

Ezetimiba – farmacocinética e terapêutica

Ezetimibe – pharmacokinetics and therapeutics

Renata G. Araújo, Antonio Casella Filho, Antonio Carlos P. Chagas.
Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração – HCFMUSP.

Ezetimiba é um inibidor da absorção do colesterol que é glucuronidado no fígado após sua rápida absorção nos enterócitos, onde juntamente com os seus metabólitos, exerce as suas ações hipolipidêmicas, reduzindo a absorção do colesterol através da inibição do transporte do colesterol por enzimas transportadoras específicas. Esta droga pode ser utilizada uma vez ao dia, em função de sua meia-vida plasmática prolongada e normalmente é muito bem tolerada. A eliminação da ezetimiba e de seus metabólitos é feita principalmente pela excreção fecal. Em geral, o uso da ezetimiba isolada promove modestos efeitos no LDL plasmático, entretanto, quando combinada às estatinas, importantes mudanças no perfil lipídico podem ser observadas.

Ezetimibe is an inhibitor of cholesterol absorption that is liver glucuronized after its rapid absorption, and is mobilized to the enterocytes, where together with its metabolites it exerts hypolipidemic effects, avoiding the absorption of cholesterol, through the reduction of specific cholesterol-transporter enzymes in the gut. This drug can be given once daily due to its prolonged plasma half-life, and is usually very well-tolerated. Elimination of ezetimibe and its metabolites is mainly via fecal excretion. In general, the use of ezetimibe alone promotes modest effects on plasma LDL-c, however, when combined with statins, a remarkable change in the lipid profile can be observed.

PALAVRAS-CHAVE

Ezetimiba, metabolismo, estatina

KEY WORDS

Ezetimibe, metabolism, statin

INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica é na atualidade uma das maiores causas de óbito, principalmente nos países com estilo de vida ocidental. Baixos níveis de HDL colesterol (HDL-C) contrapostos com elevadas concentrações plasmáticas de triglicérides e LDL colesterol (LDL-C) estão consistentemente relacionados com aumento do risco de eventos cardiovasculares^{1,2,3}. A redução da LDL-C é um dos fatores chave para impedir a Doença Arterial Coronariana (DAC), particularmente em pacientes de alto risco. A comprovação desta relação pode ser estabelecida pelos resultados de estudos clínicos de prevenção primária e secundária que indicam claramente a substancial redução de eventos cardiovasculares com a queda de níveis plasmáticos de LDL-C.^{6,7,8,9,10,11}

Não obstante os valores ideais do LDL-C terem sido fixados abaixo de 100 mg/dL por vários consensos tanto nacionais como internacionais^{14,15} na prática clínica, mesmo com persistente monitoramento nos níveis lipídicos, as estratégias podem apresentar limitações importantes no que diz respeito à redução do LDL-C.¹⁶ Apesar dos avanços no tratamento das anormalidades lipídicas, um estudo europeu de gerenciamento dos fatores de risco da doença arterial coronariana (DAC), o EUROASPIRARE¹⁷, revelou que apenas metade dos pacientes que receberam terapia hipolipemiante alcançou os níveis estabelecidos. Adicionalmente a estes dados, a tolerância e segurança são considerados desafios

terapêuticos em pacientes submetidos a altas doses de hipolipemiantes além do que, dosagens elevadas não são garantia de eficácia terapêutica em indivíduos hiperlipidêmicos mais graves.

As estatinas são consideradas como fármacos de primeira linha para alcançar o alvo terapêutico em pacientes hipercolesterolêmicos com risco ou manifestação recorrente de DAC. Entretanto, a resposta não linear à dose é característica comum a esta classe de fármacos sendo que a duplicação da sua dosagem produz redução adicional de apenas 6% nos níveis de LDL-C. Destaca-se que o aumento na incidência de efeitos colaterais com altas doses pode comprometer a adesão do paciente ao tratamento com estatinas. hepatotoxicidade e miotoxicidade constituem eventos adversos raros das estatinas, porém na maioria dos casos são doses dependentes.¹⁸

Considerando tais fatos, terapias adicionais são requeridas a fim de se otimizar a prevenção e o tratamento da doença cardiovascular. Torna-se alvo então, de grande interesse, a pesquisa de novos medicamentos capazes de interferir no metabolismo do colesterol, principalmente aqueles capazes de obterem bom efeito terapêutico com menor incidência de efeitos colaterais.

O colesterol plasmático é proveniente de duas vias: a exógena através da alimentação e a endógena através da síntese de acetil-CoA. A etapa que regula a velocidade na via de síntese é a conversão do 3-hidroxiacetilglutaril-Coenzima-A para mevalonato, catalisada pela enzima

hidroximetilglutaril-Coenzima-A (HMG-CoA) redutase (HMG-CoA redutase) sendo o fígado o órgão responsável pela maior parte da síntese do colesterol endógeno. Os níveis colesterolêmicos plasmáticos são controlados principalmente por meio de receptores de LDL, captadores desta lipoproteína rica em colesterol.²⁰ As estatinas inibem competitivamente a enzima HMG-CoA redutase, a etapa enzimática limitante da velocidade da biossíntese do colesterol, o que resulta em redução da síntese “de novo” e maior expressão de receptores de LDL. O incremento do número destes receptores na superfície dos hepatócitos resulta em aumento da remoção desta lipoproteína do sangue e sua redução plasmática. O colesterol é então excretado para o intestino tanto na sua forma livre ou como integrante dos ácidos biliares.²⁰

Combinar drogas com mecanismos de ação atuando em diferentes vias metabólicas do colesterol pode resultar em alguns benefícios adicionais as estatinas. Visando primordialmente este intuito, a pesquisa encaminhou-se para novas possibilidades.

A compreensão de que a absorção do colesterol intestinal não se realizava de forma passiva dirigiu a pesquisa para mecanismos que atuassem na inibição desta absorção intestinal. Sabe-se hoje que o colesterol proveniente tanto da dieta como dos ácidos biliares, antes de entrar nas células entéricas, são esterificados pela enzima Acyl-CoA:Coolesterol AcylTransferase (ACAT) e, juntamente com os triglicerídeos absorvidos, faz parte dos quilomícrons que entram em circulação através do sistema linfático. Apesar de vários compostos químicos serem potentes inibidores da ACAT *in vitro*, esta atividade não era observada em modelos animais.^{21,22}

Burnett et al (1994)²³ conseguiram obter relativo sucesso com a utilização de um destes compostos, a azetidinone, porém somente estudos posteriores em modelo animal levaram Van Heek et al (1997)²⁴ a descobrirem que na realidade um dos metabólitos da azetidinone é quem possuía o poder inibitório da ACAT, originando-se então o fármaco Ezetimiba.

FARMACOCINÉTICA

A ezetimiba tem a característica de ser rapidamente captada pelas células intestinais após ingestão oral quando passa a sofrer processo de glucuronidação na parede intestinal originando um metabólito glucuronídeo farmacologicamente ativo.²⁵ Nesta forma ela é absorvida e atinge concentração plasmática máxima cerca de 1 hora após, quando então é captada pelo fígado e retorna à luz intestinal onde vai permanecer na borda vilosa dos enterócitos, bloqueando a captação dos esteróis.

Sua meia vida plasmática apresenta uma variabilidade de duração efetiva idade-dependente, alcançando maior permanência plasmática nos indivíduos mais idosos. Entretanto, apesar do discreto aumento da sua absorção quando ingerida conjuntamente com a alimentação, não se observou diferenças da concentração plasmática de

ezetimiba com o índice de massa corporal ou mesmo com o sexo dos indivíduos.^{26,27} Além disto, o reconhecimento de picos plasmáticos sucessivos do fármaco sugerem fortemente a possibilidade de haver uma recirculação enterohepática. Estes fatores dificultam uma determinação precisa de sua meia vida efetiva que se estima estar entre 28-30 horas permitindo a sua administração numa única dose diária.^{28,29}

A eliminação da ezetimiba e do seu derivado glucuronídeo se realiza principalmente por via fecal (80%) e uma pequena porcentagem (11%) pelo sistema renal. Pacientes com déficit de função renal podem apresentar diminuição da excreção da ezetimiba sem que isto modifique significativamente sua concentração plasmática máxima.³⁰ O fato do seu metabolismo não incluir as enzimas citocromo P450 confere a este fármaco baixo risco de interação medicamentosa. Soma-se à esta propriedade que a ezetimiba não interfere na absorção de triglicerídeos, de vitaminas lipossolúveis e de hormônios componentes de contraceptivos ou de reposição hormonal^{31,32,33} além de não alterar a ação anticoagulante das warfarinas, a ação glicêmica dos hipoglicemiantes orais ou mesmo a absorção dos digitálicos.^{34,35}

TERAPÊUTICA EM MONOTERAPIA

A ezetimiba utilizada como monoterapia possui uso mais perfeito, pois, como suas características farmacológicas propiciam uma ação efetiva complementar às estatinas, houve maior interesse para os efeitos desta associação.

Alguns pequenos estudos realizados apresentaram resultados significativos e serviram de base para a análise da associação dos dois medicamentos. Dujovne et al.³⁶ relataram a eficácia da ezetimiba em 892 pacientes portadores de hipercolesterolemia primária, observada em 12 semanas de tratamento, por uma redução do LDL-C em média de 17% quando comparada a placebo assim como também pela redução dos níveis plasmáticos de apolipoproteína B, triglicérides além do discreto aumento do HDL-Colesterol. Este efeito da ezetimiba no LDL-C foi observado independente do perfil dos subgrupos analisados como sexo, raça ou outros fatores de risco relativos ao perfil lipídico.

Em ensaios clínicos fase II utilizando-se doses diárias de 5, 10, 20 e 40 mg de ezetimiba ficou evidente que a melhor dose com redução de LDL colesterol foi de 10 mg/dia, independente do horário de ingestão do fármaco. Esta dosagem é até hoje utilizada como sendo a mais adequada para se obter bom sucesso terapêutico existindo estudos que comprovam uma redução de até 54% na absorção do colesterol o que corresponde a um decréscimo de 20,4% e 15,1% nos níveis de LDL-colesterol e colesterol total plasmático respectivamente.^{37,38,39} Resultados semelhantes foram observados por Knopp et al⁴⁰ em estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado no qual avaliaram a segurança e eficácia do uso de 10 mg/dia de ezetimiba em pacientes portadores

de hipercolesterolemia primária.

Interessante a verificação que, apesar desta redução de quase 21% nos níveis de LDL-colesterol, a ezetimiba é incapaz de alterar o tamanho das partículas desta lipoproteína.⁴¹

TERAPÊUTICA EM ASSOCIAÇÕES

Estatinas

Sabe-se que, apesar da terapêutica com estatinas ser a que melhores resultados oferece a pacientes hipercolesterolemicos, ainda existem significativos níveis de insucesso em se atingir e manter os valores ideais de LDL-colesterol preconizados pelos Consensos Nacionais e Internacionais, principalmente nos pacientes portadores de comorbidades.

Existem fortes evidencias de que pacientes pouco responsivos à terapêutica estatínica isolada são os que apresentam maiores taxas de absorção do colesterol intestinal e, o aumento da dosagem do medicamento além de não conferir resultados significativos, aumenta em muito as chances do aparecimento de efeitos colaterais.⁴²

Como o mecanismo de ação da ezetimiba no metabolismo do colesterol é complementar ao da estatina, vários estudos clínicos priorizaram esta associação resultando numa diminuição no LDL-C superior em 21% àquele obtido com o uso da estatina isoladamente. Além disso, houve como benefício adicional uma redução dos triglicerídeos plasmáticos e um aumento nos níveis do HDL-C.^{43, 44, 45, 46} Observa-se nestes estudos que mesmo uma associação da ezetimiba com baixas doses de estatina equivale ou mesmo supera os resultados da redução do LDL-C obtidos com estatina em dose máxima.

O estudo clínico que apresentou um impacto significativo na terapia combinada foi o EASE (Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness Trial)⁴⁷ onde mais de 3000 pacientes foram randomizados para terapia associada (estatina e ezetimiba 10 mg) e estatina isolada por um período de seis semanas. A adição de ezetimiba à estatina representou ao final do estudo uma redução adicional de até 23% no LDL-C sendo que 70% destes pacientes conseguiram êxito em alcançar os objetivos preconizados pelo NCEP ATP-III¹⁴, comparado com somente 17% daqueles na terapia padrão com estatina isolada.

Certamente, seria realmente necessário mais do que o quádruplo da dose de estatina para se alcançar o nível de LDL-C conseguido com a terapêutica associada à ezetimiba. O perfil de segurança foi quase idêntico para os dois grupos, sem diferenças significativas no número dos pacientes com alterações no teste de função hepática ou com elevações da CPK. Resultados semelhantes foram achados por Simons et al⁴⁸ em estudo realizado em pacientes diabéticos ou com síndrome metabólica, mostrando boa tolerância e eficácia em abaixar LDL-C nessa categoria de pacientes.

Conclui-se que, caso um paciente não consiga atingir os níveis adequados de LDL-C após um tratamento apropriado

da terapia padrão com estatina isolada, a etapa seguinte seria adicionar a ezetimiba. Entretanto, é importante enfatizar que estes estudos não deram ênfase aos desfechos finais para doença cardiovascular e, estudos nessa área, devem ser dirigidos a fim de responder essa questão.

Considerando tal fato Davis et al⁴⁹ em estudo recente experimental em ratos *knock-out* para apolipoproteína E, observou que a terapia com ezetimiba (5 mg/kg/dia) por 6 meses reduziu a absorção do colesterol nos animais que receberam dieta com elevada teor de gordura. Porém o fator mais relevante demonstrado por esse autor é a diminuição da área de superfície de lesão aterosclerótica aórtica e carotídea no grupo que recebeu ezetimiba e dieta rica em gordura em relação aos ratos que receberam apenas dieta com baixo teor de gordura, abrindo com isto interessante perspectiva de prováveis benefícios complementares do fármaco.

Resinas

As resinas seqüestrantes de ácidos biliares tem sido utilizadas na terapêutica redutora do LDL-colesterol há muito tempo sendo que a colestiramina e o colestipol, as drogas representantes desta classe mais utilizados, conseguem reduzir o LDL-colesterol em cerca de 15 a 30%. Entretanto, para atingir este efeito, devem ser aplicados em sua dose máxima, 24g/dia e 30g/dia respectivamente, difíceis de se atingir tanto pela baixa palatabilidade assim como pelos importantes efeitos adversos gastrintestinais conseqüentes desta dosagem.

Recentemente houve o desenvolvimento de novo medicamento da classe das resinas, o colesevelam, um polímero não absorvível, com grande afinidade pelos ácidos biliares intestinais e melhor tolerado. A redução da circulação entero-hepática do colesterol contido nos ácidos biliares promovidas por este polímero faz com que a conversão hepática do colesterol plasmático em ácidos biliares aumente compensatoriamente. Com isto, para manter a homeostase normal do colesterol, o número de receptores de LDL-C teciduais também aumenta, incrementando o clareamento das lipoproteínas contendo a Apo B-100, o que promove uma redução plasmática tanto do Colesterol Total assim como do LDL-colesterol.⁵⁰

A partir da descoberta da ezetimiba, naturalmente se considerou uma terapêutica combinada das resinas com este fármaco, pois eles possuem ações diversas sobre a absorção de colesterol e sais biliares. A ezetimiba age inibindo a absorção de esteróis na borda vilosa das células entéricas por ação do seu metabólito glucuronídeo, enquanto as resinas dificultam a reabsorção intestinal do colesterol por ligarem-se aos ácidos biliares aumentando sua excreção fecal.

Num pequeno estudo populacional, com pacientes hipercolesterolemicos portadores de DAC de ambos os sexos e idade média de 59 ± 11 anos, a utilização de ezetimiba na dose de 10 mg/dia por um período de 107 ± 57 dias associado a diversas resinas, proporcionou a

redução adicional do colesterol total de 18%, do LDL-colesterol de 19% e do triglicérides plasmático de 14% em relação à terapêutica resínica isolada.⁵¹

Estes dados sugerem que esta terapêutica combinada pode se tornar uma opção válida nos casos em que haja intolerância ou baixa resposta às estatinas.

Fibratos

A combinação de fenofibrato e ezetimiba foi examinada em um pequeno estudo clínico envolvendo 32 pacientes com hipercolesterolemia primária. Reduções significativas de LDL-C foram observadas nos pacientes que receberam o tratamento combinado quando comparados com os que receberam somente monoterapia com ezetimiba, 36.3% contra 22.3%, respectivamente ($p < 0.05$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos níveis plasmáticos de HDL-C ou de triglicérides.⁵²

O uso concomitante de gemfibrozila e ezetimiba foi apreciado num pequeno estudo com 12 pacientes onde se observou que apesar de não haver modificações significativas nos níveis plasmáticos do gemfibrozila, esta associação quase dobrava as concentrações plasmáticas de ezetimiba e seu glucoronídeo e, apesar do curto espaço da terapêutica, esta concentração foi bem tolerada.

Ressalta-se que esta associação necessita de mais estudo para avaliação de tolerabilidade e segurança.⁵³

CONCLUSÃO

Em resumo, a terapia combinada da ezetimiba com outros hipolipemiantes, parece demonstrar evidente melhora no perfil lipídico comparativamente a monoterapia. Os resultados sugerem que a combinação da ezetimiba com doses baixas de estatina pode produzir o mesmo efeito redutor do LDL-C que a monoterapia com estatina em doses elevadas. Além disto, esta associação proporciona reduções mais acentuadas nos níveis plasmáticos de colesterol total e triglicérides assim como aumentos significativos no HDL-C.

Uma revisão da literatura disponível identificou poucos estudos do uso conjunto da ezetimiba com outros agentes hipocolesterolêmiantes, como resinas e derivados do ácido fibríco, havendo por isto ainda pouca evidência para se prescrever com segurança essa associação.

Apesar das evidências demonstrarem redução no LDL-C com o uso de terapia combinada, este é apenas um dos fatores da DAC. Estudos mais aprofundados devem ser realizados para também se analisar possíveis alterações nos desfechos cardiovasculares

REFERÊNCIAS

- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson WF, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *1986;256(120):2835-8*
- Cullen P. Evidence that tryglicerides are an independent coronary risk factor. *Am J Cardiol* 2000;86:943-9
- Després JP, Lemieux I, Dagnanis GR, et al. HDL-chooesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000; 153: 263-72
- Ballantyne C, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri M, Pedersen T, Kjekshus J. For the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglycerides in coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046-3051.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-9
- Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86: 257-62
- 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 cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57
- The 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: 1379-87
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-1080
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-587
- C. J. Vaughan and A. M. Gotto Jr. Update on Statins: 2003. *Circulation*,. 2004; 110(7): 886-892
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet*. 2002;360:1623-1630.
- III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2001; 77 (supl III): 1- 48
- Grundy S.M; Cleeman J.I.; Merz C.N.B.; Brewer H.B; Clark L.T.; Hunninghake D.B.; Pasternak R.C.; Smith S.C.; Stone N.J; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
- Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in Cholesterol-Lowering Therapy: The Role of Ezetimibe, a New Selective Inhibitor of Intestinal Cholesterol Absorption. *Circulation*. 2003; 107: 3124-3128.

17. 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.
18. Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, et al. Statins do not meet expectations for lowering lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med*. 2002; 113: 625–629.
19. Linton MF, Fazio S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. *Inter J Obesity* (2003) 27, S35-S40.
20. Bays H; Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia - current therapies and future agents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003, vol. 4, no. 11, pp. 1901 - 1938
21. Vicent FM; Tuckerman E.C. Ezetimibe for Management of Hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother*. 2003;37:839-48
22. Llaverias G, Laguna JC, Alegret M Pharmacology of the ACAT inhibitor avasimibe (CI-1011). *Cardiovasc Drug Rev*. 2003 Spring;21(1):33-50.
23. Burnett, D.A.; Caplen, M.A.; Davis, HR. 2-Azetidinones as Inhibitors of Cholesterol Absorption. *J. Med. Chem*. 1994, 37, 1733-1736.
24. 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 metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 157-63
25. Van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000; 129:1748-54
26. Punwani N, Pai S, Bach C, et al. Effect of food on oral bioavailability of SCH 58235 in healthy male volunteers. AAPS Annual Meeting, 1998; San Francisco (CA), *AAPS Annual Meeting Supplement* (1): 486
27. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, et al. Effect of age on the pharmacokinetics of ezetimibe. *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) PharmSci Suppl* 2000; 2 (2): 2082
28. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* 2002;30:430-7
29. Ezzet F, Krishna G, Wexler DB, et al. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin Ther* 2001; 23 (6): 871-85
30. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Pharmacokinetics of ezetimibe in subjects with normal renal function or severe chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: P27
31. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, et al. Effect of SCH 58235 on the activity of drug metabolizing enzymes in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67: 152
32. Van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001; 134 (2): 409-17
33. Keung ACF, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics of oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: P55
34. Bauer KS, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: P5
35. Statkevich P, Reyderman L, Kosoglou T, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: P67
36. 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
37. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23 (8): 1209-30
38. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3 Suppl. E: E11-6
39. Jurado J, MD, Richard Seip, PhD, and Paul D. Thompson, MD. Effectiveness of Ezetimibe in Clinical Practice. *Am J Cardiol* 2004;93:641–643
40. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24:729-741
41. Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial Low-Density Lipoprotein Response to Statin Therapy Predicts Subsequent Low-Density Lipoprotein Response to the Addition of Ezetimibe. *Am J Cardiol* 2004;93:779–780
42. O'Neill F, Patel D, Knight B, et al. Determinants of variable response to statin treatment in patients with refractory familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:832–837
43. Melani L, Mills R, Hassman D, et al. 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.
44. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91:418-424.
45. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2003; 107:2409-2415
46. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2125-2134.
47. Cannon CP. EASE TRIAL. The American College of Cardiology Annual Scientific Session 2004 in New Orleans, Louisiana
48. Simons L, Melvin Tonkon, Luis Masana, Darbie Maccubbin, Arvind Shah, Michael Lee and Barry Gumbiner. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *CUR MED RES OPIN*. 2004; 20(9): 1437–1445
49. 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 Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):2032-8.
50. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999;159:1893-900
51. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, et al. Effectiveness and Tolerability of Ezetimibe Add-on Therapy to a Bile Acid Resin-Based Regimen for Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;94:795–797.
52. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, Pember LJ, Reyderman L, Cutler DL, Guillaume M, Maxwell SE, Veltri EP. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin*. 2004 Aug;20(8):1197-207.
53. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, Pember L, Boutros T, Maxwell SE, Affrime M, Batra. Assessment of a multiple-dose drug interaction between ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor and gemfibrozil. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Sep;42(9):512-8.