rischio di reazioni indesiderate ai farmaci. Lo studio *Zetia in the Elderly* (ZETELD) ha arruolato 1.053 pazienti di età superiore ai 65 anni ipercolesterolemici, a elevato rischio cardiovascolare, nei quali ezetimibe era stato aggiunto ad atorvastatina in alternativa al raddoppio della dose di quest'ultima (30). Dopo 6 settimane di terapia i pazienti trattati con ezetimibe/atorvastatina avevano presentato una maggior riduzione del C-LDL rispetto ai soggetti in cui era stata raddoppiata la dose di statina (-27% vs -13%). La differenza a favore dell'associazione ezetimibe/atorvastatina si è mantenuta anche a 12 settimane (-23% vs -18%). Un numero significativamente maggiore di pazienti aveva raggiunto i livelli target prefissati di C-LDL e l'intero profilo lipidico appariva controllato in maniera significativamente superiore dall'associazione ezetimibe/atorvastatina. Entrambi i trattamenti risultavano ben tollerati e presentavano un profilo di sicurezza simile.

In combinazione con acido bempedoico

Acido bempedoico è un piccola molecola a somministrazione orale che agisce sulla stessa cascata enzimatica target delle statine andando ad inibire una tappa a monte rispetto a quella mediata dall'HMG-CoA (31). L'acido bempedoico è un profarmaco che viene convertito nel metabolita attivo, acido bempedoico-coenzima A, esclusivamente a livello epatico. Questa caratteristica lo differenzia sostanzialmente dalle statine, che invece inibiscono la sintesi di colesterolo anche a livello muscolare, e comporta un ridotto rischio di sintomi muscolari che, invece, sono riportati con una certa frequenza dai pazienti trattati con statine (31). Quando impiegato in pazienti con intolleranza ad almeno una statina, l'acido bempedoico somministrato a dosi crescenti fino a 240 mg/die ha ridotto i livelli di C-LDL di circa il 29% con un'incidenza di sintomi muscolari simile a quella riportata nel gruppo trattato con placebo (32). Il meccanismo di azione sostanzialmente simile a quello delle statine rende ragione dell'incremento considerevole della sua efficacia ipocolesterolemizzante quando combinato a ezetimibe. La combinazione a dose fissa di acido bempedoico con ezetimibe vs placebo, usata in pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio cardiovascolare che non assumevano statina per intolleranza (oltre il 30% della popolazione studiata) è risultata associata ad una riduzione dei livelli di C-LDL del 39% (33).

In combinazione con inibitori di PCSK9

I farmaci che riducono il contenuto di colesterolo negli epatoci-

ti, quali le statine, determinano come meccanismo controregolatorio sia un aumento dell'espressione del recettore per le LDL che dei livelli di PCSK9 che tendono a limitare gli effetti di riduzione di C-LDL (34). PCSK9 è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine che agisce legandosi al recettore delle LDL presente a livello degli epatociti (4,35). Il recettore delle LDL in condizioni fisiologiche presenta un dominio per ApoB a livello del quale avviene il legame con LDL, a cui fa seguito la internalizzazione del complesso LDL/recettore il quale viene inglobato in una vescicola rivestita da clatrina che viene dissociata all'interno degli endosomi in ambiente acido (35). In tal modo il recettore delle LDL ritorna libero e può ritornare verso la superficie cellulare, mentre la molecola di LDL viene digerita all'interno dei lisosomi dove si trasforma in lipidi ed aminoacidi (36). Il legame di PCSK9 con il recettore per le LDL rende questo ultimo incapace di scindersi dalle LDL e dunque ne accelera la degradazione, da ultimo riducendo la densità dei recettori sulla superficie cellulare con conseguente aumento dei livelli plasmatici di LDL.

Attualmente, sono disponibili, ed approvati da EMA ed AIFA per l'impiego clinico, due anticorpi monoclonali anti PCSK9, evolocumab ed alirocumab, entrambi completamente umanizzati in modo da evitare problemi di immunogenicità che potrebbero provocare reazioni indesiderate e nel tempo ridurre l'efficacia ipolipemizzante di questi trattamenti. Entrambi i farmaci hanno dimostrato una efficacia nella riduzione dei livelli di LDL in media del 60% rispetto ai valori basali, in relazione alla dose, indipendente dalla terapia concomitante e dalle caratteristiche dei pazienti arruolati ed un ottimo profilo di maneggevolezza (4). Utilizzati in associazione con una statina ad alta intensità alla massima dose tollerata, alirocumab ed evolocumab riducono il C-LDL dal 46 al 73% in più rispetto al placebo e di circa il 30% in più rispetto ad ezetimibe. Entrambi i trattamenti hanno dimostrato una consistente efficacia ipocolesterolemizzante nei pazienti ad alto rischio, compresi i diabetici (37). Nei pazienti intolleranti alle statine l'associazione di ezetimibe con un inibitore di PCSK9 si traduce in un effetto ipocolesterolemizzante incrementale (4).

EFFETTI PLEIOTROPICI DI EZETIMIBE

Numerose evidenze scientifiche suggeriscono la possibilità che ezetimibe possa determinare effetti pleiotropici che potrebbero contribuire in varia misura all'efficacia protettiva primariamente derivante dal suo consistente effetto ipocolesterolemizzante (38,39).

Effetti antinfiammatori

L'aterosclerosi è una patologia su base infiammatoria che vede

coinvolti diversi mediatori biochimici, prima tra tutti la proteina C reattiva (CRP) che oltre a rappresentare un indice di flogosi è in grado di influenzare sfavorevolmente l'evoluzione della placca aterosclerotica (40). Numerosi studi hanno dimostrato una significativa riduzione degli indici infiammatori dopo terapia ipolipemizzante con la combinazione statina+ezetimibe (41,42,43). Una recente meta-analisi ha dimostrato la superiore efficacia di ezetimibe nel ridurre i livelli circolanti di CRP ad alta sensibilità rispetto alla terapia con statina o inibitori di PCSK9 (differenza media -0,64 mg/L, 95% CI -1,07 to -0,21 mg/dL) (44). Numerosi studi hanno evidenziato anche una significativa riduzione, in corso di trattamento con statina+ezetimibe, dei livelli circolanti di LDL ossidate (45,46,47) di cui sono ben note le potenzialità aterogene (3). Invero, ezetimibe, sia in monoterapia che in combinazione con una statina, aumenta la resistenza delle LDL all'ossidazione (48).

Effetti antiaterosclerotici

L'accumulo di LDL a livello della parete arteriosa rappresenta un determinante causale della aterosclerosi (3). Sulla base di queste evidenze alcuni studi fisiopatologici hanno valutato l'effetto del trattamento ipocolesterolemizzante sull'evoluzione del danno vascolare aterosclerotico.

Nello studio *Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study* (SANDS), condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e senza storia di eventi cardiovascolari, è stata osservata una riduzione dello spessore medio-intimale carotideo dopo un anno di trattamento antipertensivo ed ipolipemizzante più aggressivo (49). Una sottoanalisi dello studio SANDS ha analizzato l'impatto dell'aggiunta di ezetimibe al trattamento con statina sull'evoluzione dell'ateromasia carotidea (50). Nei pazienti trattati con la combinazione statina+ezetimibe è stata osservata una più ampia regressione dello spessore medio-intimale carotideo riconducibile al miglior controllo della colesterolemia. A parità di riduzione della colesterolemia è stato osservato il medesimo miglioramento dello spessore medio-intimale carotideo nei pazienti trattati con la combinazione statina+ezetimibe ed in quelli trattati con la sola statina sia pur con un trend verso un più favorevole impatto della terapia di combinazione (-0,025 mm vs -0,012 mm). Analogamente, nello studio *Vytorin on Carotid Intima-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity* (VYCTOR), condotto in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, a parità di controllo della colesterolemia è stata osservata una simile riduzione dello spessore medio-intimale carotideo nei pazienti trattati con la combinazione statina+ezetimibe e nei pazienti trattati con la sola statina (51).

In apparente controtendenza con queste evidenze, lo studio *Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances*

Atherosclerosis Regression (ENHANCE) ha arruolato 720 pazienti affetti da eterozigosi per ipercolesterolemia familiare randomizzati al trattamento con simvastatina 80 mg/die oppure con la combinazione simvastatina 80 mg + ezetimibe 10 mg (52) (Tabella 1). Sorprendentemente, la terapia di combinazione, pur determinando una riduzione più consistente della colesterolemia LDL rispetto alla statina in monoterapia (-16%) non ha determinato variazioni significative dello spessore medio-intimale carotideo rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con la sola statina. Ancor più sorprendente la mancanza di effetto della consistente riduzione del C-LDL (-40%) sulla progressione della ateromasi carotidea nei pazienti trattati con la sola statina (52). La spiegazione di questi risultati va probabilmente ricercata nella debolezza del disegno dello studio che ha arruolato pazienti con ipercolesterolemia familiare che negli anni precedenti erano stati sottoposti a terapia ipocolesterolemizzante aggressiva (53,54). Probabilmente la progressione dell'aterosclerosi carotidea in questi pazienti, che al momento dell'arruolamento avevano una età media di soli 46 anni, era stata già rallentata da precedenti trattamenti ipocolesterole-

lemizzanti, come peraltro suggerito dal modesto valore dello spessore medio-intimale carotideo compreso tra 0,69 e 0,70 mm (52).

Evidenze di una influenza favorevole della terapia di combinazione statina+ezetimibe sulla biologia della placca aterosclerotica sono state osservate anche nel distretto coronarico. Lo studio *Plaque Regression with Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound* (PRECISE-IVUS), condotto in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione per via percutanea ha dimostrato la superiore efficacia della terapia di combinazione statina+ezetimibe rispetto alla statina in monoterapia nel favorire la regressione delle placche aterosclerotiche coronariche (78% vs. 58%; $p=0,004$) (55). In linea con queste evidenze lo studio *Ezetimibe In Addition To Atorvastatin Therapy On The Plaque Composition In Patients With Acute Myocardial Infarction* (OCTIVUS) ha dimostrato una riduzione del volume dell'ateroma con la terapia di combinazione statina+ezetimibe in pazienti con un primo episodio di infarto miocardico trattati con angioplastica primaria (56). Questi effetti favorevoli

Principali studi clinici condotti con ezetimibe

Caratteristiche	ENHANCE (2008) ⁴¹	SEAS (2008) ¹⁵	SHARP (2011) ¹¹	IMPROVE-IT (2015) ¹⁰
Tipo di studio	Fase III	Fase III	Fase III	Fase III
farmaco	Ezetimibe	Ezetimibe	Ezetimibe	Ezetimibe
Intervento	Simvastatin 80 mg + ezetimibe vs. simvastatin 80 mg + placebo	Simvastatin 40 mg + ezetimibe vs. simvastatin 40 mg + placebo	Simvastatin 20 mg + ezetimibe vs. simvastatin 20 mg + placebo	Simvastatin 40 mg + ezetimibe vs. simvastatin 40 mg + placebo
Popolazione di studio	720 pazienti con ipercolesterolemia familiare e colesterolo LDL non trattato ≥ 210 mg/dL	1.873 pazienti con AS asintomatica da lieve a moderata	9.270 pazienti con malattia renale cronica senza storia di MI o rivascolarizzazione coronarica	18.144 pazienti che erano stati ricoverati per una ACS nei 10 giorni precedenti e 50 mg/dL \leq colesterolo LDL ≤ 100 mg/dL con terapia ipolipemizzante o 50 mg/dL \leq colesterolo LDL ≤ 125 mg/dL senza terapia ipolipemizzante
Durata mediana di follow-up	24 mesi	52,2 mesi	4,9 anni	6 anni
Endpoint primario di efficacia	Variazione dello spessore medio intima-media dell'arteria carotide	Composito di MACE: morte cardiovascolare, AVR, MI non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, HF, CABG, PCI e ictus non emorragico	Primo evento aterosclerotico maggiore: MI non fatale o morte coronarica, ictus non emorragico o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione arteriosa	Composito di MACE: morte cardiovascolare, MI non fatale, angina instabile che richiede riospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica (≥ 30 giorni dopo la randomizzazione), ictus non fatale
Risultati	La variazione media (\pm SE) dello spessore intima-media dell'arteria carotide è stata di $0,0058 \pm 0,0037$ mm nel gruppo trattato con sola simvastatina e di $0,0111 \pm 0,0038$ mm nel gruppo simvastatina più ezetimibe ($p=0,29$)	Un composito di MACE si è verificato in 333 pazienti (35,3%) nel gruppo simvastatina-ezetimibe e in 355 pazienti (38,2%) nel gruppo placebo (HR, 0,96; $p=0,59$)	- Riduzione del 17% del primo evento aterosclerotico maggiore nel gruppo ezetimibe - in 526 pazienti (11,3%) nel gruppo simvastatina-ezetimibe e in 619 pazienti (13,4%) nel gruppo placebo (RR, 0,83; log rank $p=0,0021$)	Differenza di rischio assoluto del 2,0%: 32,7% nel gruppo simvastatina-ezetimibe e 34,7% nel gruppo simvastatina-monoterapia (HR, 0,936; $p=0,016$)

ENHANCE, Efficacy and Safety Study of Prolonged-Release Fampridine in Participants With Multiple Sclerosis; SEAS, Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis; SHARP, Study of Heart and Renal Protection; IMPROVE-IT, IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; LDL, lipoproteine a bassa densità; AS, stenosi aortica; MI, infarto miocardico; ACS, sindrome coronarica acuta; MACE, eventi avversi cardiovascolari maggiori; AVR, sostituzione della valvola aortica; HF, scompenso cardiaco; CABG, innesto di bypass dell'arteria coronaria; PCI, intervento coronarico percutaneo; SE, errore standard; HR, rapporto di rischio; RR, rischio relativo

TABELLA 1

della combinazione statina+ezetimibe sulla evoluzione della placca aterosclerotica sono probabilmente riconducibili ad una maggiore attenuazione dei meccanismi infiammatori sottesi alla progressione dell'aterosclerosi (57,58).

Effetti eumetabolici

Numerose evidenze derivanti da studi osservazionali, trial clinici randomizzati controllati e meta-analisi suggeriscono un incremento del rischio di comparsa di diabete e di peggioramento del metabolismo glicidico nei pazienti diabetici in corso di trattamento con statine (59,60,61). Questo effetto potenzialmente diabetogeno delle statine viene ricondotto principalmente ad effetti sfavorevoli sulla funzione β -cellulare e sulla sensibilità insulinica (62). Questi effetti della terapia statinica sul metabolismo glicidico potrebbero in qualche misura ridurre il beneficio clinico netto derivante dalla riduzione della colesterolemia LDL in corso di trattamento con statine. È interessante notare come questi effetti sono soprattutto evidenti in corso di trattamento con statine ad alte dosi (38). Il naturale derivato di questa osservazione è rappresentato dalla opportunità di usare dosaggi ridotti di statine in associazione con ezetimibe (4). Invero, uno studio Coreano condotto in pazienti dislipidemici ha dimostrato un miglioramento della disglucemia indotta da statine in corso di trattamento con ezetimibe (63). In particolare, dopo 8 settimane di terapia ipocolesterolemizzante è stato osservato un trend verso un incremento dei livelli di emoglobina glicata del 3% in corso di trattamento con atorvastatina 20 mg e del 1,2% in corso di trattamento con rosuvastatina 5 mg mentre in corso di trattamento con la combinazione atorvastatina 5 mg + ezetimibe 10 mg ne è stato osservato un decremento del 5% ($p=0,003$). Non sono state osservate variazioni significative dell'indice *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR). È interessante notare a tale riguardo alcune evidenze suggestive di un miglioramento della sensibilità insulinica e della insulinemia a digiuno in pazienti obesi dislipidemici trattati con ezetimibe in monoterapia (64,65). I determinanti di questi potenziali effetti eumetabolici di ezetimibe non sono ben definiti ma è ipotizzabile che la riduzione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi conseguenti all'inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo da parte di ezetimibe possa condurre ad una riduzione della neoglucogenesi e della resistenza insulinica (66).

Alcune evidenze suggeriscono un possibile effetto favorevole di ezetimibe anche sul decorso evolutivo della *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Uno studio condotto in pazienti con NFALD diagnostica istologicamente ha dimostrato una riduzione del grado di steatosi epatica e dello score di attività della malattia dopo 2 anni di trattamento con ezetimibe in monote-

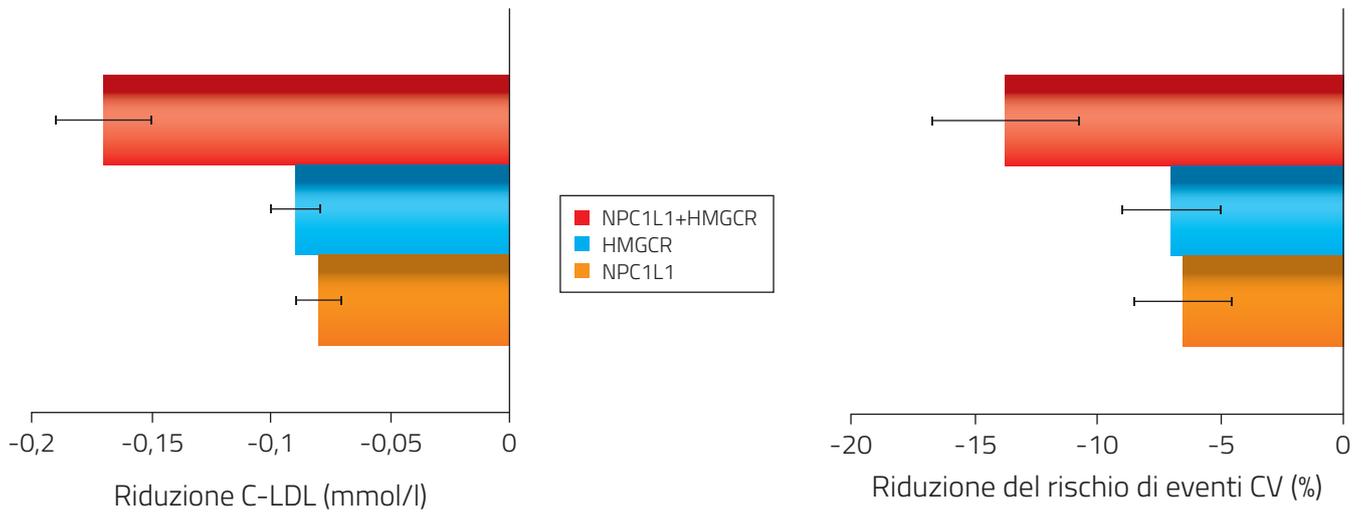
rapia (67). Un ulteriore studio ha dimostrato un miglioramento dello stadio di fibrosi e del grado di rigonfiamento balloniforme degli epatociti (*ballooning score*) in corso di trattamento con ezetimibe in monoterapia (68). Questo effetto favorevole di ezetimibe sul decorso evolutivo della NAFLD appare superiore a quello delle statine (69) sia quando usata in monoterapia (69) che in combinazione con una statina (70). È interessante notare come la terapia di combinazione statina+ezetimibe nello studio IMPROVE-IT abbia determinato una significativa riduzione sia del rischio assoluto (3,7%) che di quello relativo di ricorrenze di eventi cardiovascolari in pazienti con NAFLD ad alto rischio (71). I meccanismi alla base di questo possibile effetto favorevole di ezetimibe sulla NFALD non sono completamente definiti ma è ipotizzabile che questo farmaco, il cui target farmacologico NPC1L1 è espresso anche a livello epatico, possa essere ricondotto ad una riduzione della suscettibilità del fegato allo stress ossidativo, una modulazione dei fenomeni di autofagia, e ad un miglioramento sul pathway epatico *hepatocyte-driven exosome pathway* (72).

EZETIMIBE: EFFICACIA NEL RIDURRE GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI

La riduzione degli eventi cardiovascolari legati alla riduzione della colesterolemia è dipendente dalla entità della riduzione della colesterolemia e non è significativamente influenzata dal tipo di trattamento ipolipemizzante (4). Gli studi di randomizzazione mendeliana, infatti, hanno dimostrato come l'impatto dei bassi livelli di C-LDL sul rischio di malattia coronarica mediata da polimorfismi di geni codificanti per i target terapeutici di ezetimibe e statine, NPC1L1, e HMG-CoA reduttasi, sia il medesimo a parità di valore di colesterolemia e linearmente correlato alla durata dell'esposizione ai bassi livelli di C-LDL (73) (Figure 8 e 9).

Il primo studio clinico di efficacia e sicurezza di ezetimibe associato a simvastatina è stato lo studio *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS), condotto su pazienti affetti da stenosi aortica (74). In questo studio, la terapia ipolipemizzante ha ridotto la colesterolemia LDL di circa il 55% e l'incidenza di eventi cardiovascolari ischemici del 22% in confronto al placebo senza un impatto significativo sull'obiettivo primario di natura valvolare (75). In una successiva analisi i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla gravità della stenosi aortica (velocità di eiezione aortica al basale <2,8, tra 2,8 e 3,3, e >3,3 m/s). La riduzione della colesterolemia LDL è stata sovrapponibile nei tre terzi, tuttavia nel primo e secondo terzi l'incidenza di eventi cardiovascolari ischemici è stata rispettivamente ridotta del 47% e del 36%, in linea con quanto atteso dalla riduzione della colesterolemia ottenuta (76) (Figura 10). I pazienti nel terzo

Randomizzazione mendeliana (2x2) relativa agli effetti di diverse combinazioni di polimorfismi genici che coinvolgono NPC1L1 e HMG-CoA reduttasi nei confronti dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL) e del rischio di eventi cardiovascolari (CV)

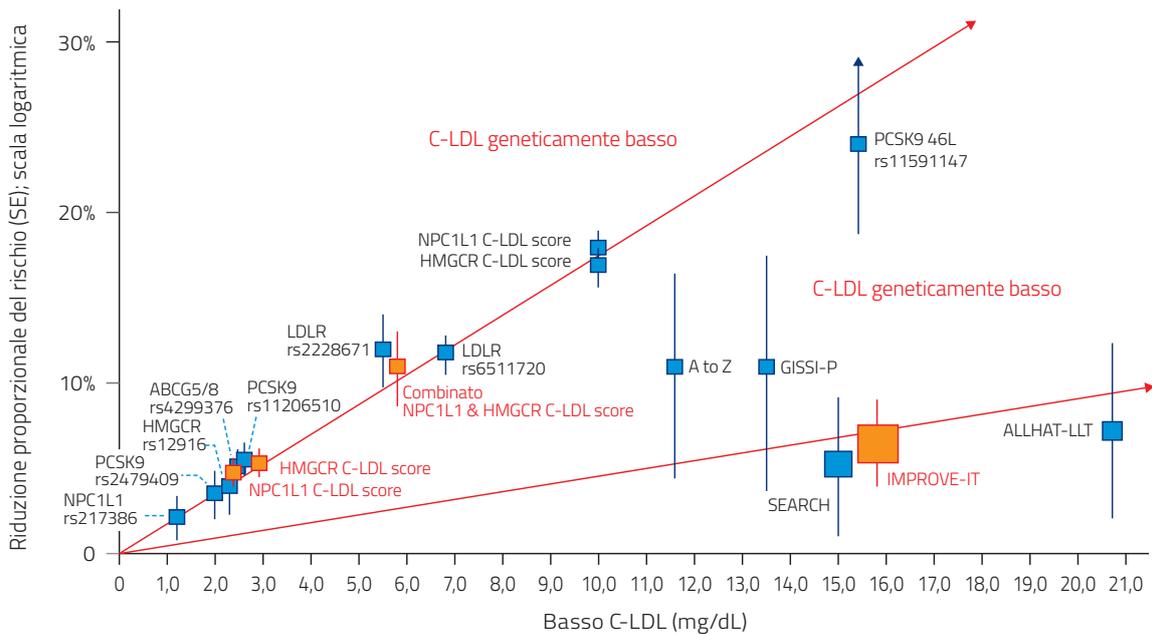


HMGCR, 3-idrossi-3-metil-glutaril coenzima A reduttasi; NPC1L1, Niemann-Pick C1-like 1

modificata da Ref. 73

FIGURA 8

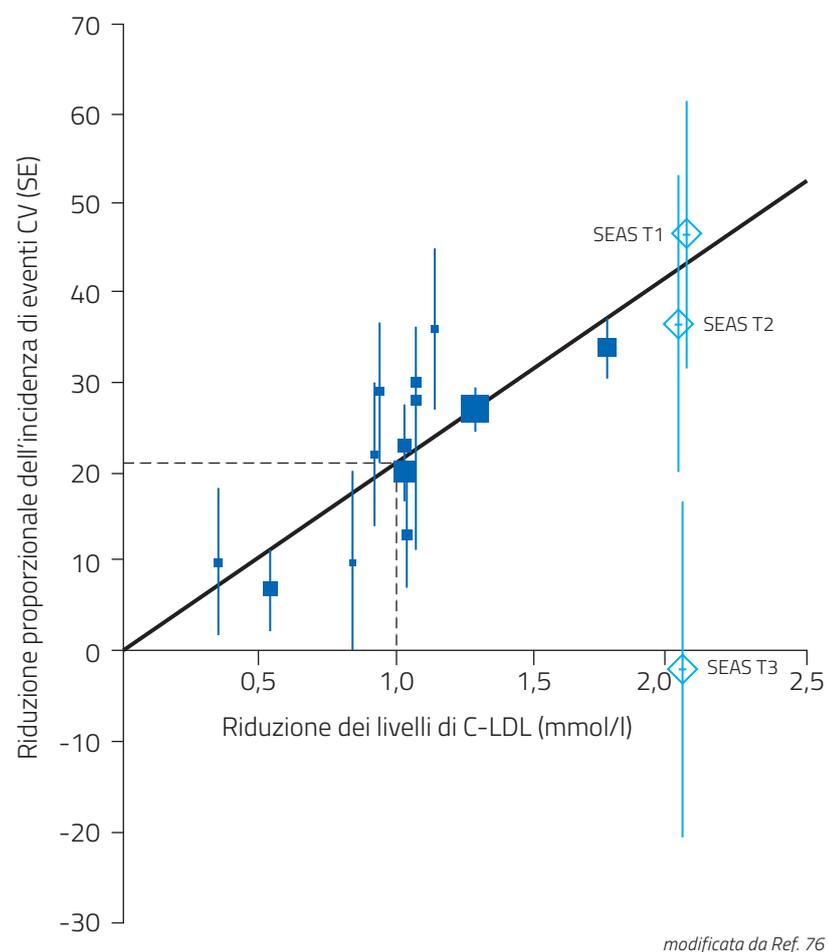
Randomizzazione mendeliana (2x2) relativa agli effetti di diverse combinazioni di polimorfismi genici che coinvolgono NPC1L1 e HMG-CoA reduttasi nei confronti dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL) e del rischio di eventi cardiovascolari (CV)



modificata da Ref. 73

FIGURA 9

Rapporto fra riduzione della colesterolemia e riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (CV) su base ischemica nei pazienti arruolati nello studio SEAS riclassificati sulla base della gravità della stenosi aortica al basale



modificata da Ref. 76

FIGURA 10

più avanzato sono invece quelli che non hanno risposto in termini di riduzione di eventi.

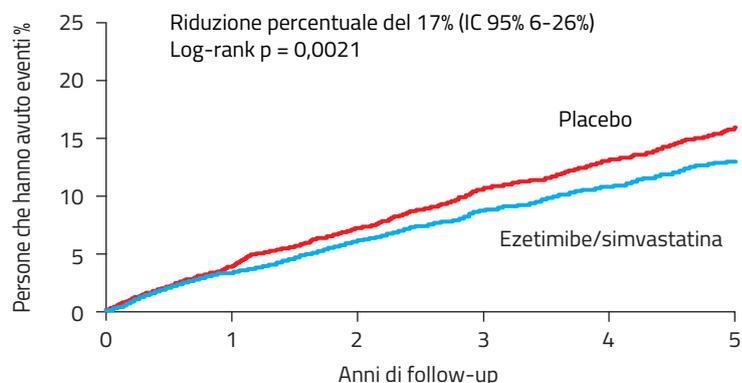
Successivamente, lo studio *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) ha randomizzato 9.270 pazienti con insufficienza renale cronica (3.023 in dialisi e 6.247 no) e senza storia di infarto del miocardio o rivascolarizzazione coronarica al trattamento con ezetimibe 10 mg in combinazione con simvastatina 20 mg vs placebo (77). Come obiettivo primario dello studio è stato considerato il primo evento aterosclerotico maggiore (infarto del miocardio non fatale o mortalità coronarica, ictus non emorragico, qualunque rivascolarizzazione arteriosa). Lo studio ha dimostrato una riduzione dei livelli di C-LDL di 0,85 mmol/l durante un follow-up mediano di 4,9 anni, associata ad una riduzione statisticamente significativa del 17% di eventi aterosclerotici maggiori (526 vs 619, $p=0,0021$) nei pazienti trat-

tati con simvastatina ed ezetimibe (Figura 11). Tale riduzione di rischio risultava sovrapponibile a quella riportata nella metanalisi della *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* per la terapia statinica (78). Ezetimibe in aggiunta a simvastatina ha inoltre determinato rispetto al placebo una riduzione del 25% del rischio di ictus non emorragico (131 vs 174, $p=0,01$) e del 21% del rischio di rivascolarizzazione arteriosa (284 vs 352, $p=0,036$), risultati paragonabili a quelli ottenuti in altri studi sull'efficacia delle statine (78).

Lo studio *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) ha fornito la definitiva evidenza di efficacia clinica dell'impiego di ezetimibe in associazione a statina (79). Lo studio è stato condotto in soggetti affetti da sindrome coronarica acuta reclutati entro i primi dieci giorni dall'evento, con almeno un fattore di rischio cardiovascolare e livelli di C-LDL di 50-125 mg/dl nei soggetti naïve da statine e di 50-100 mg/dl per i soggetti in trattamento con statine, con esclusione dei soggetti in trattamento intensivo con statina (79). I pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento con simvastatina o con simvastatina+ezetimibe in aggiunta al trattamento standard previsto dalle linee guida per i pazienti con sindrome coronarica acuta. Nel corso dello studio è stata osservata una riduzione del C-LDL da 95 mg/dl a 53 mg/dl nel gruppo ezetimibe+simvastatina e a 69 mg/dl nel gruppo trattato con simvastatina.

La riduzione addizionale dei valori del C-LDL ha prodotto nel gruppo trattato con l'associazione una riduzione significativa degli eventi del 6.4% (Figura 12). Tale riduzione da un punto di vista assoluto si traduce in un NNT di 50 pazienti per prevenire un evento. Invero questo dato tende a sottostimare il beneficio clinico nel mondo reale per almeno due considerazioni: la prima riguarda il livello di C-LDL relativamente basso dei pazienti arruolati che entravano nello studio con valori di LDL di 95 mg/dl e giungevano a valori di poco superiori ai 50 mg/dl. È prevedibile che nella pratica clinica, applicando la terapia di combinazione a pazienti con valori di colesterolemia più alti e dunque con livelli di rischio maggiore, il NNT risulti inferiore a quello registrato nello studio. In aggiunta, il NNT si riduceva a 38 nell'analisi *on-treatment* dello studio IMPROVE-IT, nella quale si analizzavano esclusivamente i pazienti che effettivamente

Effetti dell'associazione ezetimibe/simvastatina rispetto al placebo sui principali eventi aterosclerotici in pazienti nefropatici (studio SHARP)

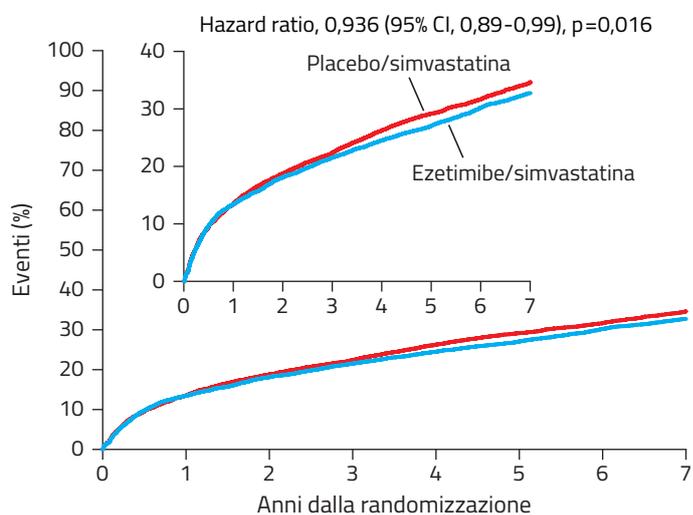


N. a rischio							
Placebo	4.620	4.204	3.849	3.469	2.566	1.269	
Ezetimibe/simvastatina	4.650	4.271	3.939	3.546	2.655	1.265	

modificata da Ref. 77

FIGURA 11

Curve di Kaplan-Meier relative all'endpoint primario di efficacia (studio IMPROVE-IT)



N. a rischio							
Ezetimibe/simvastatina	9.067	7.371	6.801	6.375	5.839	4.284	3.301
Simvastatina	9.077	7.455	6.799	6.327	5.729	4.206	3.284

modificata da Ref. 79

FIGURA 12

assumevano il trattamento previsto. Infine, il calcolo del NNT tiene conto solo del primo evento cardiovascolare nel singolo paziente e non della riduzione degli eventi ricorrenti successivi

al primo che si possono generare nel singolo paziente, ovvero del carico complessivo degli eventi clinici che nello studio è stato significativamente ridotto.

È importante notare come siano stati ridotti in maniera statisticamente significativa proprio gli eventi *hard* (infarto del 13%, stroke del 14%, stroke di tipo ischemico del 21%) e che per quanto riguarda l'endpoint mortalità cardiovascolare/infarto del miocardio/ictus la riduzione è risultata ancor più significativa (riduzione del 10%, p=0.003). Da un punto di vista fisiopatologico e clinico lo studio IMPROVE-IT ha, quindi, fornito l'importante evidenza che una riduzione intensa del C-LDL, fino a 53 mg/dL, è efficace in termini di protezione cardiovascolare e può essere conseguita in piena sicurezza senza alcuna evidenza di una riduzione del beneficio per livelli molto bassi di colesterolemia LDL, ulteriore dimostrazione della non esistenza di alcun andamento a J curve della relazione tra riduzione della colesterolemia e riduzione degli eventi cardiovascolari (79,80). I risultati dello studio IMPROVE-IT forniscono l'evidente dimostrazione che la riduzione del colesterolo attraverso farmaci non statinici si associa allo stesso beneficio ottenuto dalle statine, sconsigliando una corrente di pensiero che attribuiva alle statine proprietà cardioprotettive (effetti pleiotropici) indipendenti dalla riduzione delle LDL, e ribadendo invece l'importanza di ottenere una riduzione adeguata della colesterolemia (81), ulteriormente supportato da una recente analisi di metaregressione che ha considerato tutti gli studi di intervento (e non solo quelli con statine) volti alla riduzione delle LDL (80). È interessante notare come dall'analisi per sottogruppi sia emersa anche una efficacia protettiva della combinazione ezetimibe+simvastatina particolarmente evidente nei soggetti diabetici (79), probabilmente anche in ragione del pattern metabolico di questi pazienti caratterizzato da una particolare attitudine all'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, conseguente ad una maggiore

espressione delle proteina NPC1L1, responsabile dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, con conseguente aumento dell'*uptake* di quest'ultimo, caratteristica che li rende

particolarmente responsivi al trattamento con ezetimibe (82). Una conferma dell'utilità di ezetimibe nei diabetici emerge da un'analisi post hoc di 27 studi clinici randomizzati (82), che ha documentato come la combinazione ezetimibe/statina sia più efficace della sola statina nel migliorare i livelli di C-LDL, di colesterolo totale, del colesterolo HDL, dei trigliceridi, del colesterolo non HDL, dell'apolipoproteina B e della proteina C reattiva (PCR) ad alta sensibilità. Nei pazienti con diabete, la terapia di associazione ha determinato una riduzione del C-LDL significativamente superiore a quella registrata nella popolazione non diabetica, con una diminuzione del 17,4% nei diabetici, rispetto al 14,9% nei non diabetici. Un ulteriore vantaggio della terapia di associazione nei pazienti diabetici, rispetto ai non diabetici, è dimostrabile anche per quanto riguarda gli effetti sul colesterolo non HDL (-15% vs -13,6%) e sul colesterolo totale (-11 vs -10,2%). Il profilo di sicurezza dei due schemi di trattamento è risultato simile in entrambi i gruppi di pazienti.

PROFILO DI MANEGGEVOLEZZA

Ezetimibe ha un ottimo profilo di tollerabilità. L'aggiunta di ezetimibe ad una statina non determina alcun incremento dell'incidenza di aumento degli enzimi muscolari rispetto a quanto osservato nel trattamento con statina in monoterapia (21).

Una analisi di 8 trial randomizzati controllati ha dimostrato che il trattamento con ezetimibe non è associato ad un aumento dei livelli circolanti di creatininasasi (22). Una analisi ancora più ampia, che ha incluso 17 trial randomizzati controllati per un totale di 4.558 pazienti ha dimostrato come l'aggiunta di ezetimibe alla statina non peggiora i SAMS (*Statin Associated Muscle Symptoms*) e non ne aumenta l'incidenza (83). La migliore tollerabilità della combinazione statina+ezetimibe rispetto alla monoterapia con statina giustifica la minore frequenza di discontinuazione della terapia di combinazione osservata negli studi clinici (84).

Ezetimibe viene rapidamente assorbito e ampiamente metabolizzato nella forma attiva di ezetimibe glucoronide a livello epatico e intestinale (21). La dose raccomandata di 10 mg/die può essere assunta al mattino o alla sera indipendentemente dall'assunzione di farmaci (4). La sua farmacocinetica non è significativamente influenzata da età, genere o razza e non sono necessari aggiustamenti di dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado moderato e nei pazienti con insufficienza renale moderata-severa (4).

EZETIMIBE NEL CONTINUUM CARDIOVASCOLARE

Il concetto di continuum cardiovascolare definisce un percorso fisiopatologico innescato dall'esposizione a vari fattori di rischio cardiovascolare che, con meccanismi fisiopatologici

condivisi oppure distinti ma comunque sinergici, condizionano (determinano) a livello cardiovascolare delle alterazioni prima funzionali (disfunzione ed attivazione endoteliale proaterogena) e poi strutturali, con flogosi vascolare, placche aterosclerotiche e fenomeni di rimodellamento miocardico che nel tempo condizionano l'estrinsecazione clinica e la successiva progressione delle problematiche cardiovascolari: infarto miocardico, ictus, vasculopatia periferica e scompenso cardiaco (85,86). Questo percorso fisiopatologico si applica - nelle sue tappe fondamentali - a tutti i fattori di rischio cardiovascolare, con una rapidità evolutiva in alcuni casi particolarmente accelerata in relazione al background genetico del paziente ed alle diverse tipologie di fattori di rischio coinvolti, nonché al loro grado di controllo da parte della terapia. Tra i principali fattori di rischio, la dislipidemia ha un ruolo di assoluto rilievo, in ragione della particolare lesività vascolare del contesto biochimico e metabolico che caratterizza questa condizione clinica, non di rado perno centrale intorno a cui ruotano vari fattori di rischio addizionali, ipertensione e diabete in primis (87).

La gestione del rischio cardiovascolare connesso alla dislipidemia presuppone il trattamento appropriato dell'ipercolesterolemia al fine di ridurre, attraverso un raggiungimento precoce dei livelli target di C-LDL, il rischio ad essa correlato. La strategia terapeutica deve essere basata su tre punti fondamentali: a) la categoria di rischio del paziente; b) i livelli di C-LDL di partenza; c) i valori target di C-LDL da raggiungere, calcolando quanto distante è il target sulla base dei valori di partenza.

Sebbene, in generale, le statine rimangono la prima opzione terapeutica per la gestione delle dislipidemie, la disponibilità di molteplici terapie complementari consente una terapia personalizzata che deve essere individuata sulla base delle caratteristiche del paziente.

L'approccio non farmacologico, basato sull'adozione di uno stile di vita adeguato, rappresenta il trattamento di fondo irrinunciabile che non può essere barattato con alcun trattamento farmacologico (4). È evidente che uno stile di vita sano prevede effetti benefici non solo sull'assetto lipidico ma anche sul profilo di rischio cardiovascolare globale e va quindi perseguito con tenacia e determinazione sia nei soggetti a rischio elevato o molto elevato che nei soggetti con un più basso profilo di rischio (4). I trattamenti farmacologici devono rappresentare il complemento dell'approccio non farmacologico e non una scorciatoia terapeutica.

Ezetimibe, in ragione della sua notevole efficacia ipolipemizzante, sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci ipolipizzanti, associata ad un comune profilo di maneggevolezza, rappresenta un pilastro centrale nella gestione del rischio cardiovascolare connesso alla dislipidemia (Figura 13).

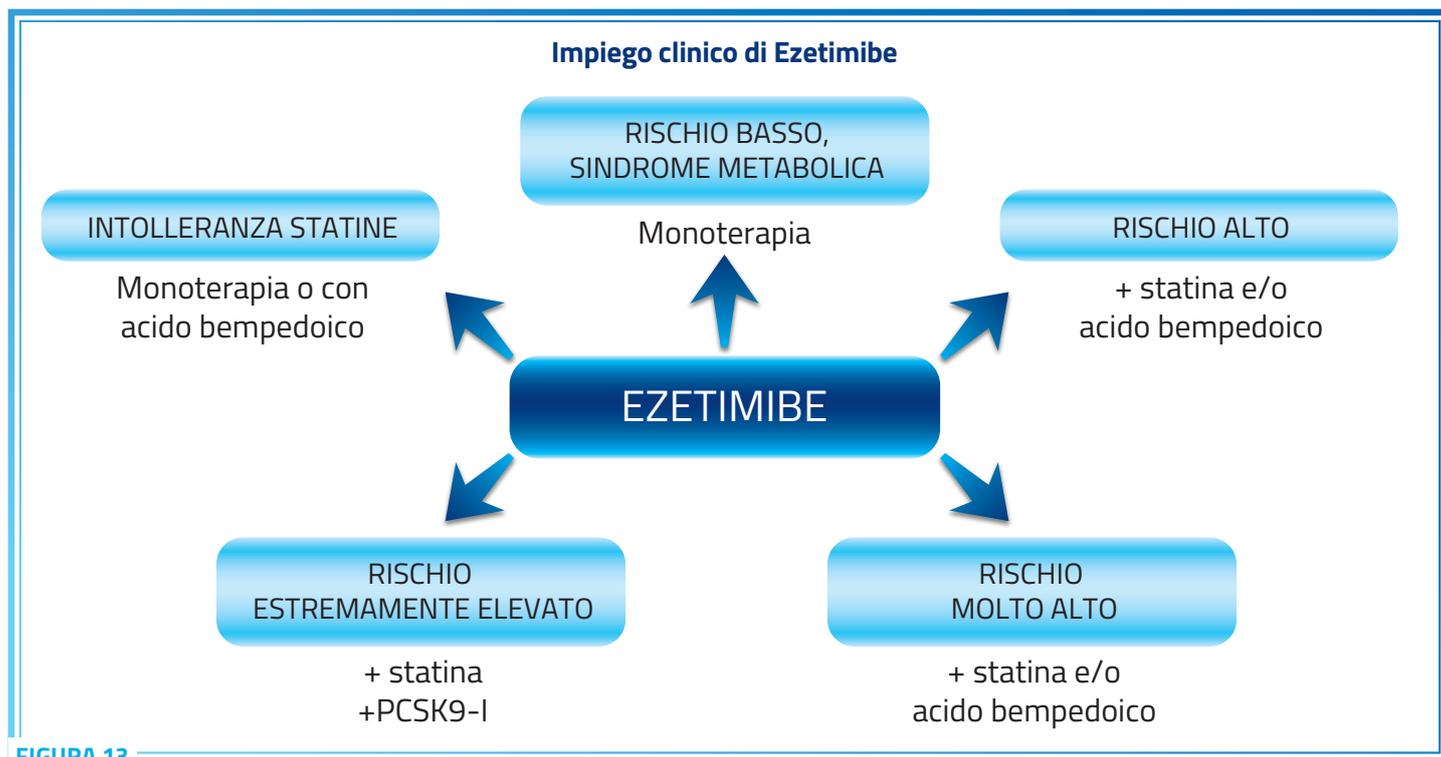


FIGURA 13

Pazienti a basso rischio

Generalmente l'attenzione delle diverse strategie di prevenzione è rivolta alle persone ad alto rischio, perchè in questo gruppo di individui la proporzione di eventi è molto elevata. Tuttavia, va sottolineato che il numero di eventi più elevato si registra nelle classi di rischio dove la popolazione è più ampia, anche se il rischio è più basso. Questo fenomeno, ben conosciuto in campo epidemiologico, è noto come "paradosso della prevenzione" che, per l'appunto, afferma che molte persone esposte ad un rischio piccolo possono produrre più casi di malattia di quanti ne producono poche persone esposte a un rischio elevato (88,89). Negli uomini con un rischio $\geq 20\%$ (stimato secondo la carta del rischio Progetto Cuore) si verifica mediamente solo un quarto degli eventi totali mentre il restante 75% si verifica in soggetti con un più basso livello di rischio (88). La situazione è analoga nelle donne: le persone a rischio elevato generano solo una piccola parte degli eventi, il 4% (88). È evidente, quindi, che un basso livello di rischio al quale è esposta la larga maggioranza della popolazione produce in termini assoluti un danno maggiore di quello derivato da un rischio elevato al quale è esposto un piccolo gruppo di persone. Le linee guida per la gestione della dislipidemia raccomandano un target di C-LDL inferiore a 116 mg/dL nei soggetti a basso rischio prevedendo la possibilità di prevedere un trattamento farmacologico laddove le misure non farmacologiche non siano sufficienti a garantire il rag-

giungimento di questo target (Figura 14) (4). In questa tipologia di pazienti il trattamento con ezetimibe in monoterapia può rappresentare una valida opzione terapeutica in ragione dell'ottimo profilo di efficacia e tollerabilità di questo farmaco e dei possibili effetti eumetabolici. Non appare inutile sottolineare come non di rado questi pazienti per ridurre i livelli di colesterolo assumano nutraceutici di vario tipo rispetto ai quali ezetimibe presenta evidenze di efficacia ipocolesterolemizzante ben più robuste.

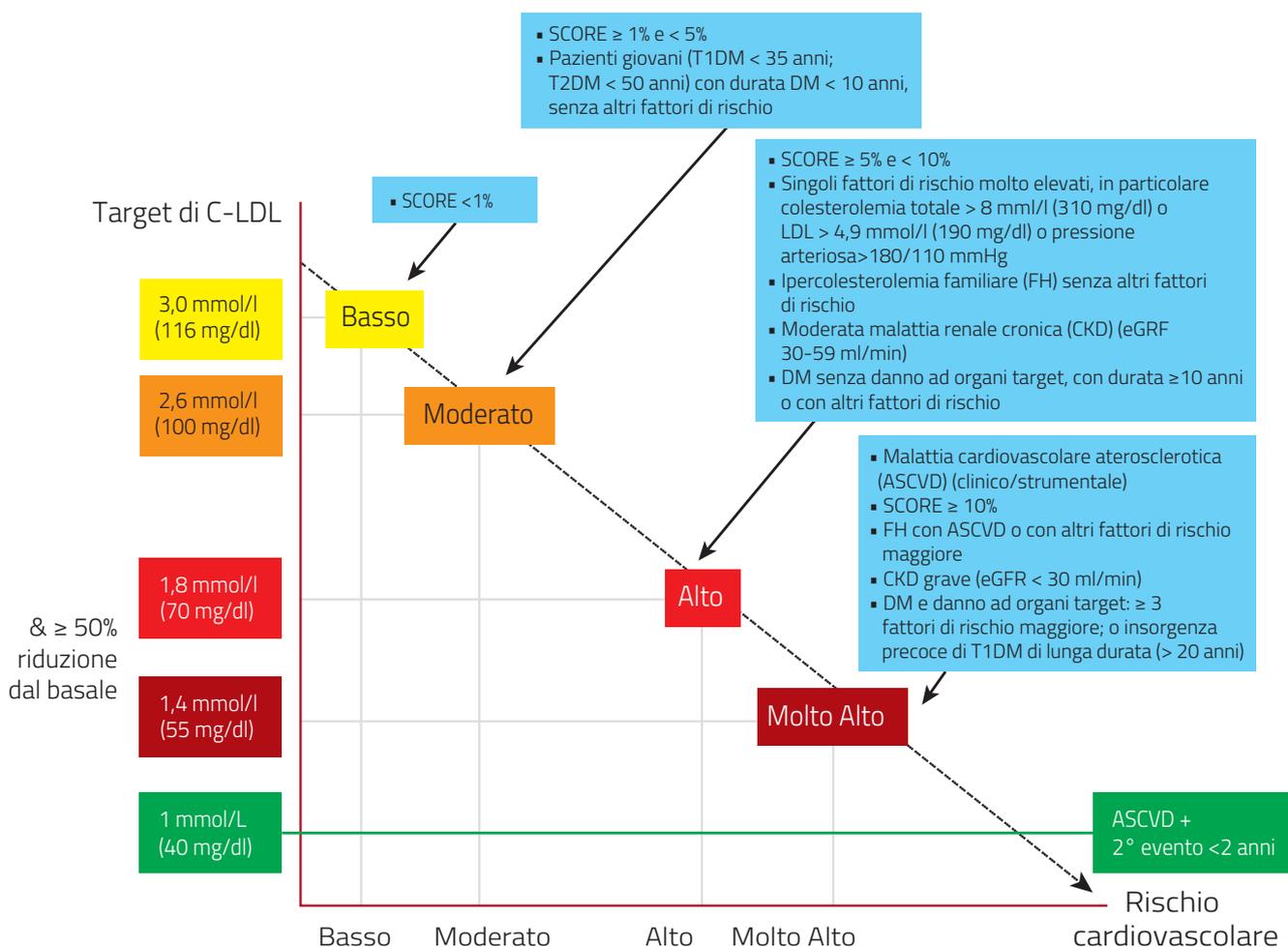
Pazienti a rischio moderato

Le linee guida raccomandano per questi pazienti un target di C-LDL inferiore a 100 mg/dL prevedendo, come nel caso dei pazienti a rischio moderato, la possibilità di prevedere un trattamento farmacologico laddove le misure non farmacologiche non siano sufficienti a garantire il raggiungimento di questo target (4). Per questa tipologia di pazienti il trattamento con ezetimibe in monoterapia o, ove necessario, in combinazione con una statina o acido bempedoico rappresenta la scelta terapeutica da considerare.

Pazienti a rischio alto o molto alto

Le linee guida per questi pazienti raccomandano un target di C-LDL particolarmente ambiziosi, inferiori a 70 mg/dL e a 55 mg/dL, rispettivamente, con una riduzione del C-LDL che sia di almeno il 50% (4). Questi target sono difficilmente raggiun-

Obiettivi del trattamento per C-LDL nelle categorie di rischio di malattia cardiovascolare



modificata da Ref. 4

FIGURA 14

gibili con una monoterapia con statina, anche considerando molecole ad alta intensità alla massima dose tollerata (4). In questi pazienti la terapia di combinazione ezetimibe+statina o ezetimibe+acido bempedoico rappresenta una scelta terapeutica sostanzialmente obbligata anche al fine di minimizzare il rischio di eventi indesiderati derivanti dall'uso di statine in monoterapia ad alte dosi. L'uso di inibitori di PCSK9 rappresenta lo step terapeutico successivo (4,90).

Pazienti a rischio estremamente elevato

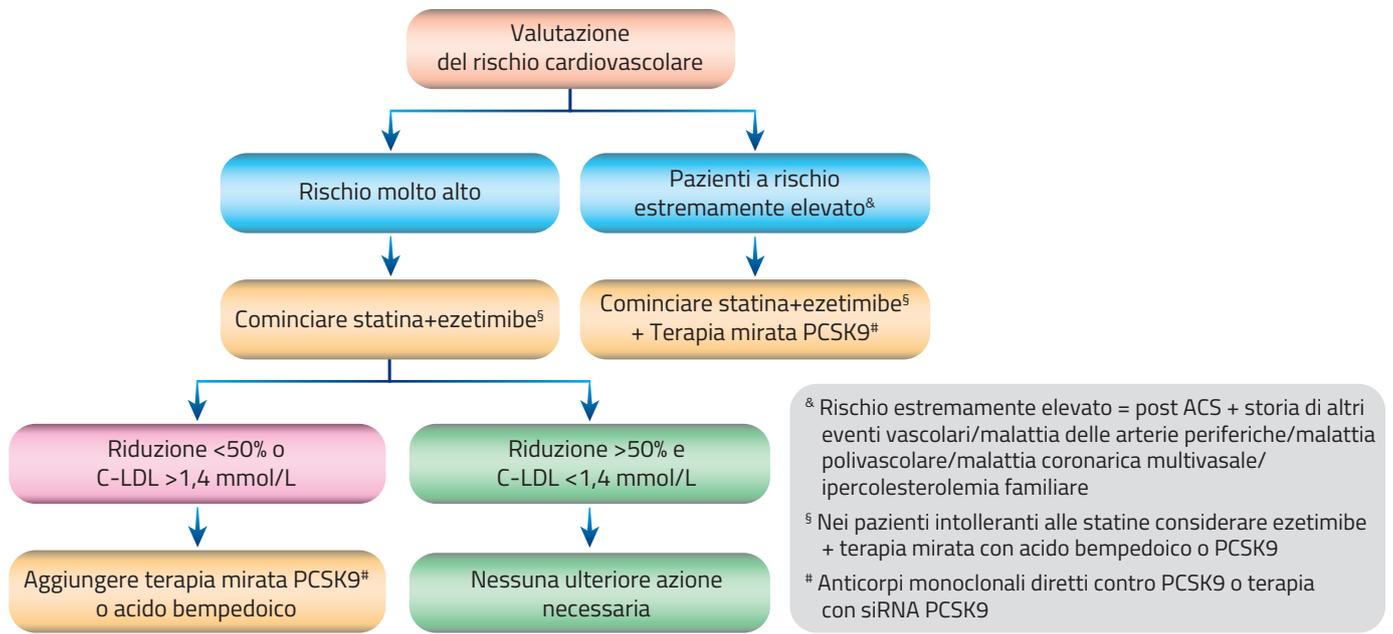
Nei pazienti con eventi ricorrenti entro 2 anni in corso di trattamento intensivo il target di C-LDL raccomandato è ancora più basso, inferiore a 40 mg/dL (4). Anche per questi pazienti la terapia di combinazione ezetimibe+statina o ezetimibe+acido bempedoico rappresenta una scelta obbligata, tenendo in de-

bita considerazione la possibilità di prevedere da subito anche l'inizio del trattamento con inibitori di PCSK9 (Figura 15) (90).

Pazienti intolleranti alle statine

Sebbene studi clinici randomizzati abbiano coerentemente dimostrato che le statine sono dei farmaci in genere ben tollerati, i dati provenienti dal mondo reale hanno evidenziato che fino al 10% dei pazienti trattati con statine sospendono o modificano il trattamento per sintomi attribuiti alle statine, per lo più dolori muscolari non associati ad incremento delle concentrazioni plasmatiche della creatininchinasi (91). In effetti, in corso di trattamento con statine i sintomi muscolari sono la causa più comune di scarsa aderenza/persistenza terapeutica. Studi osservazionali hanno dimostrato che la scarsa aderenza al trattamento con statine ed il conseguente mancato raggiungi-

Terapia ipolipemizzante combinata come strategia di prima linea nei pazienti a rischio molto alto



modificata da Ref. 90

FIGURA 15

mento dei target terapeutici sono associati ad un significativo incremento di eventi avversi (92). Nella pratica clinica, dunque, l'implementazione della strategia terapeutica con statine deve considerare l'effettiva sostenibilità clinica del trattamento privilegiando le molecole con più basso rischio di effetti indesiderati e maggiore probabilità di aderenza nel medio-lungo termine (93). Nei pazienti intolleranti alle statine, ezetimibe in monoterapia e in associazione con acido bempedoico rappresenta il riferimento terapeutico. L'aggiunta di ezetimibe ad un trattamento con statina, peraltro, consente di utilizzare dosaggi ridotti di statina a tutto vantaggio della tollerabilità di questi farmaci.

CONSIDERAZIONI DI COSTO-EFFICACIA

Il trattamento con ezetimibe, in ragione della sua efficacia nel ridurre la colesterolemia ed il rischio cardiovascolare a fronte dell'assenza di effetti indesiderati di rilievo, ha tutte le potenzialità per essere costo/efficace. Da una meta-analisi di 7 studi clinici controllati con placebo è emerso che ezetimibe è in grado di ridurre il C-LDL mediamente del 18,5%. Si è stimato, inoltre, che ezetimibe in monoterapia sarebbe potenzialmente capace di prevenire 49 infarti miocardici non fatali, 11 ictus non fatali e 37 morti cardiovascolari in una coorte di 1.000 pazienti di 55 anni con un livello basale di C-LDL pari a 155 mg/dL (94). Gli eventi cardiovascolari evitati dal trattamento con ezetimibe

sarebbero responsabili di un guadagno netto di 211 anni di vita corretti per la qualità (QALY) in un range temporale di 45 anni. Una sottoanalisi a 7 anni dello studio IMPROVE-IT (95) ha mostrato che la combinazione ezetimibe-simvastatina in pazienti con una recente sindrome coronarica acuta è in grado di ridurre il numero di ricoveri per cause cardiovascolari ed i costi correlati; il beneficio prodotto dall'aggiunta di ezetimibe alla statina è direttamente proporzionale al livello di rischio del paziente trattato.

CONCLUSIONI

Il trattamento con ezetimibe, sia in monoterapia che in associazione con gli altri trattamenti ipolipemizzanti attualmente disponibili, rappresenta una modalità di intervento con documentata efficacia e sicurezza. La riduzione della colesterolemia LDL, seppure di entità inferiore rispetto a quella prodotta dalle diverse statine, è stabile nel tempo e, soprattutto, risulta additiva rispetto a quella delle statine alle diverse dosi impiegate. L'effetto ipocolesterolemizzante di ezetimibe è risultato additivo anche rispetto ad acido bempedoico e agli inibitori di PCSK9. Per di più, l'entità della riduzione del rischio di eventi ischemici cardiovascolari determinata dal trattamento con ezetimibe è perfettamente in linea con quanto prevedibile sulla base dell'efficacia ipocolesterolemizzante del farmaco. Il trattamento con ezetimibe, inoltre, non è gravato da effetti indesiderati che possano limitarne la

compliance e la persistenza terapeutica. Non a caso, l'impiego di ezetimibe è raccomandato dalle principali linee guida e società scientifiche come trattamento di scelta per i pazienti con effetti indesiderati da statine. A tale riguardo, è opportuno ricordare che in questo ambito clinico (intolleranza alle statine), ma anche nei pazienti a più basso rischio cardiovascolare e con incrementi modesti della colesterolemia LDL, hanno trovato largo impiego

negli ultimi anni diverse formulazioni nutraceutiche, studiate per lo più in trials clinici monocentrici e di dimensioni limitate. Nel complesso, il profilo di efficacia e tollerabilità di ezetimibe, unitamente alle prerogative farmaco-economiche favorevoli vista la generizzazione del farmaco, suggeriscono l'opportunità di una più ampia diffusione d'uso di ezetimibe sia in monoterapia che in associazione.

Bibliografia

- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Dec 20;80(25):2361-2371.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Feb 19;29(1):5-115.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-151.
- Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia--current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Nov;4(11):1901-38.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, Murphy J, Banach M, De Servi S, Gaita D, Gouni-Berthold I, Hovingh GK, Jozwiak JJ, Jukema JW, Kiss RG, Kownator S, Iversen HK, Maher V, Masana L, Parkhomenko A, Peeters A, Clifford P, Raslova K, Siostrzonek P, Romeo S, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Catapano AL, Poulter NR; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Sep 20;28(11):1279-1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047. PMID: 33580789.
- Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97: 44-51.
- Burnett JR, Huff MW. Cholesterol absorption inhibitors as a therapeutic option for hypercholesterolaemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:1337-51.
- Kruit JK, Groen AK, van Berkel TJ, Kuipers F. Emerging roles of the intestine in control of cholesterol metabolism. *World J Gastroenterol* 2006;12:6429-39.
- Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E1183-94.
- Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest* 2002;110:671-80.
- Davis HR Jr, Basso F, Hoos LM, Tetzloff G, Lally SM, Altmann SW. Cholesterol homeostasis by the intestine: lessons from Niemann-Pick C1 Like 1 [NPC1L1]. *Atheroscler Suppl* 2008;9:77-81.
- Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:33586-92.
- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
- Weinglass AB, Kohler M, Schulte U, et al. Extracellular loop C of NPC1L1 is important for binding to ezetimibe. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:11140-5.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106: 1943-8.
- Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, et al. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001;41:943-9.
- Catapano AL. The pharmacologic elegance of inhibiting cholesterol absorption and synthesis while providing a homeostatic balance. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(Suppl2):21-6.

20. Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):267-78.
21. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415-427.
22. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568-580.
23. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;223:251-261.
24. Descamps OS, De Sutter J, Guillaume M, et al. Where does the interplay between cholesterol absorption and synthesis in the context of statin and/or ezetimibe treatment stand today? *Atherosclerosis.* 2011;217(2):308-21.
25. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministration with simvastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
26. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(8):1185-95.
27. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011;108(4):523-30.
28. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *Am J Cardiol* 2007;99:673-680.
29. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al; GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014 Jan;232(1):86-93. 2014
30. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study). *Am J Cardiol* 2010;105:656-63.
31. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin* 2018;36:257-264.
32. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015;9:295-304.
33. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593-603.
34. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1454-9.
35. Schulz R, Schlüter KD, Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol.* 2015; 110:4.
36. Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76:3330-3337.
37. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011748
38. Lee J, Lee SH. Expanding the therapeutic landscape: ezetimibe as non-statin therapy for dyslipidemia. *Korean J Intern Med.* 2023 Nov;38(6):797-809.
39. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Apr;6(4):447-70.
40. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res* 2019;124:315-327.
41. Luo P, Li L, Wang LX, et al. Effects of atorvastatin in combination with ezetimibe on carotid atherosclerosis in elderly patients with hypercholesterolemia. *Genet Mol Res* 2014;13: 2377-2384.
42. Ren Y, Zhu H, Fan Z, Gao Y, Tian N. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med* 2017;14:4942-4950.
43. Wang J, Ai XB, Wang F, Zou YW, Li L, Yi XL. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *Int Angiol* 2017;36:467-473.
44. Yang W, Cai X, Lin C, et al. Reduction of C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, and its relationship with cardiovascular events of different lipid-lowering therapies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e30563.
45. Pesaro AE, Serrano CV Jr, Fernandes JL, et al. Pleiotropic effects of ezetimibe/simvastatin vs. high dose simvastatin. *Int J Cardiol* 2012;158:400-404.
46. Moutzouri E, Liberopoulos EN, Tellis CC, Milionis HJ, Tselepis AD, Elisaf MS. Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2013;231:8-14.
47. Sakuma M, Toyoda S, Hashimoto R, et al. Add-on ezetimibe treatment to low-dose statins vs medium-intensity statin monotherapy in coronary artery disease patients with poorly controlled dyslipidemia. *Hypertens Res* 2019;42:1923-1931

48. Hussein O, Minasian L, Itzkovich Y, Shestatski K, Solomon L, Zidan J. Ezetimibe's effect on platelet aggregation and LDL tendency to peroxidation in hypercholesterolaemia as monotherapy or in addition to simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65: 637-645.
49. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008;299:1678-1689.
50. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, Silverman A, Galloway JM, Henderson JA, Weir MR, Wilson C, Stylianou M, Howard WJ. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2198-205.
51. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A, Meaney E. The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol*. 2009 Jul;49(7):838-47.
52. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-1443.
53. Zhao X-Q, Yuan C, Hatsukami TS, et al. Effects of prolonged intensive lipid lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1623-29.
54. Stein EA. Additional lipid lowering trials using surrogate measurements of atherosclerosis by carotid intima-media thickness: more clarity or confusion? *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2206-9.
55. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:495-507.
56. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:110-117.
57. Wang X, Zhao X, Li L, Yao H, Jiang Y, Zhang J. Effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin on coronary artery plaque in patients with coronary heart disease. *Heart Lung Circ* 2016;25:459-465.
58. Tan H, Liu L, Zheng Q, et al. Effects of combined lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein cholesterol variability and cardiovascular adverse events in patients with acute coronary syndrome. *Adv Ther* 2021;38:3389-3398.
59. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-571.
60. Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58:1109-1117.
61. Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. The association of statin therapy with incident diabetes: evidence, mechanisms, and recommendations. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:50.
62. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:99-110.
63. Her AY, Kim JY, Kang SM, et al. Effects of atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, and atorvastatin/ezetimibe 5 mg/5 mg on lipoproteins and glucose metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:167-174.
64. Adachi H, Nakano H, Yamamoto K, et al.; ERASE METS Study Investigators. Ezetimibe ameliorates atherogenic lipids profiles, insulin resistance and hepatocyte growth factor in obese patients with hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 2015;14:1.
65. Ohbu-Murayama K, Adachi H, Hirai Y, et al. Ezetimibe combined with standard diet and exercise therapy improves insulin resistance and atherosclerotic markers in patients with metabolic syndrome. *J Diabetes Investig* 2015;6:325-333.
66. Zhong Y, Wang J, Gu P, Shao J, Lu B, Jiang S. Effect of ezetimibe on insulin secretion in db/db diabetic mice. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:420854.
67. Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011;46:101-107
68. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014;57:878-890.
69. Lee HY, Jun DW, Kim HJ, et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *Korean J Intern Med* 2019;34:296-304.
70. Cho Y, Rhee H, Kim YE, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med* 2022;20:93.
71. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol* 2018;270:245-252.
72. Kim SH, Kim G, Han DH, et al. Ezetimibe ameliorates steatohepatitis via AMP activated protein kinase-TFEB-mediated activation of autophagy and NLRP3 inflammasome inhibition. *Autophagy* 2017;13:1767-1781.
73. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1552-61.

74. Rossebø AB, Pedersen TR, Allen C, et al. Design and baseline characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007;99:970-3.
75. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid-lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
76. Holme I, Boman K, Brudi P, et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. *Am J Cardiol* 2010;105:1802-8.
77. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
78. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
79. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
80. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-1297.
81. Jarcho JA, Keaney JF Jr. Proof that lower is better - LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med* 2015;372:2448-2450
82. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jul;13(7):615-28.
83. Davidson MH, Maccubbin D, Stepanavage M, Strony J, Musliner T. Striated muscle safety of ezetimibe/simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol* 2006;97:223-228.
84. Lee YJ, Cho JY, You SC, et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. *Eur Heart J* 2023;44:972-983.
85. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121:1244-1262.
86. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850-2870.
87. Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;ehad192.
88. Giampaoli S, Riccio C, Vannuzzo D. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008;9(1): 60-67.
89. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6279):1847-51.
90. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, Connolly DL, Gerrits AJ, Stroes ESG, Masana L, Kastelein JJP. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43(8):830-833.
91. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:e38-81.
92. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:684-98.
93. Colivicchi F, Di Roma A, Uguccioni M, et al. Prevenzione cardiovascolare secondaria dopo sindrome coronarica acuta nella pratica clinica. Documento di consenso delle Società Scientifiche di Medicina Cardiovascolare e Medicina Interna della Regione Lazio. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 4):3S-29S.
94. Ara R, Pandor A, Tumor I, et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8: 419-427.
95. Pokharel Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, et al. Impact of Ezetimibe on the Rate of Cardiovascular-Related Hospitalizations and Associated Costs Among Patients With a Recent Acute Coronary Syndrome: Results From the IMPROVE-IT Trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10.