

Tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II_a con lovastatin

HECTOR E. MOSSO, HAYDEE K. de HALPERIN, ANA M. PAGLIONE, SILVIA B. ROSENTAL, GRACIELA I. LOPEZ, MARCELA PANDOLFO, JOSE M. COURTIS, REGINA W. de WIKINSKI

Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 4/88. Aceptado: 4/90

Dirección para separatas: Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Av. Córdoba 2351, (1120) Buenos Aires, Argentina

Se suministró lovastatin a 15 pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II_a que no habían respondido favorablemente a la dieta. Previo un período de cuatro semanas con placebo, fueron medicados con 20 a 80 mg de la droga divididos en dos tomas, durante tres meses. Dos eran hombres y 13 mujeres, de 22 a 71 años de edad. Se controló el estado clínico y oftalmológico y se efectuaron mensualmente exámenes de laboratorio: CT, C-HDL, C-LDL, triglicéridos, hemograma, glucemia, uremia, ácido úrico, hepatograma y CPK. Todas las muestras se extrajeron en ayunas de 12 horas. El CT descendió significativamente en 13 pacientes a los dos meses de tratamiento, manteniendo el descenso a los tres meses ($p < 0,01$). El C-LDL bajó significativamente durante todo el tratamiento ($p < 0,01$). El índice medio CT/C-HDL disminuyó a valores por debajo de 4,5 durante el tratamiento ($p < 0,01$). El C-HDL no mostró diferencias significativas y los triglicéridos disminuyeron significativamente a los tres meses del tratamiento ($p < 0,01$). No se observaron modificaciones en los signos vitales ni en el peso corporal. Los efectos secundarios fueron reversibles y el estudio oftalmológico no demostró alteraciones a los tres meses de tratamiento. Los exámenes de laboratorio no revelaron alteraciones hematológicas, hepáticas ni renales. El efecto más notable fue sobre el C-LDL; la tolerancia es buena y no se comprobó ningún efecto adverso de importancia en el lapso del tratamiento. Se concluye que el lovastatin es efectivo para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria tipo II_a.

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo de la enfermedad coronaria. Diversos estudios han destacado la importancia de la elevación del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), como se observa en la hiperlipoproteinemia tipo II_a,¹⁻³ y el descenso del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL).^{3,4} Ambos factores favorecen, epidemiológicamente, el desarrollo de aterosclerosis y de enfermedad coronaria.^{1,2}

La hipercolesterolemia familiar se debe, según Goldstein y Brown,⁵ a un error congénito en la función de los receptores celulares B:E hepáticos y extrahepáticos de las LDL, fenómeno que produce el aumento del nivel en plasma de las lipoproteínas de baja densidad, las que luego penetran en la pared arterial y contribuyen al desarrollo de ateromas. Muchos pacientes con hipercolesterolemia primaria no tienen, sin embargo, hipercolesterolemia familiar heterocigota y constituyen una proporción significativa de casos que padecen enfermedad coronaria prematura.^{6,7}

De acuerdo con el National Institutes of

Health Consensus Panel,⁸ el nivel ideal del colesterol plasmático por encima de los 30 años es menor de 200 mg/dl, siendo necesario bajarlo cuando excede los 240 mg/dl en la edad media de la vida.

El tratamiento de la hipercolesterolemia mediante la dieta correctamente formulada y la utilización de drogas que reducen el nivel de colesterol plasmático es uno de los objetivos del plan terapéutico a aplicar contra la formación y progresión de las placas ateroscleróticas.

La dieta sola es capaz de producir un descenso del 10% del nivel de colesterol, y el empleo de drogas hipolipemiantes, indudablemente efectivo, está limitado por la respuesta, la tolerancia, los efectos colaterales y el factor económico.

La aparición del compactin, que es un metabolito del *Penicillium citrinum*, del lovastatin o mevinolin⁹⁻¹³ y del sinvinolin abre una nueva perspectiva en el horizonte terapéutico con bases clínicas y experimentales.¹⁴

El lovastatin es un agente hipocolesterolemizante aislado de un filtrado de *Aspergillus terreus*. Actúa como inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reducta-

sa, enzima que cataliza la conversión de la HMG-Co A a mevalonato.¹⁵ Es una lactona inactiva que luego de la absorción por vía oral se hidroliza a la forma B hidroxiácido, el cual es el principal metabolito inhibidor de la HMG-Co A reductasa. Su fórmula empírica es C₂₄ H₃₆ O₅. Tanto el lovastatin como su metabolito hidroxiácido están fuertemente ligados a las proteínas plasmáticas, atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria y se eliminan el 10% por la orina y el 83% por el intestino. La máxima acción se produce entre las cuatro y seis semanas y la respuesta favorable se mantiene mientras dura el tratamiento. No produce taquifilaxia.

Por su mecanismo de acción inhibe la síntesis hepática de colesterol endógeno, reduciendo la concentración intracelular del mismo; activa a los receptores B:E que reconocen a las LDL, disminuyendo en consecuencia las LDL plasmáticas por aclaramiento de ellas y por menor producción de LDL, con lo que se origina una importante reducción del colesterol transportado por las LDL.^{16, 17}

El lovastatin reduce el colesterol total, el C-LDL y los triglicéridos en la hipercolesterolemia heterocigota familiar y en las formas no familiares y en las hiperlipidemias mixtas.¹⁸ También reduce la apoproteína B e incrementa ligeramente el C-HDL.¹⁸

OBJETIVO

La hipótesis del trabajo es evaluar el efecto sobre los lípidos plasmáticos, la tolerancia y la seguridad del lovastatin en dosis de 20 a 80 mg por día, en una o dos tomas, proporcionadas a pacientes con hipercolesterolemia de tipo II_a.

MATERIAL Y METODO

Se suministró lovastatin a 15 pacientes portadores de hipercolesterolemia primaria tipo II_a con niveles superiores a 250 mg/dl de colesterol, que no habían respondido favorablemente a la dieta prescrita.

En este grupo había 13 mujeres y 2 hombres, cuyas edades medias \pm DS eran de $58,8 \pm 12,7$, con un rango de 22 a 71 años. Una mujer padecía hipercolesterolemia familiar heterocigota, y los restantes hipercolesterolemia primaria no familiar moderada.

Cinco padecían cardiopatía coronaria con angina de pecho estable; cinco eran hipertensos y cinco presentaban manifestaciones de aorto y arteriopatía de origen aterosclerótico; una paciente tenía xantelasma y otra xantomas tendinosos y tuberosos. Una paciente había

sido sometida a puente aortocoronario varios años antes.

El diseño del estudio comprendió las siguientes etapas:

a) Un período de selección de pacientes de cinco semanas durante el cual se sometió a los candidatos a un período libre de drogas y a una dieta a base de 50% de hidratos de carbono, 20% de proteínas y 30% de grasas, con un contenido menor de 300 mg de colesterol y una relación ácidos grasos poliinsaturados/ácidos grasos saturados de 1:1.

Se excluyeron los pacientes tratados con betabloqueantes, diuréticos, hormonas esteroideas, antiácidos, anticonvulsivantes, cimetidina, anticoagulantes, teofilina, quinidina y barbitúricos. También se excluyeron las mujeres premenopáusicas y los pacientes con angina inestable, infarto de miocardio agudo, diabetes, insuficiencia hepática o renal, nefrosis, hipercolesterolemia secundaria, litiasis biliar, alcoholismo, hiperlipoproteinemias tipo I, III y V y triglicéridemia superior a 350 mg/dl.

b) Un período de placebo durante el cual, a continuación de los exámenes de laboratorio y del examen clínico, se administró a cada paciente seleccionado un comprimido de placebo con la cena durante un mes.

c) Al término de este período se comenzó el tratamiento con lovastatin, según el siguiente esquema:

1) Colesterol de inicio igual o mayor de 250 mg/dl: 20 mg con la cena durante un mes. A su término, si el colesterol era mayor de 200 mg/dl se administraron 40 mg en el desayuno y 40 mg en la cena hasta terminar la experiencia.

2) Colesterol de inicio igual o mayor a 300 mg/dl: 40 mg con la cena durante dos meses. Al término, si el nivel de colesterol se mantenía igual o mayor de 200 mg/dl, la dosis fue duplicada a 80 mg durante un mes hasta finalizar la experiencia.

d) Antes, durante y después del tratamiento se efectuaron cada 30 días los controles del estado clínico general, tegumentos, pulso, tensión arterial y peso; electrocardiograma, radiografía de tórax y examen oftalmológico completo, que comprendía el fondo de ojo, la agudeza visual, lámpara de hendidura y biomicroscopía del segmento anterior.

Se efectuaron mensualmente los siguientes exámenes de laboratorio: colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos, hemograma, glucemia, uremia, creatinemia, ácido úrico, hepatograma (bilirrubina, fosfatasa alcalina, creatin-

Tabla 1
Lípidos

Variable	Preestudio	Basal	Pretratamiento	Tratamiento			DS
				Un mes	Dos meses	Tres meses	
Colesterol (mg/dl)	310,9	309,5	314,6	288,8	236,5**	232,7**	30,00
Triglicéridos (mg/dl)	129,4	122,6	117,2	103,1	95,5*	87,2**	20,67
HDL-C (mg/dl)	—	—	56,2	57,1	60,6	57,6	7,76
LDL-C (mg/dl)	—	—	224,2	164,3**	159,6**	154,6**	32,78
Índice #	—	—	5,5	4,3**	4,0**	4,2**	0,71

DS: Raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo del análisis de varianza. Cantidad de pacientes: 13. #: Colesterol total/HDL-C. *: $p < 0,05$. **: $p < 0,01$.

fosfokinasas y transaminasas) y orina.

Para las investigaciones de rutina se emplearon las técnicas habituales.

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron con las técnicas cinéticas automatizadas estandarizadas por Boehringer en un ABA VP (Abbott Lab., USA).

El C-LDL con la técnica de precipitación selectiva según Wieland y Seidel.¹⁹

Las muestras de sangre se extrajeron con un ayuno de 12 horas.

Durante el estudio se registraron las reacciones indeseables y los efectos sobre los distintos parámetros de laboratorio.

De los 15 pacientes ingresados al estudio, sólo uno abandonó el tratamiento por causas ajenas al mismo, durante el segundo mes.

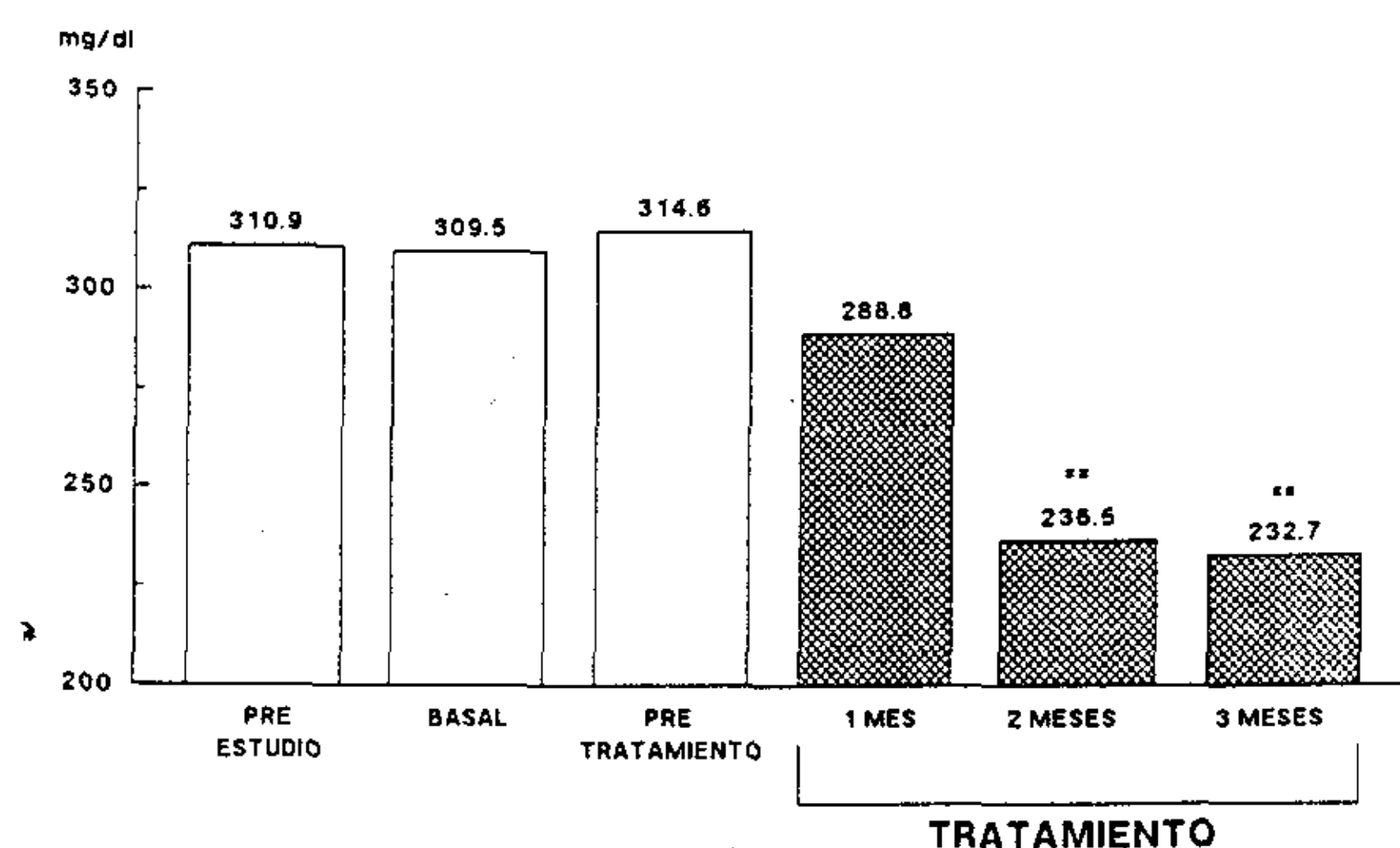
RESULTADOS

Al mes de tratamiento un paciente lo abandonó. Otro paciente suspendió el tratamiento por la aparición de edema palpebral de 24 horas de evolución, el día 82 del estudio.

Variables lipídicas y lipoproteicas

En la Tabla 1 y Figuras 1 a 5 se observa que el colesterol total disminuyó significativamente en 13 pacientes a los dos meses de tratamiento, manteniendo el descenso a los tres meses ($p < 0,01$). Este descenso se puede atribuir a la disminución del C-LDL, que bajó significativamente durante todo el tratamiento ($p < 0,01$). El índice medio CT/C-HDL también disminuyó, de 5,5 a valores por debajo de 4,5 durante el tratamiento ($p < 0,01$). El C-HDL no mostró

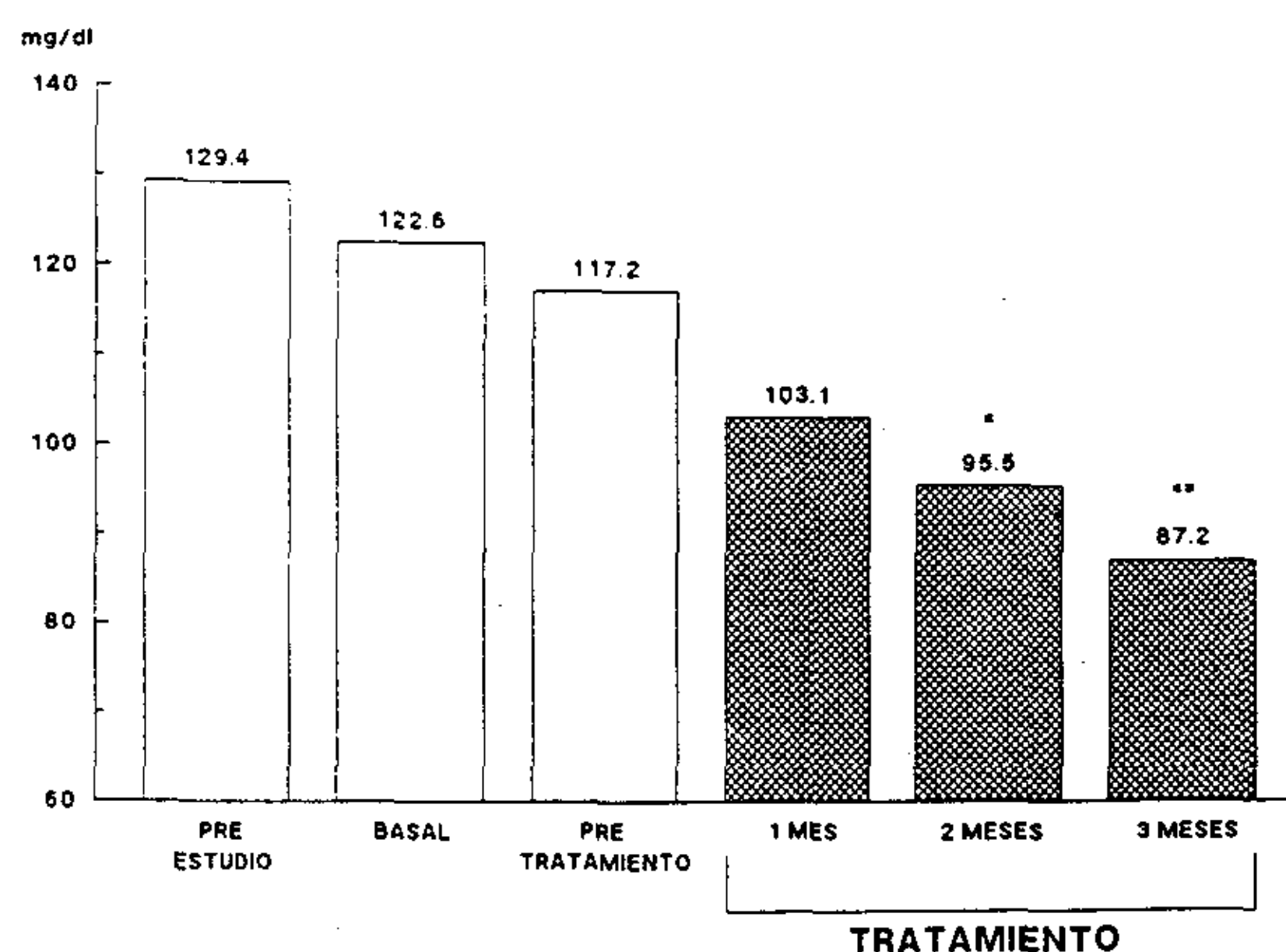
COLESTEROL



D.S.: 30,00
**: $p < 0,01$

Fig. 1

TRIGLICERIDOS



D.S.: 20,67
*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Fig. 2

HDL-C

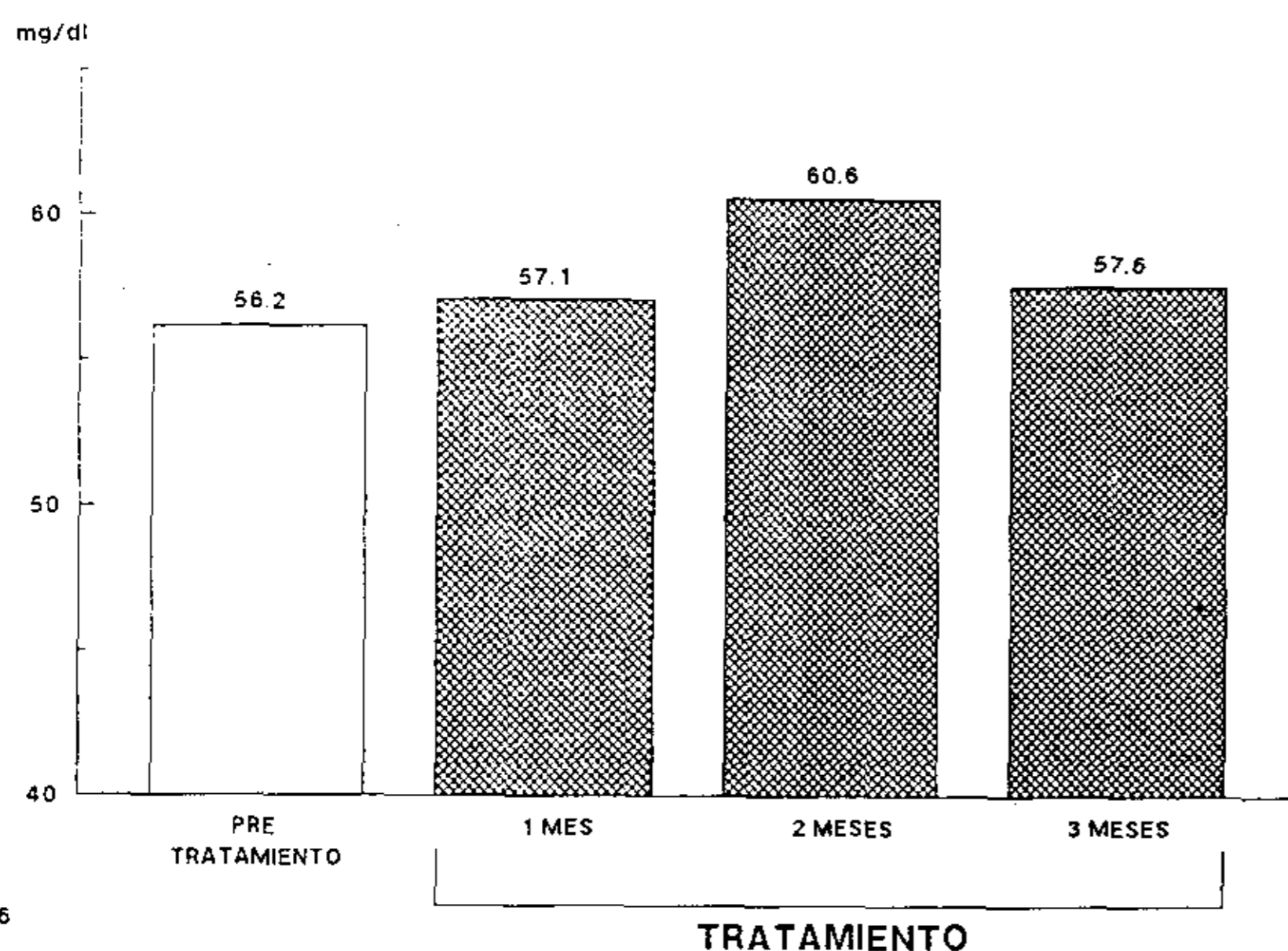


Fig. 3

LDL-C

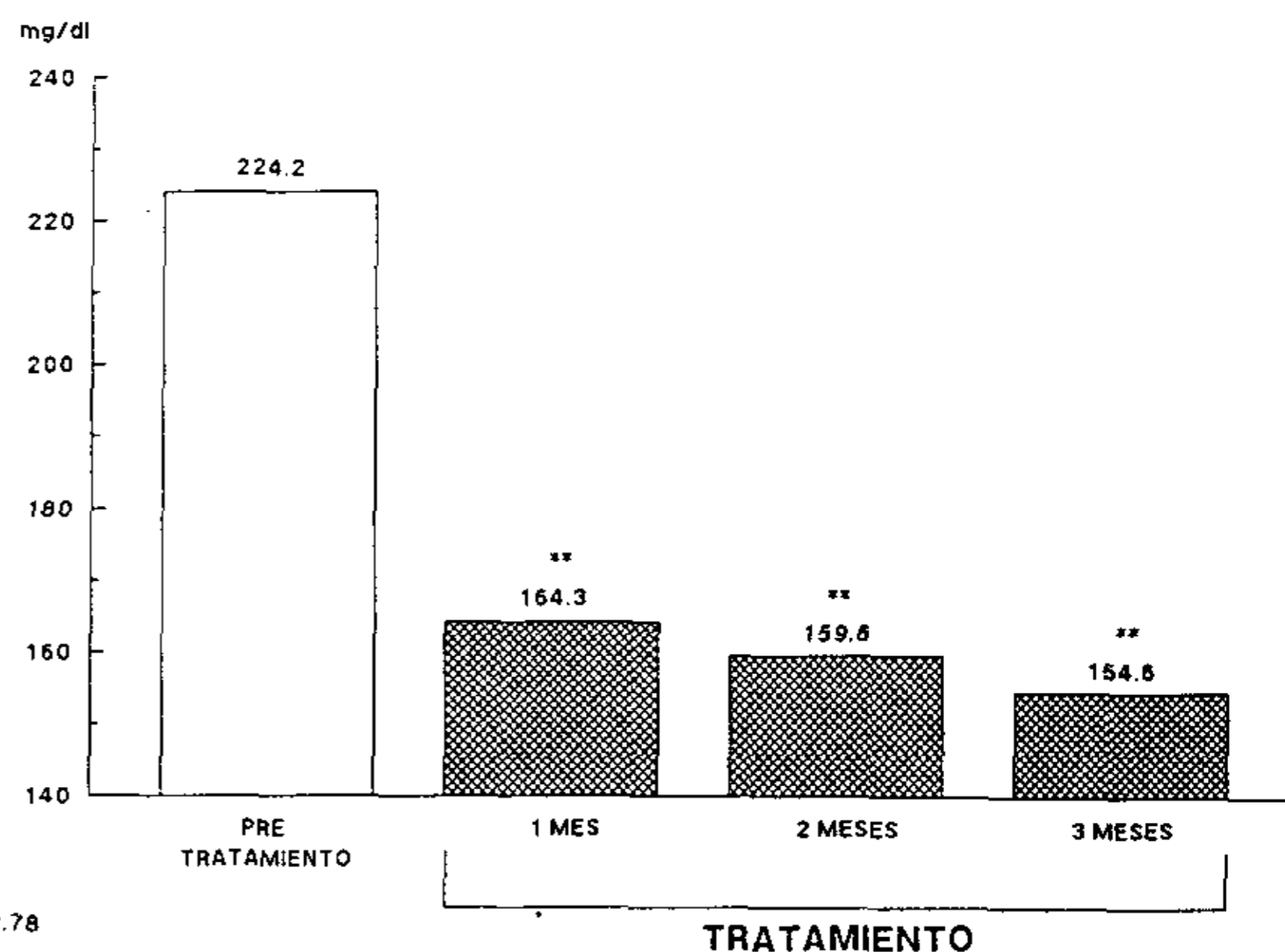


Fig. 4

diferencias significativas, en tanto que los triglicéridos disminuyeron a los dos y tres meses ($p < 0,05$ y $p < 0,01$ respectivamente).

En la Tabla 2 se expresan los resultados como porcentajes del valor pretratamiento. Puede observarse un descenso sostenido mayor del 20% en el colesterol total, atribuible al C-LDL, que al final del tratamiento había descendido más del 30%. Los triglicéridos descendieron 23,6% del valor de fin de la etapa placebo. El C-HDL se mantuvo entre 2,7% y 2,4% por encima del valor basal, sin alcanzar diferencias significativas, pero el índice CT/C-HDL bajó significativamente más del 20%.

Uno de los pacientes mostró un ascenso del colesterol de 17%, con ascensos de C-LDL del 37% con respecto al valor de la etapa placebo, sin que se detectara falta de adherencia al tra-

tamiento. Se trata de una paciente con xantomas tuberosos cuyo colesterol basal fue de 431 mg/dl y el C-LDL 353 mg/dl, los cuales ascendieron a 515 y 460 mg/dl respectivamente.

Signos vitales y peso corporal

En la Tabla 3 se observa que la tensión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca y el peso corporal de los pacientes no se modificaron durante el tratamiento.

Efectos secundarios bajo tratamiento activo

Se describen en la Tabla 4. Todos ellos fueron reversibles y no determinaron la suspensión del tratamiento, salvo en el paciente citado anteriormente.

El estudio oftalmológico no demostró alteraciones en la agudeza visual, fondo de ojo y

Tabla 2
Lípidos (% del pretratamiento)

Variable	Tratamiento			DS
	Un mes	Dos meses	Tres meses	
Colesterol (mg/dl)	79,0**	75,2**	74,0**	7,59
Triglicéridos (mg/dl)	91,2*	83,7**	76,4**	13,75
HDL-C (mg/dl)	102,7	107,5	102,4	13,85
LDL-C (mg/dl)	73,4**	71,8**	68,8**	12,04
Índice #	80,1**	73,0**	76,5**	13,38

DS: Raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo del análisis de varianza. Cantidad de pacientes: 13. #: Colesterol total/HDL-C. *: $p < 0,05$. **: $p < 0,01$.

INDICE CT/C-HDL

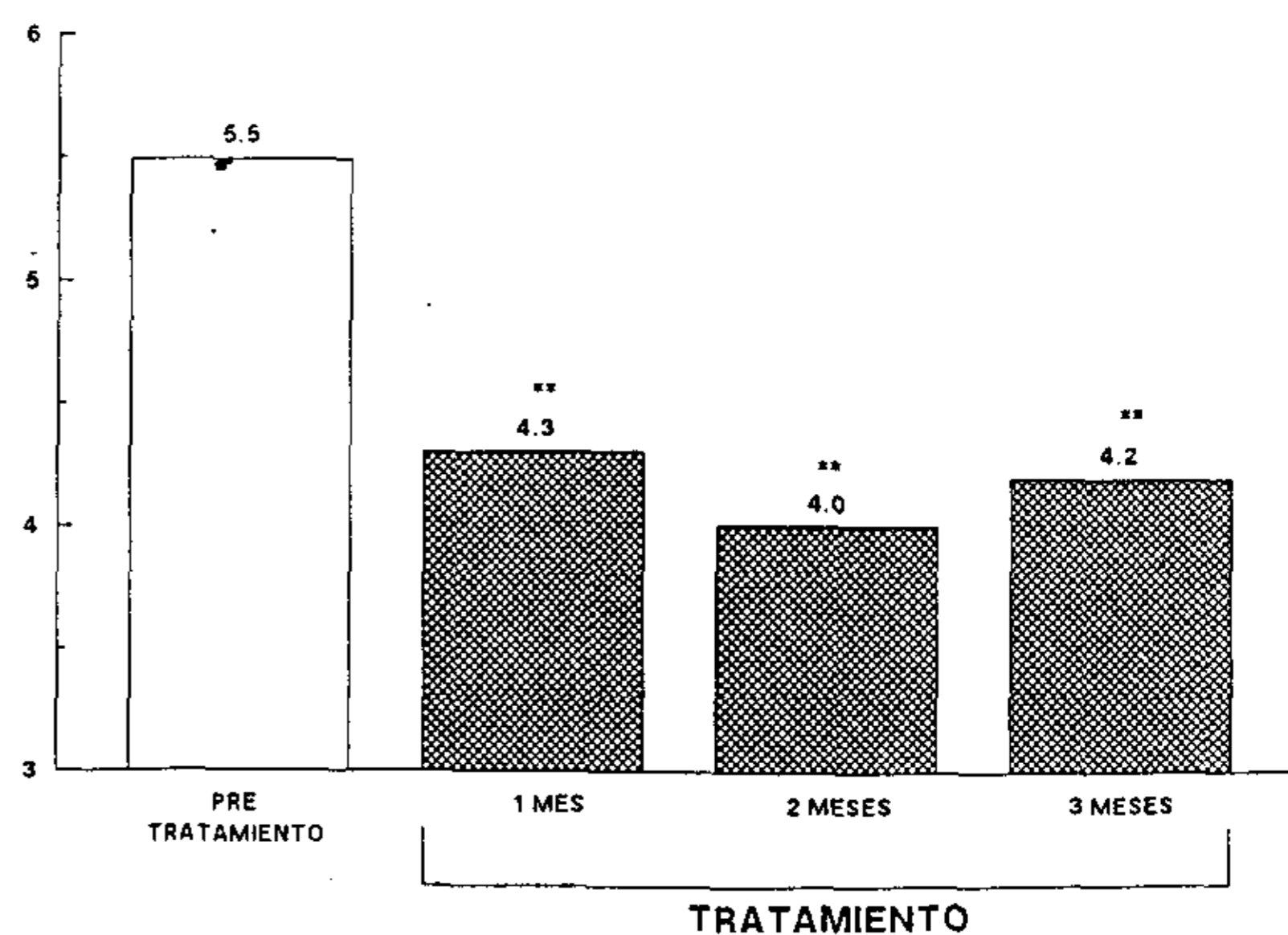


Fig. 5

Tabla 3
Signos vitales y peso corporal

Variable	Preestudio	Basal	Pretratamiento	Tratamiento			DS
				Un mes	Dos meses	Tres meses	
TAS (mmHg)	142,5	148,2	141,8	143,6	141,1	142,5	10,63
TAD (mmHg)	82,1	86,1	82,9	81,4	82,9	83,6	6,25
FC (l/min)	71,8	74,7	74,1	70,9	70,8	74,5	5,20
Peso (kg)	59,7	59,3	59,1	59,1	59,4	59,4	0,89

DS: Raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo del análisis de varianza. Cantidad de pacientes: 13.

Tabla 4
Efectos secundarios bajo tratamiento activo

Paciente No	Signo/Síntoma	Día de aparición	Duración (horas)	Intensidad	Relación con el fármaco	Acción tomada	Reversible
01	Edema palpebral	82	24	Leve	Probablemente no	Interrumpe	Sí
02	Cefaleas / Inestabilidad	35	4	Leve	No	Ninguna	Sí
06	Vista nublada	09	2	Leve	No	Ninguna	Sí
	Materia fecal oscura	10	1	Leve	Probablemente no	Ninguna	Sí
	Dolor hipocondrio derecho	76	1	Leve	Posible	Ninguna	Sí
	Cefalea	76	2	Leve	No	Ninguna	Sí
07	Mareos / Diarrea / Dolor abdominal	79	24	Leve	Probablemente no	Ninguna	Sí
14	Nauseas / Diarrea	31	32	Leve	Probablemente no	Discontinua (24 horas)	Sí

Tabla 5
Examen de laboratorio - Hematología

Variable	N	Pretratamiento	Tratamiento			DS
			Un mes	Dos meses	Tres meses	
Hemoglobina (mg/dl)	10	13,4	13,4	13,2	13,2	0,49
Hematocrito (%)	10	40,4	39,7	39,7	39,3	1,77
WBC (mil/mm ³)	10	6.100,0	6.270,0	5.750,0	6.460,0	703,19
Neutrófilos (%)	10	63,3	62,2	58,2	66,5	6,63
Linfocitos (%)	10	30,7	33,5	35,3	27,4	6,39
Monocitos (%)	8	3,7	2,1	3,5	3,4	1,94
Eosinófilos (%)	10	1,8	2,0	2,3	3,0	1,32
Basófilos (%)	10	0,0	0,0	0,0	0,0	—
Plaquetas (mil/mm ³)	10	210,0	234,0	233,0	212,0	40,00

DS: Raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo del análisis de varianza. N: Cantidad de pacientes.

biomicroscopía de ambos ojos.

Los exámenes de laboratorio no revelaron alteraciones en el estudio hematológico, en las pruebas de función renal, en el hepatograma, glucemia, uricemia y CPK (Tabla 5).

DISCUSION

El lovastatin produjo una importante reducción del colesterol total en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia primaria no familiar, siendo el efecto más notable el descenso del C-LDL. También se comprobó el descenso de los triglicéridos. No resultó una droga efectiva en una paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

La relación CT/C-HDL se redujo en forma significativa.

Estos resultados concuerdan en términos generales con los verificados en la bibliografía extranjera, en la que se menciona que el colesterol total desciende un 30%-40%; el colesterol LDL se reduce un 40%; los triglicéridos bajan un 20% y el colesterol HDL se incrementa un 5%, observándose además un descenso de apo B del 25% con un ligero ascenso de apo A₁ y de apo A₂.

En cuanto a los efectos colaterales, en la literatura se menciona un 5,4% de flatulencia, un 1% de náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, mareos, erupciones, prurito, cansancio e insomnio. En pocos casos se cita cataratas, alopecia, miositis y aumento de transaminasas y un 2% de los casos han debido abandonar el tratamiento.

El lovastatin fue en general bien tolerado y no se observaron efectos adversos de importancia ni clínicos ni de laboratorio.

La respuesta a la droga se observó dentro de las dos semanas de administrada y el máximo efecto entre la cuarta y la sexta semana. En algunos casos se comprobó un ligero aumento del nivel de colesterol hacia el final del período de tratamiento. Una vez suspendido, el efecto de la droga se perdió rápidamente.

La respuesta es más estable en pacientes que reciben 40 mg por día en forma continua durante cuatro meses,¹⁸ siendo necesario mantener la dosis luego que la respuesta se ha logrado.

Para casos rebeldes, el lovastatin puede ser usado conjuntamente con ácido nicotínico, probucol, gemfibrozil, colestiramina y colestipol, y con la exclusión quirúrgica ileal.

Así, Illinworth²⁰ lo utiliza junto a la colestiramina en casos de hipercolesterolemia heterocigota grave y Grundy y colaboradores²¹ asocian la droga al colestipol con buenos resultados.

En definitiva, el lovastatin es útil para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria no familiar y para la hiperlipidemia mixta, siendo menos eficaz en la forma homocigota. En la literatura también se cita la utilidad del mevinolin para el tratamiento de la hiperlipemia tipo III, pues reduce marcadamente los remanentes VLDL y las lipoproteínas LDL mediante el incremento de la actividad de los receptores LDL.²²

SUMMARY

Lovastatin was administered to fifteen patients suffering primary hypercholesterolemia type II_a, who did not respond to the diet. After a four week-period receiving placebo, they were treated with 20 to 80 mg/day given twice a day during three months. There were 2 males and 13 females and their ages ranged between 22 and 71 years old. Clinical and ophthalmological examinations were carried out and the following laboratory test were performed: total cholesterol (TC), HDL-C, LDL-C, triglycerides, hemogram, glucose, uraemic, uric acid, hepatogram and CPK. All the samples were taken after 12 hours fasting. The TC significantly decreased ($p < 0.01$) in 13 patients after 2 months of treatment and its level was still lower at the end of the third month. The LDL-C level significantly diminished over the whole treatment period ($p < 0.01$). The medium rate TC/HDL-C was decreased to values under 4.5 during the treatment ($p < 0.01$). There were no significant differences among HDL-C levels. Triglycerides values were significant lower after three months of therapy than at the beginning ($p < 0.01$). Neither vital signs non corporal weight showed variations; side effects were all reversibles, and there were no alterations shown by the ophthalmological study after the three month treatment period. No hematological, hepatic or kidney alterations could be found by the laboratory tests. The principal drug effect was its action on the LDL-C. It was well tolerated and no important side effects were seen during the treatment period. It can be concluded that lovastatin is an effective drug in the treatment of primary cholesterolemia type II_a.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Castelli WD, Gordon T, Mac Namara PM: Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 74: 1-12, 1971.
2. Keys A, Avaranis C, Blackburn H et al: Probability of middle-aged men developing heart disease in five years.

- Circulation 45: 815-828, 1972.
3. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62: 707-714, 1977.
 4. Miller JC, Miller NE: Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic disease. *Lancet* 1: 16-19, 1975.
 5. Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In: Stambury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds): *The metabolic basis of inherited disease*. Mc Graw Hill, New York, 1983, pp 672-712.
 6. Grundy SM, Vega GL: Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Research* 26: 1464-1475, 1985.
 7. The Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project research group. *J Chronic Dis* 31: 201-306, 1978.
 8. Consensus Conference: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 253: 2080-2086, 1985.
 9. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y: ML 236 A, ML 236 B, and ML 236 C, new inhibitors of cholesterologenesis by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo)* 29: 1346-1348, 1976.
 10. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K: Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML 236 A and 236 ML B fungal metabolites having hypocholesterolemic activity. *Febs Lett* 72: 323-326, 1976.
 11. Tobert JA, Bell GD, Birtwell J, James I et al: Cholesterol-lowering effect of mevinolin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in healthy volunteers. *J Clin Invest* 69: 913-919, 1982.
 12. Mabuchi H, Haba T, Tatami R, Miyamoto S et al: Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 305: 478-482, 1981.
 13. Yamamoto A, Sudo H, Endo A: Therapeutic effects of ML 236 B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 35: 259-266, 1980.
 14. Fears R, Richards DH, Ferres H: The effect of compactin, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity on cholesterologenesis and serum cholesterol levels in rats and chicks. *Atherosclerosis* 35: 439-449, 1980.
 15. Albers AW, Chen J, Kuron G et al: Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 3957-3961, 1980.
 16. Hoegh JM, Maher MB, Zech LA, et al: Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia. *Am J Card* 57: 933-939, 1986.
 17. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown SM et al: Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 4124-4128, 1983.
 18. The Lovastatin Study Group II: Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in non familial hypercholesterolemia. *JAMA* 256: 2829-2834, 1986.
 19. Wieland H, Seidel D: Colesterol de LDL. *J Lipid Research* 24: 904-906, 1983.
 20. Illinworth DR: Mevinolin plus cholestyramine therapy for severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Int Med* 101: 598-601, 1984.
 21. Grundy SM, Vega GL, Bilheimer DW: Influence of combined therapy with mevinolin and interruption of bile-acid reabsorption on low density lipoprotein in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Inter Med* 103: 339-343, 1985.
 22. East CA, Grundy SM, Bilheimer DW: Preliminary report: treatment of type III hyperlipoproteinemia with mevinolin. *Metabolism* 35: 97-98, 1986.