

TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

IL RUOLO DELLA TERAPIA DI ASSOCIAZIONE PER IL CONTROLLO LIPIDICO IN PREVENZIONE SECONDARIA

The role of combination therapy in lipid control for secondary cardiovascular prevention

CHIARA DALLA VALLE, CLAUDIO BILATO*U.O.C. di Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino, Azienda ULSS 8 Berica***SUMMARY**

The recent introduction in the market of ezetimibe/high intensity statin combinations provides new opportunities in clinical practice, even in the immediate post-acute phase of coronary syndrome. Adding ezetimibe to the statin, indeed, produces a significant further reduction of LDL-cholesterol in patients who are already at target, with a significant clinical benefit in specific subgroups. Likewise, adding ezetimibe to the statin in patients who are not targeted, allows reaching the target with fewer or no adverse side effects. In fact, statins are burdened by a significant percentage of intolerance, true or presumed, especially if lipophilic and/or at high doses. The result is a reduction in therapeutic adherence with potential negative consequences on outcomes. Adding ezetimibe, instead of increasing the statin dose, results to be more effective in lowering LDL-C with a lower probability of side effects, especially myalgia. Furthermore, ezetimibe, by modulating the intestinal absorption of cholesterol, lowers the cholesterol content in the lipoprotein remnants, reducing the atherogenic profile of the circulating lipoproteins. Ezetimibe shows other "antiatherosclerotic" actions, at least in part independent from the hypocholesterolemic effect, by modulating the content of plant sterols and endothelial function. Finally, beyond these undoubted clinical advantages, adding ezetimibe to a fixed-dose statin in a single pharmaceutical preparation results in a significant improvement of therapeutic adherence, by reducing the daily "load" of pills.

Keywords: *combination therapy, statins, ezetimibe, lipid lowering drugs, acute coronary syndrome.*

Introduzione

Una terapia di combinazione è razionale quando le molecole che ne costituiscono l'associazione, oltre alla compatibilità farmacocinetica, hanno un'azione sinergica, così da renderla più efficace della

Indirizzo per la corrispondenza

Claudio Bilato

E-mail: claudio.bilato@aulss8.veneto.it

Elenco degli argomenti trattati

- Ezetimibe riduce significativamente la colesterolemia-LDL anche in pazienti già in terapia con statina;
- In specifici sottogruppi di pazienti con rischio cardiovascolare residuo elevato e LDL già a *target*, l'aggiunta di ezetimibe porta ad un ulteriore e significativo beneficio clinico;
- Ezetimibe associato alla statina in pazienti non a *target* permette di raggiungere l'obiettivo terapeutico con minori effetti collaterali;
- Ezetimibe presenta altre azioni "antiaterosclerotiche" modulando il contenuto degli steroli vegetali e correggendo la disfunzione endoteliale;
- L'aggiunta di ezetimibe a una statina in una singola preparazione farmaceutica migliora l'aderenza terapeutica.

somma del beneficio dei singoli composti. Questi ultimi, a loro volta, possono essere utilizzati anche a dosaggi ridotti con una conseguente maggiore tollerabilità e minor rischio di eventi avversi. Una tale strategia determina, in ultima analisi, oltre a potenziali vantaggi di natura economica, una maggiore aderenza e un miglioramento degli *outcome* (1).

La recente introduzione nel mercato italiano di associazioni precostituite di statine ad alta intensità ed ezetimibe apre la possibilità di nuovi scenari clinico-terapeutici in cardiologia preventiva e nel controllo dei livelli lipidici, a condizione che, anche in prevenzione cardiovascolare, siano soddisfatti i criteri sopraccitati in termini di efficacia clinica, di migliore tollerabilità e, soprattutto, di maggiore aderenza terapeutica. Nelle pagine che seguono verranno riportati, sebbene succintamente, gli elementi e le osservazioni clinico-scientifiche a supporto della validità di questo "nuovo" atteggiamento

clinico-terapeutico che utilizza la terapia di associazione nel controllo dei livelli lipidici in pazienti dopo una sindrome coronarica acuta.

Aggiungere ezetimibe alla statina in pazienti che sono già a target determina un miglioramento dell'outcome in sottogruppi specifici

Nello studio IMPROVE-IT (2), che ha arruolato circa 18 mila pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), sia i soggetti in trattamento con l'associazione ezetimibe/simvastatina che con la sola simvastatina raggiungevano il valore target di colesterolo-LDL (C-LDL) inferiore ai 70 mg/dL. Relativamente all'analisi "on treatment", infatti, i livelli medi di C-LDL erano di 52,5 mg/dL nel primo gruppo e di 69,5 mg/dL in coloro trattati con sola simvastatina. Tale differenza di 17 mg/dL si traduceva in una riduzione significativa dell'end-point primario (combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, necessità di nuova rivascolarizzazione coronarica e stroke) con un hazard ratio (HR) pari a 0,924 (95% CI 0,868-0,983; p=0,012). Il beneficio, dunque, c'era ed era significativo; tuttavia, era quantitativamente piccolo, con una riduzione del rischio relativo di solo il 7,6% e la necessità di trattare 38 pazienti post SCA per oltre 6 anni al fine di evitare un singolo evento.

Quando, tuttavia, si stratificano i pazienti IMPROVE-IT sulla base del loro rischio residuo (al di là, cioè, del fatto di aver presentato una SCA) i dati diventano maggiormente convincenti. Il TIMI risk score per la prevenzione secondaria (TRS 2P) è il prodotto di più variabili (scompenso di cuore, ipertensione, età >74 anni, diabete, ictus pregresso, by-pass aorto-coronarico, arteriopatia obliterante peri-

ferica, eGFR <60 mL/min/1.73 m², fumo) ed è capace di identificare tra i soggetti con malattia coronarica aterosclerotica nota, quelli a rischio più elevato per nuovi eventi cardiovascolari (3). Ugualmente il TRS 2P è risultato utile per identificare anche tra i pazienti post SCA, coloro che sono a maggior rischio per ricorrenze cardiovascolari e conseguente possono beneficiare maggiormente del controllo più “aggressivo” dei livelli di C-LDL (4). Quando il gruppo simvastatina + placebo dello studio IMPROVE-IT viene stratificato sulla base del TRS 2P, si osserva che l'incidenza cumulativa a 7 anni di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e stroke è pari al 8,6% se il TRS 2P è 0, ma sale progressivamente fino al 68,4% per punteggi superiori a 5 (Figura 1A). Se poi si confrontano gli effetti dell'associazione simvastatina + ezetimibe rispetto a simvastatina + placebo emerge che la strategia ipolipemizzante aggressiva che garantisce un livello medio di C-LDL attorno ai 50 mg/dL ha un effetto nullo rispetto alla terapia con sola simvastatina (e livelli di C-LDL di circa 70 mg/dL) nei soggetti che hanno un TRS 2P di 0-1 (HR =1,05, 95% IC 0,92-1,19), di limitato beneficio in quelli con TRS 2P di 2 (HR =0,89, 95% IC 0,78-1,01), ma di indubitabile vantaggio se il TRS 2P è >3. In questi pazienti, infatti, simvastatina + ezetimibe determina una riduzione del rischio relativo del 29% (HR =0,81, 95% IC 0,73-0,90), che si traduce in una riduzione del rischio assoluto del 6,3% ed un NNT a 7 anni di 16, ben più convincente del 38 osservato nella popolazione generale (Figura 1B). Analoghe conclusioni possono essere tratte se si stratifica la popolazione IMPROVE-IT sulla base della presenza o assenza di diabete: abbassare il C-LDL a valori di circa 50 mg/dL rispetto ai 70 mg/dL suggeriti dalle linee guida correnti non è di alcun

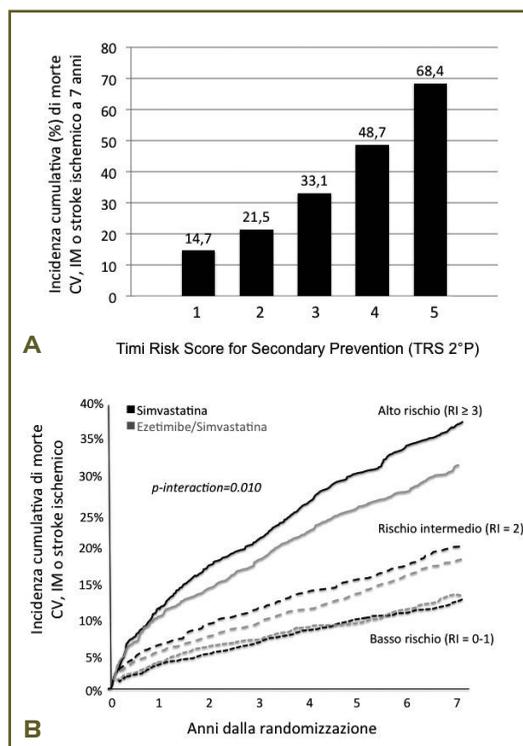


Figura 1 - (A) Stratificazione del rischio in pazienti post sindrome coronarica acuta utilizzando il TIMI Risk Score per la prevenzione secondaria.

(B) Effetto dell'aggiunta di ezetimibe nei pazienti dello studio IMPROVE-IT stratificati secondo il TIMI risk score per la prevenzione secondaria.

Legenda: CV: cardiovascolare, IM: infarto miocardico, RI: indicatori di rischio di TIMI Risk Score per la prevenzione secondaria. Adattata da Bohula et al. (4).

vantaggio nei pazienti post SCA non diabetici (HR =0,98, 95% IC 0,91-1,04), ma determina un significativo beneficio in presenza di diabete con una riduzione del rischio relativo del 14% (HR =0,86, 95% IC 0,78-0,94) ed un NNT di 18 (5).

Queste osservazioni dimostrano che in specifici sottogruppi di pazienti con rischio cardiovascolare residuo elevato l'abbassamento dei livelli di C-LDL ben al di sotto dei valori indicati dalle linee guida correnti sono di indubbio beneficio in termini di riduzione delle ricorrenze cardiovascolari.

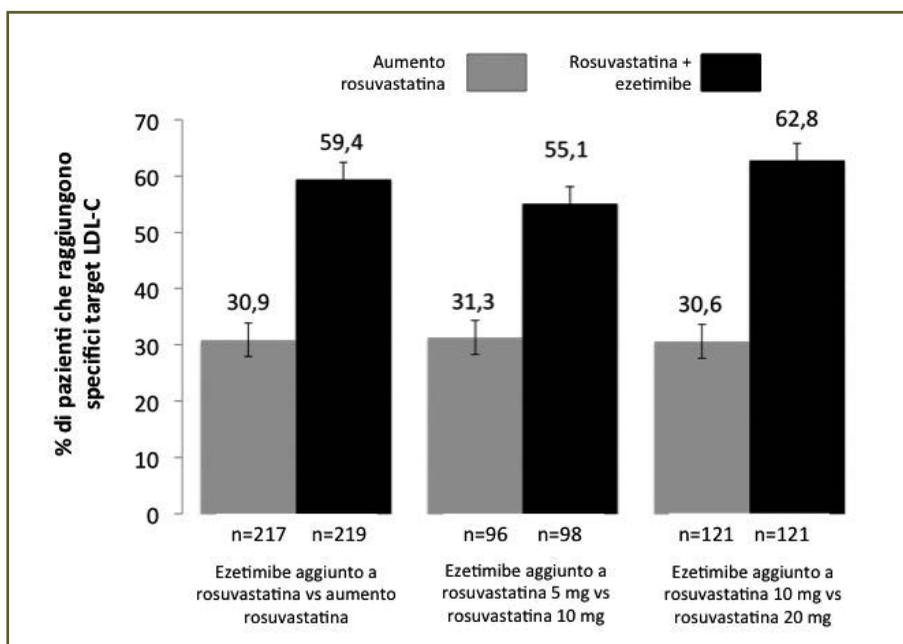
Aggiungere ezetimibe alla statina in pazienti che non sono a target permette il raggiungimento del target con minori o assenti effetti collaterali avversi

Il ruolo delle statine nel controllo dei livelli di C-LDL è ormai consolidato da numerose ed incontrovertibili evidenze scientifiche (6). Il trattamento con statine, tuttavia, è gravato da una non infrequente intolleranza (vera o presunta) e in particolare dalla sintomatologia muscolare, che appare associata all'utilizzo di statine ad alte dosi e ad alta intensità, specialmente se lipofile (7). Il risultato netto è che la terapia con statine ad alta intensità è sottoutilizzata anche in coloro che sono stati ospedalizzati per malattia coronarica (8) con un conseguente aumento delle ricorrenze di infarto miocardico e di nuovi eventi coronarici (9).

Una possibile soluzione per ovviare a tale problematica potrebbe essere quella di aggiungere ezetimibe "tout-court"

a dosi più basse di statina invece di aumentarne la dose. Una siffatta strategia, per altro, sembra essere più efficace nel raggiungimento del target. Così, ad esempio, nello studio ACTE (9) aggiungere 10 mg di ezetimibe a 5 o a 10 mg di rosuvastatina in pazienti ipercolesterolemici rispetto che aumentare la dose a 10 o a 20 mg rispettivamente, determinava un netto e significativo incremento della percentuale di soggetti che raggiungevano il proprio specifico target di C-LDL: nel primo gruppo la terapia di combinazione 10 mg di ezetimibe +5 mg di rosuvastatina determinava il raggiungimento del target nel 55% dei soggetti (n=98) rispetto al 31% (n=96) osservato nel raddoppio della dose di rosuvastatina da 5 a 10 mg; nel secondo gruppo aggiungere 10 mg di ezetimibe a 10 mg di rosuvastatina garantiva il target nel 63% della popolazione (n=121) rispetto al 31% di coloro che raddoppiavano la dose di rosuvastatina a 20 mg (n=21) (Figura 2). Tale risultato peraltro non appare sorprendente: è noto, infatti, che l'aggiun-

Figura 2 - Efficacia (numero dei pazienti che raggiungono il target consigliato) dell'aggiunta di ezetimibe in pazienti in trattamento con Rosuvastatina confrontata con l'aumento della dose di Rosuvastatina in pazienti con ipercolesterolemia (dati dall'ACTE Study). *Adattata da Bays HE et al. (9).*



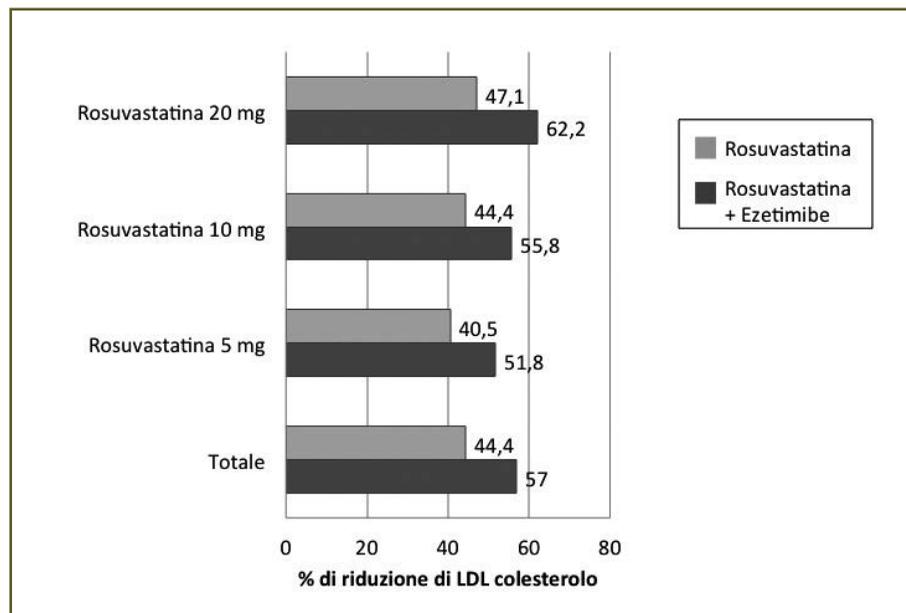


Figura 3 - Efficacia (riduzione del C-LDL) dell'aggiunta di ezetimibe alla terapia con Rosuvastatina rispetto a Rosuvastatina in monoterapia in pazienti con ipercolesterolemia (dati dall' I-ROSETTE Trial). Adattata da Hong SJ et al. (10).

ta di ezetimibe determina un aumento dell'efficacia ipocolesterolemizzante che è almeno del 10-15% indipendentemente dalla dose di rosuvastatina utilizzata, rispetto all'incremento del 6-8% conseguente al raddoppio della dose. Tuttavia, il dato più interessante osservato, ad esempio, nello studio I-ROSETTE (10), è che aggiungere 10 mg di ezetimibe a 5 mg di rosuvastatina risulta essere più efficace che utilizzare rosuvastatina 20 mg con una riduzione percentuale del C-LDL dopo 8 settimane di trattamento del 52% rispetto al 47% della monoterapia ad alte dosi (Figura 3). All'utilizzo di dosi più basse di rosuvastatina consegue, peraltro, una minor probabilità di eventi avversi secondari all'utilizzo della statina: in 125 pazienti con SCA NSTEMI, ad esempio, randomizzati a rosuvastatina 10 mg (n=42) o 20 mg (n=41) o, in alternativa, all'associazione rosuvastatina/ezetimibe 10/10 (n=42) si è osservato, dopo 12 settimane di trattamento, una riduzione del C-LDL del 44%, 53% e 67% rispettivamente, con, cosa più importante, un netto "risparmio" di eventi avversi. Nel gruppo

rosuvastatina 20, infatti venivano riportati eventi avversi correlati al farmaco (dolori muscolari, rash cutaneo, disturbi gastrointestinali ed aumento del CPK >5 volte il limite superiore) nel 17% dei pazienti, contro il 4,8% dell'associazione ezetimibe/rosuvastatina ed il 2,4% della rosuvastatina 10 mg ($p < 0,05$) (11).

L'aggiunta di ezetimibe a rosuvastatina non solo permette il raggiungimento del target a minor "costo" di eventi avversi, ma, garantendo mediamente livelli di C-LDL più bassi, modifica favorevolmente la progressione della malattia aterosclerotica. 106 pazienti con coronaropatia nota sono stati trattati con l'associazione ezetimibe/rosuvastatina 10/10 o rosuvastatina 10 mg per 12 mesi. Nel primo gruppo i livelli di LDL-C si sono ridotti da 140+46 mg/dL a 53+32 mg/dL, nel secondo da 134+47 mg/dL a 71+31 mg/dL. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione coronarografica con IVUS al baseline e dopo i 12 mesi di trattamento: un beneficio significativo in termini di riduzione del burden aterosclerotico è stato osservato in entrambi i

Tabella I - Effetto della combinazione di ezetimibe e rosuvastatina sulla placca coronarica in pazienti con coronaropatia. Legenda: *p<0,05, vs pre-trattamento nello stesso gruppo; #p<0,05, vs gruppo rosuvastatina. EEM: area membrana elastica extravascolare; MLA: minima area luminale.

Adattata da Wang X et al. (12).

	Ezetimibe + rosuvastatina		Rosuvastatina	
	Basale	Post	Basale	Post
n	50	50	48	48
EEM (mm ²)	12,3±3,2	11,9±3,5	12,2±2,5	11,3±3,3
MLA (mm ²)	3,1±1,2	4,0±0,7*#	3,2±1,3	3,6±0,6
Burden di placca (%)	73,4±19,8	62,1±7,2*#	73,1±19,1	68,2±8,3*
Area trasversa della placca (mm ²)	9,6±3,7	5,2±1,4*#	9,8±3,8	7,3±1,6*
Percentuale di composizione necrotica della placca (%)	48±10	26±5*#	46±8	31±7*

gruppi, risultando, tuttavia, significativamente più evidente nei pazienti trattati con l'associazione rispetto a quelli con statina in monoterapia, specialmente per quanto riguarda l'area di placca e la percentuale di area necrotica contenuta nella placca stessa (Tabella 1) (12).

Aggiungere ezetimibe alla statina conferisce benefici in parte indipendenti dall'effetto ipocolesterolemizzante

Ezetimibe riduce la colesterolemia inibendo l'assorbimento del colesterolo mediato dalla proteina trasportatrice NPC1L1 a livello intestinale (13). Il risultato di tale inibizione non è solo l'up regulation della sintesi di recettori delle LDL epatici con aumentata clearance di colesterolo dal plasma, secondaria alla minore "disponibilità" di colesterolo assorbito, ma anche:

- a) la riduzione del contenuto lipidico dei chilomicroni, in particolare di colesterolo, a digiuno e post-prandiale, con produzione di chilomicroni a basso contenuto di colesterolo;
- b) la riduzione del numero circolante di chilomicroni con bassi livelli dell'apolipoproteina B48 post-prandiali;
- c) la riduzione del contenuto di coleste-

rolo nelle VLDL e la minor formazione di remnant sia derivati da chilomicroni che dalla produzione epatica.

Il risultato finale è un profilo delle lipoproteine circolanti meno aterogeno, come dimostrato in uno studio di cross-over a doppio cieco in 15 soggetti ipercolesterolemici e diabetici sottoposti a carico con pasto grasso dopo trattamento di 6 settimane con statina +/- ezetimibe (14).

Ezetimibe influenza anche i livelli plasmatici di altre molecole come il campesterolo e il sitosterolo che potrebbe giocare un ruolo nella fase acuta della SCA. Nei pazienti post SCA trattati con ezetimibe e atorvastatina per 12 mesi arruolati nel PRECISE-IVUS trial (15), si è osservato una regressione del volume di placca ben superiore di quella attesa sulla base della riduzione del C-LDL e correlata significativamente alla riduzione del rapporto campesterolo/colesterolo, suggerendo che, almeno nel setting della SCA, gli steroli vegetali siano in qualche modo implicati nella progressione della malattia coronarica e che il beneficio di ezetimibe sia, almeno in parte, indipendente dall'abbassamento dei livelli di C-LDL.

Del resto, nel CuVIC trial (16) è stato osservato come ezetimibe sia più efficace nel correggere la disfunzione endoteliale a parità di livelli di C-LDL. In questo stu-

dio, 260 pazienti sottoposti a procedura di rivascularizzazione coronarica percutanea sono stati randomizzati a trattamento con statina o statina + ezetimibe. La terapia di associazione comportava una maggiore riduzione del C-LDL (67 ± 23 mg/dL versus 83 ± 23 mg/dL; $P < 0,0001$), con un calo significativo delle LDL a e degli steroli ossidati: l'effetto benefico, quindi, sulla funzione endoteliale nei soggetti trattati con l'associazione non è inaspettato. Quando però si vanno a valutare nei due gruppi coloro i quali avevano livelli di C-LDL sovrapponibili (62 soggetti per gruppo con livelli di C-LDL medio di 74 ± 3 mg/dL), è interessante notare come la "target vessel dysfunction" (rivascularizzazione ischemia-guidata del vaso target + infarto miocardico o morte cardiaca correlata al vaso target + disfunzione endoteliale valutata con somministrazione intracoronarica di acetilcolina) interessava il 58% dei pazienti in monoterapia con statina e il 37% di coloro che assumevano statina + ezetimibe ($p=0,019$). Ugualmente, se si considerano solo i pazienti con disfunzione endoteliale isolata in assenza di eventi avversi (50 soggetti per ogni gruppo), il 48% dei pazienti in monoterapia con statina e il 28% di coloro che assumono statina + ezetimibe ($p=0,033$) presentavano un'alterata risposta all'acetilcolina, suggerendo, ancora una volta, che il beneficio dell'ezetimibe sia in parte indipendentemente dal suo effetto ipocolesterolemizzante diretto.

Aggiungere ezetimibe ad una statina a dose fissa in una singola pillola aumenta l'aderenza terapeutica

Come detto, la vera o presunta intolleranze e le non infrequenti riferite mialgie

nei pazienti in terapia con statine, specialmente se lipofile e ad alte dosi, influenza grandemente l'aderenza terapeutica con conseguenze anche gravi sulla prognosi. Gli effetti collaterali, tuttavia, non sono gli unici responsabili della mancata aderenza, che trae origine anche da ragioni non prettamente cliniche come ad esempio l'assunzione giornaliera di troppe medicine (17).

L'aderenza terapeutica risulta essere, probabilmente, la sfida più moderna e difficile per il cardiologo e un primo passo concreto potrebbe essere quello di "semplificare" il più possibile la prescrizione terapeutica, utilizzando le combinazioni farmacologiche (18).

L'osservazione non è di poca importanza ed è noto che tra i predittori più potenti della scarsa o assente aderenza terapeutica, vi è il numero di farmaci assunti quotidianamente: in un'analisi retrospettiva di oltre 8.000 pazienti in terapia antipertensiva e/o ipolipidemizzante, ad esempio, l'aderenza terapeutica diminuisce gradualmente con l'aumento del numero dei medicinali prescritti da assumere quotidianamente, dimezzandosi quando la quantità diventa maggiore di 5/die (19).

In conclusione, tali osservazioni suggeriscono che la terapia di associazione a dosi fisse e in una singola pillola determini non solo un più efficiente controllo dei livelli di C-LDL ed un possibile miglioramento degli *outcome* con una significativa riduzione degli effetti collaterali, ma soprattutto un rilevante aumento dell'aderenza terapeutica, rinforzando sempre più in maniera convincente il potenziale ruolo della terapia di combinazione anche nella fase immediatamente post-acuta della SCA.

RIASSUNTO

La recente introduzione nel mercato di associazioni ezetimibe/statine ad alta intensità fornisce nuove opportunità, promuovendone l'utilizzo anche nella fase immediatamente post-acuta della sindrome coronarica. Aggiungere ezetimibe alla statina, infatti, determina una significativa ulteriore riduzione della colesterolemia-LDL anche in pazienti già a target con un conseguente significativo beneficio clinico in particolari sottogruppi. Ugualmente, aggiungere ezetimibe alla statina in pazienti non a target, ne permette il raggiungimento con maggior frequenza e, soprattutto, con minori o assenti effetti collaterali. Le statine, infatti, sono gravate da una percentuale significativa di intolleranza, vera o presunta, soprattutto se lipofile e/o ad elevati dosaggi. Ne consegue una riduzione dell'aderenza terapeutica e ripercussioni negative sugli outcome. Aggiungere ezetimibe, invece di aumentare la dose di statina, risulta essere più efficace nell'abbassamento del C-LDL con una minor probabilità di comparsa di effetti collaterali, specialmente mialgie. Ezetimibe, inoltre, modulando l'assorbimento intestinale del colesterolo, ne riduce il contenuto nei remnants e favorisce un profilo delle lipoproteine circolanti meno aterogeno. Ezetimibe presenterebbe altre azioni "antiaterosclerotiche", almeno in parte indipendenti dagli effetti ipocolesterolemizzanti, modulando il contenuto degli steroli vegetali e la funzione endoteliale. Infine, al di là di questi indubitabili vantaggi clinici, va considerato il beneficio in termini di aderenza terapeutica nell'aggiungere ezetimibe ad una statina in una singola preparazione farmaceutica, riducendo il "carico" quotidiano di pillole assunte.

Parole chiave: *terapia di combinazione, statine, ezetimibe, farmaci ipolipidemizzanti, sindrome coronarica acuta.*

Bibliografia

1. Rationalizing combination therapies. *Nat Med.* 2017; 23: 1113.
2. 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.
3. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2016; 134: 304-313.
4. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 911-921.
5. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018; 137: 1571-1582.
6. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015; 385: 1397-1405.
7. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1012-1022.
8. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, et al. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 270-277.
9. 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: 523-530.
10. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther.* 2018; 40: 226-241.
11. Ran D, Nie HJ, Gao YL, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive li-

- pid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Int J Cardiol.* 2017; 235: 49-55.
12. 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.
 13. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 8132-8137.
 14. Bozzetto L, Annuzzi G, Corte GD, et al. Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2011; 217: 142-148.
 15. 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.
 16. Takase S, Matoba T, Nakashiro S, et al. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37: 350-358.
 17. Colivicchi F, Tubaro M, Mocini D, Macchiusi A, Pandozi A, Santini M. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after non-ST-elevation acute coronary syndrome [abstract]. In: European Society of Cardiology (ESC) Congress Abstracts. Munich. 2008: 68.
 18. Ambrosetti M, Elisabetta Angelino, Pompilio Faggiano, et al. L'aderenza globale al trattamento nel continuum della prevenzione cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2018; 19 (Suppl. 3): 41S-56S.
 19. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1147-1152.