

SINVASTATINA (MK-733), NOVO INIBIDOR DA HMG-CoA REDUTASE NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA DO IDOSO COM DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

SÉRGIO DIOGO GIANNINI, JOSÉ MARCOS DE GÓES, BRAINA ESTER DEREVIACK, CLEIDE MACHADO, NEUSA FORTI, JAYME DIAMENT.
São Paulo, SP

Objetivo: Avaliação da eficácia e tolerabilidade da simvastatina, um novo e potente inibidor da HMG-CoA redutase, no tratamento da hipercolesterolemia em pacientes idosos.

Casuística e Métodos: Foram estudados 20 pacientes com idades entre 65 e 72 anos ($x = 69 \pm 3$), sendo 14 mulheres e 6 homens, com colesterolemia total acima de 260 mg/dl e trigliceridemia abaixo de 350 mg/dl. Todos os pacientes apresentavam evidência clínica de doença aterosclerótica e foram observados durante 6 meses, com visitas mensais para avaliações clínica e laboratorial.

A dose inicial de simvastatina foi de 10 mg dia, ajustada a intervalos de pelo menos 4 semanas, até o máximo de 40 mg dia e mínimo de 5 mg/dia com o objetivo de manter os níveis de LDL-colesterol abaixo de 140 mg/dl.

Para avaliação das variáveis lipídicas, foram comparadas as médias dos valores do período placebo e do período de tratamento medicamentoso.

Resultados: Houve diminuição significativa de colesterol total (-26,4%), triglicérides (-16,0%), LDL-colesterol (-35,2%), VLDL-colesterol (-15,4%), CTHDL-C (-30,7%) e LDL-C/HDL-C (-39,5%). Houve elevação significativa de HDL-colesterol (+5,2%), embora sem resposta uniforme.

O medicamento foi bem tolerado, somente cinco pacientes apresentaram manifestações clínicas transitórias e com melhora espontânea. Dois pacientes apresentaram elevação de CPK e um de TGP. Não houve necessidade de interrupção do tratamento em nenhum paciente.

A comparação de exames oftalmológicos realizados antes do tratamento e após seis meses de simvastatina não mostrou modificações significativas.

SIMVASTATIN (MK-733), A NEW HMG-CoA REDUCTASE INHIBITOR, IN THE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN ELDERLY PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS.

Purpose: To evaluate the efficacy and tolerability of simvastatin, a new and potent HMG-CoA reductase inhibitor, in the treatment of hypercholesterolemia in elderly patients.

Patients and Methods: Twenty patients, 14 female and 6 male, aged 65 to 72 years ($x = 69 \pm 3$), with total cholesterol (TC) above 260 mg/dl and triglycerides below 350 mg/dl were studied. All patients presented clinical evidences of atherosclerotic disease and were followed up for 6 months. Monthly visits were required for clinical and laboratory evaluation. The initial dosage of simvastatin was 10 mg/day; dosage was titrated up to 40 mg/day or to a minimum of 5 mg/day in intervals of at least 4 weeks, in order to maintain LDL-cholesterol below 140 mg/dl.

To evaluate the changes on plasma lipid levels, the mean value of determinations during the placebo baseline period was compared to the mean value of determinations during the active treatment period.

Results: There were significant reductions of total cholesterol (-26.4%), triglycerides (-16.0%), LDL-cholesterol (-35.2%), VLDL-cholesterol (-15.4%), TC/HDL-C (-30.7%), and LDL/HDL-C (-39.5%). There was significant elevation of HDL-cholesterol (+5.2%), although this response was not uniform. The drug was well tolerated; only five patients reported transient clinical adverse experiences that subsided spontaneously.

Two patients had elevation of CPK and one of TGP. The drug did not have to be discontinued in any case.

Ophthalmological examinations performed before treatment compared to examinations at the end of the study showed no significant alterations.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas FMUSP.

Correspondência: Sérgio Diogo Giannini Instituto do Coração
Av. Dr. Enéas Aguiar, 44 05403, São Paulo, SP.

Conclusão: Em pacientes idosos a sinvastatina mostrou ser um potente redutor dos níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol, determinando também discreta mas significativa elevação de HDL. Houve boa tolerabilidade, com baixa incidência de efeitos adversos, fator importante ao se considerar o tratamento farmacológico da hipercolesterolemia na faixa etária em questão.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia, sinvastatina, idoso.

Conclusion: Simvastatin in elderly patients appeared to be a potent TC and LDL-C lowering drug and presented mild but significant effect on the elevation of HDL-C. There was good tolerability, with low incidence of adverse experiences. This fact is important when one considers drug therapy for hypercholesterolemia in this age group.

Key-words: Hypercholesterolemia, simvastatin, elderly.

Arq. Bras. Cardiol. 54/6: 407-414—Junho 1990

É ainda motivo de controvérsias a validade do tratamento de estados hiperlipidêmicos em indivíduos acima de 60 anos, embora grande número de eventos coronarianos esteja presente nessa faixa etária. Tal discussão decorre da menor força na associação de colesterol total (CT) e/ou de LDL-colesterol (LDL-C) e risco para coronariopatia em pessoas idosas¹. Contudo, há dados sugerindo ser benéfica a diminuição dessas frações em idosos com doença aterosclerótica clinicamente manifesta², além do que há muitos indivíduos com hiperlipidemia identificada antes dos 60 anos e, em princípio, parece lógico mantê-los sob tratamento além desse limite. O uso de medicamentos envolve, entretanto, um aspecto fundamental: sua inocuidade a longo prazo. Tendo presente essa premissa, foi delineada esta investigação, utilizando a sinvastatina como hipolipemiante.

A sinvastatina é um inibidor da HMG-CoA redutase, derivado da lovastatina, com um radical metila adicional em sua fórmula, o que lhe conferiria efeito hipocolesteremiante mais potente³. Seu mecanismo de ação não difere essencialmente dos outros inibidores da HMG-CoA redutase, exercendo-a através da competição com a redutase, do que resulta menor síntese intracelular hepática do colesterol. Havendo quantidade diminuída do esteróide no hepatócito, há aumento de receptores para LDL e conseqüente maior captação dessa lipoproteína, o que resulta diminuição do seu nível circulante^{4, 5}.

Não há dados na literatura sobre seu emprego em pacientes idosos, embora haja vários estudos clínicos⁶⁻¹⁴ que mostram tratar-se de droga muito bem tolerada, raramente determinando efeitos colaterais significativos.

No presente trabalho, expomos os resultados observados em grupo de 20 pacientes hipercolesterolêmicos idosos, com doença aterosclerótica, não responsivos a orientação dietética prévia e mantidos sob tratamento com sinvastatina por seis meses consecutivos, seguindo protocolo estabelecido para estudo multicêntrico.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados 20 pacientes que obedeceram aos seguintes critérios: 1) idade superior a 65 anos; 2) colesterolemia total superior a 260 mg/dl e triglicéridemia total inferior a 350 mg/dl; 3) evidência clínica de doença aterosclerótica (angina de peito estável, infarto do miocárdio progressivo, insuficiência arterial periférica ou cerebral).

Foram critérios de exclusão: 1) níveis séricos de transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), creatinofosfoquinase (CPK) e fosfatase alcalina acima de uma vez e meia o valor limite superior do método; 2) glicemia superior a 140 mg/dl; 3) infarto do miocárdio ou cirurgia de revascularização nos quatro meses precedentes; 4) hipercolesterolemias secundárias; 5) tratamento simultâneo com cimetidina; 6) manutenção de valores de LDL-C inferiores a 140 mg/dl, após um mês de dieta com 30% de gorduras (10% de poliinsaturadas, 10% de monoinsaturadas e 10% de saturadas) do dispêndio calórico diário e com o máximo de 300 mg de colesterol por dia.

Dos 20 pacientes selecionados, 14 eram do sexo feminino e seis do masculino, 18 com insuficiência coronariana e dois com insuficiência vascular cerebral, variando a idade de 65 a 72 anos ($x = 69 \pm 3$). Exame oftalmológico inicial revelou 12 sem anomalias significativas e oito com catarata incipiente, sem queixas.

Houve consentimento explícito assinado para participar da investigação que obedeceu a duas fases distintas: 1) duplamente cega e aleatória; 2) estudo aberto.

A primeira fase compreendeu um período placebo de 15 dias para todos os pacientes. Após esse período, foram constituídos cinco grupos com quatro pacientes em cada um deles, distribuídos aleatoriamente.

Foram administrados comprimidos de placebo, ou droga ativa (sinvastatina, Merck Sharp & Dohme),

nas doses de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg por quatro semanas. Os dados desta fase serviram para compor estudo multicêntrico não sendo objeto de análise nesta publicação, em virtude de ser pequeno o número de casos em cada grupo.

Na fase aberta, todos os pacientes foram avaliados mensalmente, durante 6 meses. No primeiro mês usou-se dose diária de 10 mg e nos seguintes ela era acertada para que LDL-C atingisse valores inferiores a 140 mg/dl, não sendo permitido usar dose superior a 40 mg da sinvastatina.

Em cada visita procedia-se a: I) interrogatório sobre eventuais manifestações adversas; II) exames laboratoriais, a saber: 1) dosagens lipídicas: colesterol total (CT), triglicérides (TG) e HDL-colesterol (HDL-C); 2) hematológico; 3) tempo de protrombina; 4) creatinina; 5) bilirrubina total; 6) TGO; 7) TGP; 8) CPK; 9) fosfatase alcalina; 10) glicose; 11) ácido úrico; 12) proteínas totais; 13) sódio, potássio e cloretos; 14) bicarbonato; 15) cálcio e fósforo; 16) tiroxina (T4); 17) urina (proteínas, glicose e sedimento).

Por método indireto¹⁵, determinaram-se valores de VLDL (TG/5) e de LDL (CT - HDL - VLDL), pela fórmula de Friedewald.

Alguns critérios foram adotados em relação aos valores das dosagens enzimáticas: 1) elevação superior a três vezes o valor máximo normal do método, confirmada em dois exames sucessivos, condicionaria a interrupção da terapia; 2) elevação acima do valor máximo normal em três dosagens sucessivas seria considerada como dependente da ação da droga (efeito colateral sem necessidade de suspensão do medicamento); em pacientes que exibissem na fase placebo valores aumentados, considerou-se como efeito colateral

da droga a ocorrência de três dosagens sucessivas com valores superiores ao mais elevado do período com placebo.

Todos os pacientes foram também avaliados (no pré-tratamento e nos 1^o e 6^o meses da droga ativa) através da ECG, radiografia do tórax e exames oftalmológicos.

Os efeitos da droga sobre lípidos foram analisados considerando-se os valores das médias do período placebo e os das médias do período medicamentoso aberto. O conjunto desses valores para cada período foi comparado através do teste t pareado (Student). O nível de significância adotado foi de 95% (p < 0,05).

RESULTADOS

As doses usadas no período medicamentoso variaram de 5 a 40 mg, sendo que, ao final do 6^o mês, três pacientes estavam com 5, quatro com 10, 17 com 20 e seis com 40 mg por dia.

Dados Clínicos — Quinze pacientes não referiram quaisquer sintomas significativos durante toda a investigação; cinco tiveram manifestações transitórias, desaparecendo espontaneamente, apesar de mantida a medicação. Os sintomas foram: a) queimor precordial (2 casos); b) tosse produtiva (um); c) depressão psicológica (um); d) dor articular e inflamação na V articulação metacarpo falangeana com diagnóstico de gota (um); e) mialgia na panturrilha (um). Desses sintomas, apenas a mialgia seria atribuível ao medicamento, tendo surgido na 6^a semana de tratamento. Houve seu desaparecimento após alguns dias e a ela não corresponderam alterações enzimáticas; o sintoma não se repetiu até o final da investigação.

TABELA I—Comparações entre médias das variáveis lipídicas dos períodos placebo e medicamentoso (20 indivíduos idosos com doença aterosclerótica em uso de sinvastatina—6 meses).

| Variáveis Lipídicas | Períodos | | | | Valor de t | Diferença Percentual** |
|--------------------------------|-----------|------|---------------|------|------------|------------------------|
| | Placebo | | Medicamentoso | | | |
| | \bar{X} | SX | \bar{X} | SX | | |
| Colesterolemia - Total (mg/dl) | 308,4 | 19,3 | 226,9 | 18,1 | 20,7* | — 26,4 |
| Trigliceridemia (mg/dl) | 176,0 | 49,0 | 147,8 | 43,7 | 4,4* | — 16,0 |
| HDL-C (mg/dl) | 47,3 | 7,6 | 49,8 | 8,6 | 2,4* | + 5,2 |
| LDL-C (mg/dl) | 225,2 | 22,9 | 145,8 | 17,4 | 20,3* | — 35,2 |
| VLDL-C (mg/dl) | 34,9 | 9,9 | 29,5 | 8,7 | 4,5* | — 15,4 |
| Colesterol Total/HDL-C | 6,5 | 1,2 | 4,5 | 0,8 | 12,4* | — 30,7 |
| LDL-C/HDL-C | 4,8 | 1,0 | 2,9 | 0,5 | 13,6* | — 39,5 |

* Significante (p < 0,05); X — média; sx—desvio-padrão;

** entre média do período placebo e média do período medicamentoso.

Não foram observadas modificações significativas do peso corpóreo, da pressão arterial ou de ritmo cardíaco atribuíveis ao uso da droga. O quadro vascular aterosclerótico permaneceu estável durante o período da investigação.

Variáveis Lipídicas — As médias e os respectivos desvios-padrão, para cada variável, bem como os valores de todas comparações constam da tabela I. As comparações mostraram diminuição significativa das

seguintes variáveis: CT (-26,4%), TG (-16,0%), LDLC (-35,2%), VLDL-C (-15,4%), CT/HDL-C (-30,7%), LDL-C/HDL-C (-39,5%). A variável HDL-C teve elevação significativa (+5,2%), contudo, sua resposta não foi uniforme, havendo seis pacientes que exibiram diminuição dos valores médios. Os gráficos de 1 a 7 demonstram os comportamentos das médias dos valores do período placebo e do período medicamentoso, para cada paciente. Verificam-se através deles que houve ho-

mogeneidade para as variáveis CT, LDL-C, CT/HDL-C e LDL/HDL-C, isto é, todos os pacientes tiveram redução dos valores com o tratamento. Contudo, para TG, VLDL-C e HDL-C o comportamento não foi uniforme, havendo alguns pacientes que apresentaram resultados em sentido oposto ao encontrado para a maioria.

P = Média no período placebo.
D = Média no período medicamentoso.
P* = Média e desvio-padrão de P
D* = Média e desvio-padrão de D

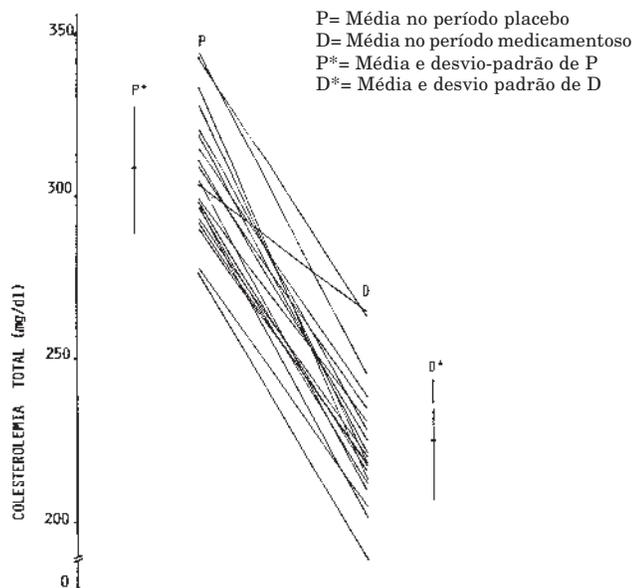


Gráfico 1—Valores médios da colesterolemia total (mg/dl) nos períodos placebo e medicamentoso. Médias e desvios-padrão nesses períodos.

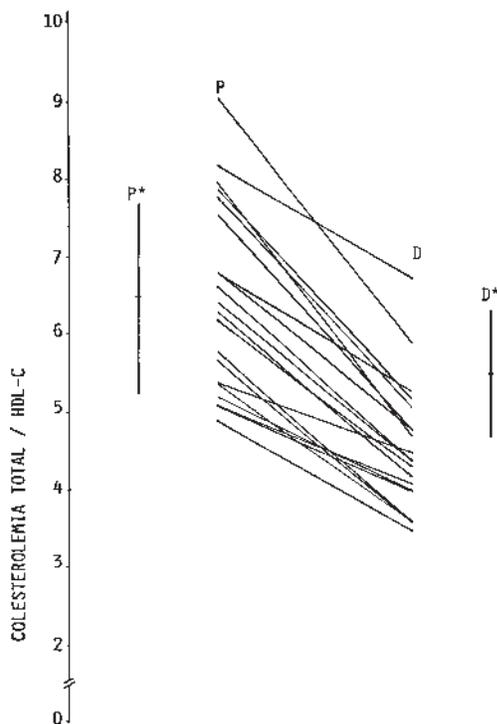


Gráfico 3—Valores médios da relação colesterolemia total/HDL-C nos períodos placebo e medicamentos. Médias e desvios-padrão nesses períodos.

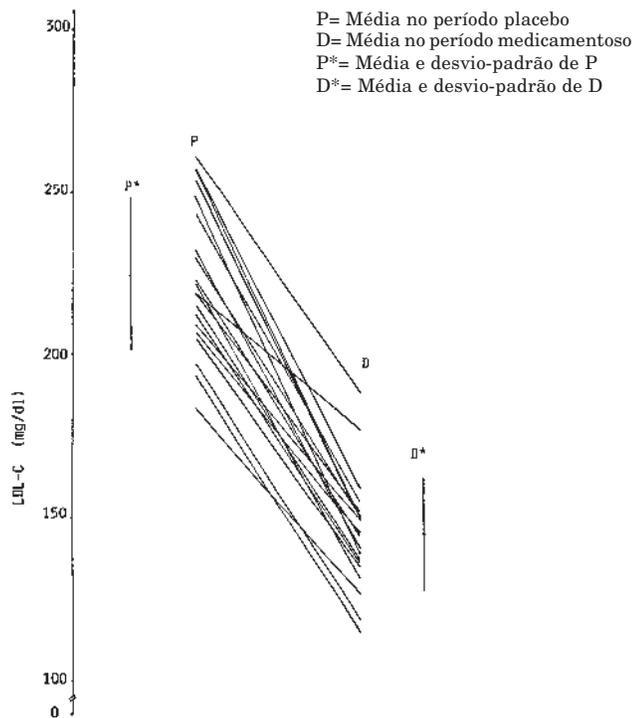


Gráfico 2—Valores médios da fração LDL-C (mg/dl) nos períodos placebo e medicamentoso. Médias e desvios-padrão nesses períodos.

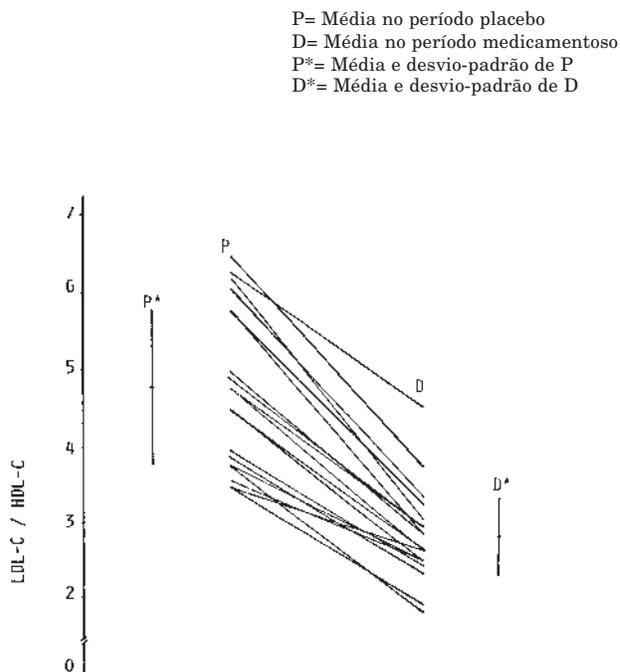


Gráfico 4—Valores médios da relação LDL-C/HDL C nos períodos placebo e medicamentoso. Médias e desvios-padrão nesses períodos.

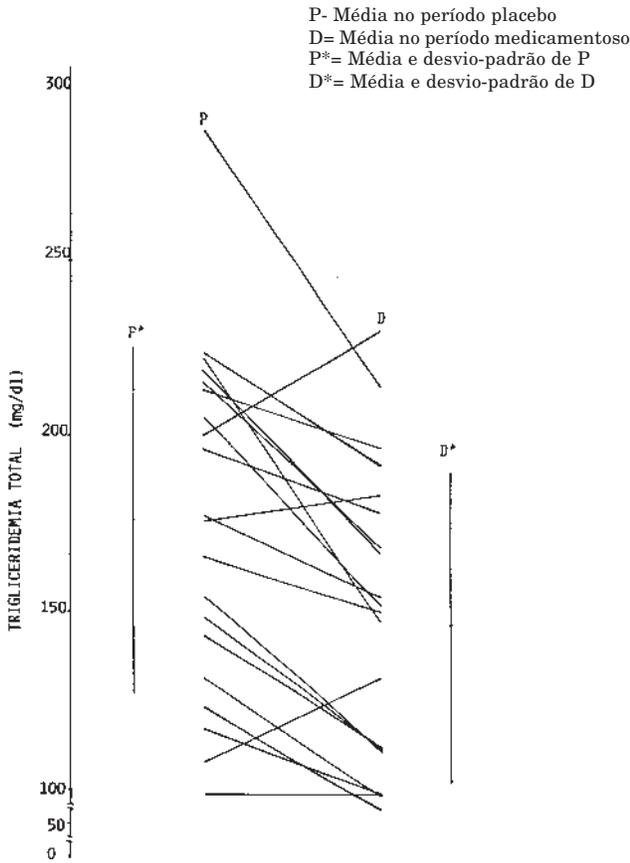


Gráfico 5—Valores médios da trigliceridemia (mg/dl) nos períodos placebo e medicamentoso. Médias e desvios-padrão nesses períodos.

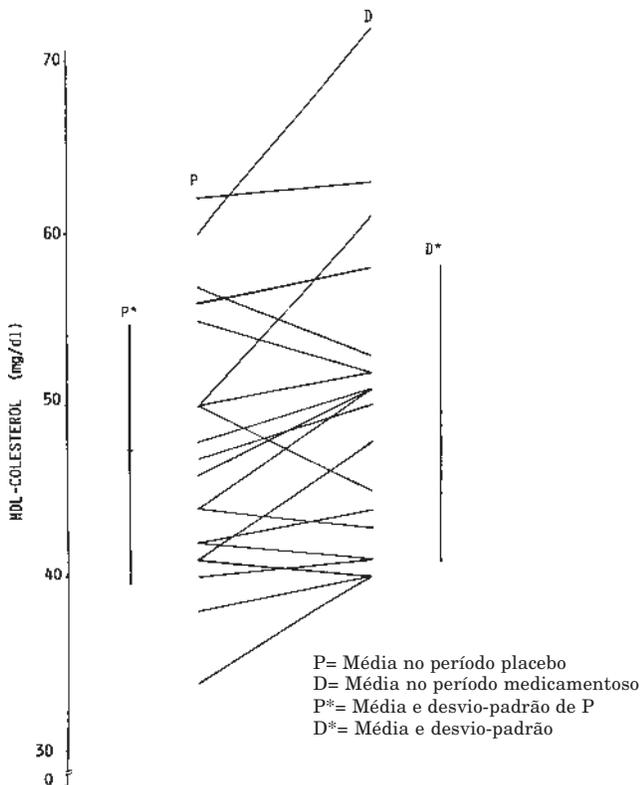


Gráfico 6—Valores médios da fração HDL-C (mg/dl) nos períodos placebo e medicamentoso. Médias e desvios-padrão nesses períodos.

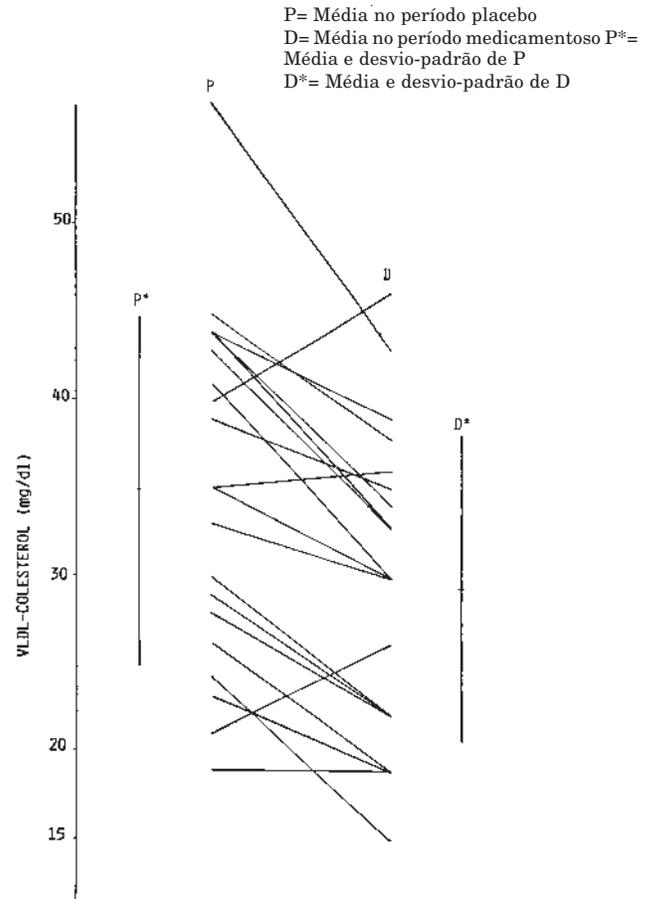


Gráfico 7—Valores médios da fração VLDL-C (mg/dl) nos períodos placebo e medicamentoso. Médias e desvios-padrão nesses períodos

Outras Variáveis Bioquímicas—Não foram observadas quaisquer alterações durante todo o transcurso da investigação para creatinina, bilirrubina, glicose, ácido úrico, proteínas totais, sódio, potássio, cloretos, bicarbonatos, cálcio, fósforo e tiroxina. Em relação às enzimas: 1) nenhum paciente teve elevação superior a três vezes o valor máximo normal; 2) três pacientes tiveram elevação enzimática de TGP e CPK, sendo que um deles apresentou elevação de ambas; não foram observadas alterações da TGO e da fosfatase alcalina, considerados os critérios referidos em métodos.

Portanto, dentro dos critérios metodológicos apontados, apenas três pacientes tiveram significativo aumento enzimático, um de TGP e dois de CPK, não exigindo suspensão da droga. Os comportamentos enzimáticos desses pacientes estão representados nos gráficos 8 e 9.

Dados Hematológicos—Não foram verificadas modificações significativas em todos os exames, a não ser em um paciente que exibia eosinofilia (7%) no período placebo e que se acentuou após o tratamento. Era portador de estrogiloidíase e a manifestação desapareceu com o tratamento etiológico. A contagem de plaquetas e o tempo de protrombina permaneceram sempre dentro dos valores de normalidade.

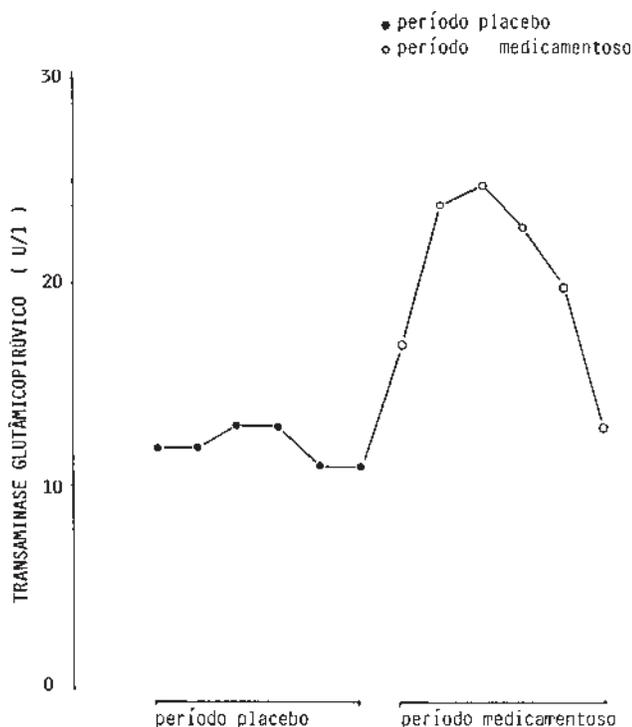


Gráfico 8—Comportamento dos valores de transaminase glutâmico-pirúvica em paciente que apresentou elevação estatisticamente significante.

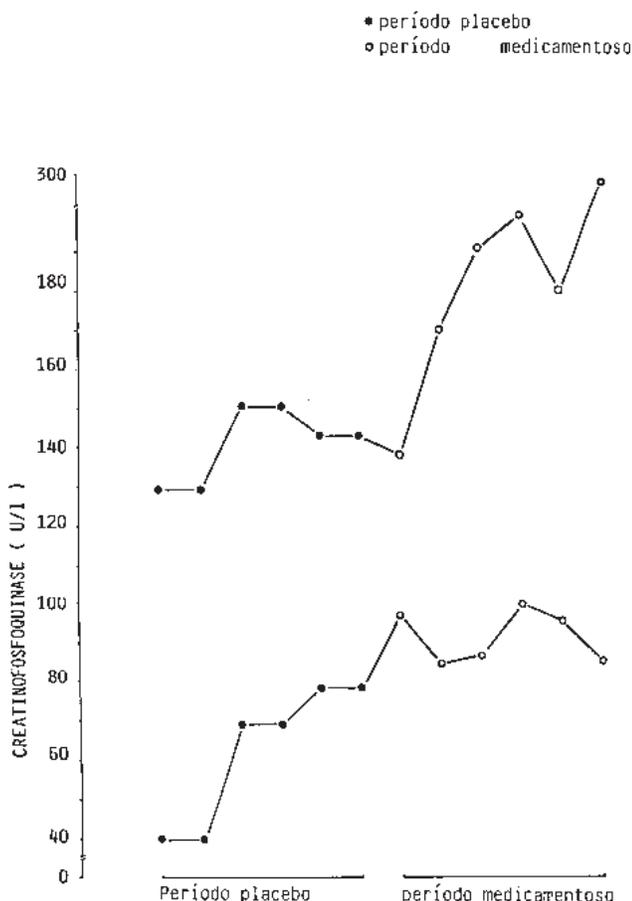


Gráfico 9—Comportamento dos valores de creatinofosfoquinase em dois pacientes que apresentaram elevação estatisticamente significante.

Exame de Urina—Um paciente apresentou hematúria persistente e outro transitória, no primeiro identificou-se causa urológica (papiloma de bexiga) e no outro a causa não foi identificada. Ocorreram episódios de leucocitúria em duas pacientes, uma sendo tratada por infecção urinária e na outra as culturas realizadas foram sempre negativas. Os achados referidos não puderam ser atribuídos à ação da sinvastatina, pois ocorreram episodicamente, independentes de dose e eventualmente desaparecendo, ainda que a terapêutica tivesse sido mantida ininterruptamente.

Exame Radiográfico — Não se evidenciaram alterações durante a investigação.

Eletrocardiograma — Ausência de modificações durante a investigação.

Exame Oftalmológico—Os 12 pacientes com exames normais assim permaneceram durante toda a investigação; dos restantes, houve acentuação considerada discreta em três pacientes e cinco mantiveram inalterada a alteração primitiva.

DISCUSSÃO

A sinvastatina, anteriormente também denominada sinvinolina e MK-733, é um novo e potente inibidor da HMG-CoA redutase derivada da lovastatina por adição de um radical metila em sua fórmula. Numerosos estudos demonstraram sua eficácia na redução dos níveis séricos de CT, de LDL-C, de apoproteína B, tendo inclusive razoável efeito hipotrigliceridemiante e podendo elevar discretamente a fração HDL-C⁶⁻¹⁴.

Com doses de manutenção que variaram de 5 a 40 mg por dia, obtivemos significativas reduções de CT (26,4%), de LDL-C (35,2%), de TG (16,0%) e dos índices CT/HDL-C (30,7%) e LDL-C (39,5%), além de discreta mas significativa elevação de HDL-C (5,2%). Esses resultados são concordantes com os obtidos por diferentes pesquisadores⁶⁻¹⁴, ainda que nossa amostra fosse constituída por indivíduos idosos. Ressalta-se a manutenção da resposta para todos os pacientes, durante todo o período de observação (6 meses), sem ocorrência de efeitos colaterais e com excelente tolerabilidade. Estudo mais prolongado foi feito por Leclerg e Harveng¹⁴ em portadores de hipercolesterolemia familiar heterozigótica, com idades variando de 21 a 63 anos. Usando a sinvastatina por dois anos, os autores não verificaram quaisquer manifestações clínicas ou alterações laboratoriais que exigissem suspensão da droga, ainda que elevações transitórias de TGO, TGP e CPK tivessem sido observadas. O mesmo comportamento tivemos em nossos pacientes, apenas um com elevação significativa da TGP e dois da CPK, mas com caráter efêmero, apesar de mantida a terapia. Outros fatos significativos foram a inexistência de efeitos adversos em relação ao aparelho ocular e ao sistema circulatório.

Nossa investigação é o primeiro relato na literatura nacional do efeito dos inibidores da HMG-CoA

reduzase em idosos. Bocanegra¹⁶ relatou os resultados de estudo multicêntricos em idosos, após período de um mês e eles correspondem aos obtidos por nós após observação de seis meses.

Nossos dados também indicam que a sinvastatina tem excelente efeito hipolipemiante e parece ser bem tolerada por idosos.

Admite-se que a observada elevação dos níveis de LDL com a idade decorra de gradativa diminuição de função dos LDL-receptores¹⁷, talvez por progressivo aumento intracelular de colesterol. A sinvastatina, deprimindo a síntese do esteróide, possibilitaria ativar LDL-receptores hipofuncionantes, com aumento da captação das LDL circulantes. É possível que também contribua para a diminuição de LDL maior remoção ou menor síntese hepática das VLDL, que são suas lipoproteínas precursoras¹⁸⁻²⁰. Redução na secreção hepática da VLDL de coelhos Watanabe (coelhos hipercolesterolêmicos geneticamente) foi observada por ação da mevastatina²¹. A queda nos níveis de triglicérides e de VLDL-C observada nesta e em outras investigações é compatível com as hipóteses referidas.

Merece comentários a elevação significativa de HDL-C. Diferentemente do que ocorreu para LDL-C, a resposta aqui não foi uniforme, havendo seis com redução de seus valores médios; a elevação na maioria dos pacientes foi muito variável, alguns com pequena variação (+2,5%) e outros com elevação bastante acentuada (+22,0%). Outros investigadores⁶⁻¹⁴ observaram também elevações médias pequenas, não superiores a 10%, mas não tecem comentários sobre comportamentos individuais dos pacientes tratados. Não temos explicações para essa ampla variabilidade de respostas. A elevação, que foi o comportamento mais constante, poderia estar relacionada de forma indireta à interferência na atividade da lipase lipoprotéica ou da lipase hepática²².

As quedas de HDL-C são mais difíceis de serem explicadas, podendo talvez refletir resposta catabólica sobre componentes dessa fração. Não há dados que apoiem a hipótese.

Das modificações de CT, LDL-C e de HDL-C, resultaram significativas e uniformes reduções dos índices CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C considerados por pesquisadores²³ como excelentes marcadores de risco para doença aterosclerótica. A diminuição desses índices a longo prazo poderia representar papel importante em termos de prevenção primária ou secundária de eventos coronarianos.

Também ficou patente nesta investigação que indivíduos idosos não estão mais sujeitos a apresentar manifestações adversas com o uso da sinvastatina. De fato, sua frequência foi baixa e eventuais distúrbios clínicos e laboratoriais não exigiram suspensão de tratamento, dada a sua transitoriedade e benignidade. Na presente investigação, o uso da sinvastatina por seis meses não determinou maiores efeitos colaterais que os observados em períodos curtos, fato já relatado por Illingworth e Bacon⁸ com a lovastatina.

Particular análise deve ser feita com relação ao comportamento do aparelho ocular em pesquisa prolongada em indivíduos idosos. Os dados comparativos

foram bastante expressivos por evidenciarem a inexistência de quaisquer efeitos adversos da droga, ainda que se tratasse de amostra constituída por idosos potencialmente mais suscetíveis a alterações, sobretudo de opacificação do cristalino. Ainda que a terapia dos estados hiperlipidêmicos nos idosos seja questionada, faltando estudos prospectivos que demonstrem sua validade, dispõe-se agora dos inibidores da HMG-CoA redutase, particularmente da sinvastatina, cujo efeito hipolipemiante expressivo, excelente tolerabilidade e fácil utilização (dose única diária) permitirão definir a importância da redução a longo prazo dos níveis de LDL-C em termos de prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica.

REFERÊNCIAS

1. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al—Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons- JAMA, 1977; 238: 497-9.
2. Feinlieb M, Gillum RF—CHD in the elderly: the magnitude of problem in the US. Ref. in Report of the National Cholesterol Education Program. Arch Int Med. 1988; 148: 36-69.
3. Molgaard J, von Schenck H, Olsson AG—Effects of Simvastatin on plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentrations in hypercholesterolaemic. Eur Heart J, 1988; 9: 541-51.
4. Kovane TP, Bilheimer DW, Goldstein JL et al—Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog. Proc Natl Acad Sci USA, 1981; 78: 1194-8.
5. Blheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL—Mevinolin and colestipol receptor mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemic heterozygotes. Procl Natl Acad Sci USA, 1983; 80: 4124-8
6. Stalenhoef AFH, Mol MJ, Erkelens DW, Gevers Léuven JA, Schouten JA—Effect of synvinolin, a new cholesterol synthesis inhibitor, in familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis, 1986; 6: 550a.
7. Mol MJT, Erkelens DW, Gevers Léuven JA, Schouten JA, Stalenhof AFH—Effects of synvinolin (MK-733) on plasma lipids in familial hypercholesterolemia. Lancet, 1986;8513: 936-9.
8. Illingworth DR, Bacon S—Hyperlipidemic effects of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol, 1987;60: 33G-42G.
9. Simons LA, Nestel PJ, Colvert D, Jennings GL—Effects of MK-733 on plasma lipids and lipoprotein levels in subjects with hypercholesterolemia. Med J Aust, 1987;147: 65-8.
10. Mol MJTM, Erkelens W, Gevers Léuven JA, Schouten JA, Stalenhoef AFH—Sinvastatin (MK-733), a potent cholesterol synthesis inhibitor in heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis, 1988;69: 131-7.
11. Helve E, Ojala JP, Tikkanen MJ—Sinvastatin and gemfibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia. J Appl Cardiol, 1988 3: 381-8.
12. Schulzack P, Bojanovski M, Jochim A et al—Comparison between Simvastatin and bezafibrase in effect on plasma lipoproteins and apolipoproteins in primary hypercholesterolemia. Lancet, 1988;1: 611-3.
13. Pietro DA, Alexander SA, Mantell G et al—Effects of Simvastatin and Probucol in hypercholesterolemia (sinvastatin Multicenter Study Group II). Am J Cardiol, 1989; 63: 682-6.
14. Leclerq V, Harvengt C—Sinvastatin (MK-733), in heterozygous familial hypercholesterolemia: a two-year trial. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1989; 27: 76-81.

15. Classification of Hyperlipidaemias and Hyperlipoproteinemias Bull Wld Hlth Org, 1979: 43-891.
16. Bocanegra TS—The efficacy and safety of simvastatin therapy in the elderly. Symposium—Hypercholesterolemia from detection to therapeutic intervention- XN Interamerican Congress of Cardiology, Rio de Janeiro, Brasil, 1989.
17. Goldstein JL, Brown MS—Atherosclerosis low density lipoprotein. *J Lipid Res*, 1982; 23: 92.
18. Crouse JR, Grundy SM, Ahrens EH—Cholesterol distribution in the bulk tissues of man. Variation of age. *J Clin Invest*, 1975;55: 986-93.
19. Froberg SO—Concentration of cholesterol and triglycerides in skeletal muscle of healthy men and myocardial infarction patients. *Acta Med Scand*, 1973: 194: 553-8.
20. Goldstein JL, Kita T, Brown MS—Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counter part of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1983; 309: 288-96.
21. Watanabe Y, Ito T, Kuraba M et al—Hypolipidemic effects of CS-500 (ML-2368) in WHHL-rabbit, a heritable animal model for hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 1981;38: 27-31.
22. Nikkila EA, Kuusi T, Taskinen MR—Role of lipoprotein lipase and hepatic endothelial lipase in the metabolism of high density lipoproteins: A novel concept on cholesterol transport in HDL cycle. In: Carlson LA, Pernow B—*Metabolic Risk Factors in Ischemic Cardiovascular Disease*. New York Raven Press, 1982: p. 205-215.
23. Castelli WP, Levitas IM, Doyle JT, Gordon T et al—HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. *Circulation* 1977;55:768-72.