

PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

# A LEGÚJABB AJÁNLÁSOKAT MEGHATÁROZÓ LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREKKEL VÉGZETT VIZSGÁLATOK

KORÁBBI TANULMÁNYOK IGAZOLTÁK AZ LDL-C CSÖKKENTÉS JELENTŐSÉGÉT A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ MÉRSÉKLÉSE CÉLJÁBÓL. A KOMBINÁCIÓS VIZSGÁLATOK ELEMZÉSEI IGAZOLTÁK A STATIN+FIBRÁT, VALAMINT A STATIN+EZETIMIB KOMBINÁCIÓ ELŐNYÉT A STATIN MONOTERÁPIÁHOZ KÉPEST A REZIDUÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT SZEMPONTJÁBÓL. A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁK KEZELÉSÉBEN ÚJ TÁMADÁSPONTÚ GYÓGYSZERFEJLESZTÉSEK TÖRTÉNTEK, MINT AZ APOB-100 SZINTÉZIS GÁTLÓK, A MIKROSZOMÁLIS TRANSZFERPROTEIN-GÁTLÓK, VALAMINT A PCSK9-GÁTLÓK, AMELYEK HATÉKONY SZEREKNEK BIZONYULTAK MIND MONOTERÁPIÁBAN, MIND STATINNAL TÖRTÉNŐ KOMBINÁCIÓBAN. A KORÁBBI SIKERTELENSÉG ELLENÉRE ÚJABB CETP-GÁTLÓKKAL FOLYNAK VIZSGÁLATOK. AZ ELMÚLT IDŐSZAK EREDMÉNYEI TOVÁBBRA IS HANGSÚLYOZZÁK AZ LDL-C CSÖKKENTÉS JELENTŐSÉGÉT. A LEGÚJABB KOLESZTERINCÖKKENTŐ SZEREK ÚJ ALTERNATÍVÁT JELENTHETNEK A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ CSÖKKENTÉSÉBEN.

**Kulcsszavak:** dyslipidaemia, LDL-C, non-HDL-C, Lp(a), statin, PCSK9-gátlók, CETP-gátlók, apoB-100 szintézis gátlók, mikroszomális triglicerid transzfer protein gátlók

PREVIOUS STUDIES PROVED THE PRIORITY OF LDL-C LOWERING REGARDING THE REDUCTION OF CARDIOVASCULAR RISK. STUDIES INVESTIGATING THE EFFECT OF COMBINATION THERAPIES WITH STATIN+FIBRATE AND STATIN+EZETIMIBE ON RESIDUAL CARDIOVASCULAR RISK PROVED THEIR EFFICACY COMPARED TO STATIN MONOTHERAPY. IN THE RECENT YEARS, NEW DRUGS HAVE BEEN DEVELOPED IN THE THERAPY OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA SUCH AS APOB-100 SYNTHESIS INHIBITORS, MICROSOMAL TRIGLYCERIDE TRANSFER PROTEIN INHIBITORS AND PCSK9-INHIBITORS WHICH HAVE BEEN PROVEN TO BE EFFECTIVE BOTH IN MONOTHERAPY AND COMBINATION THERAPY WITH STATINS. THERE ARE ALSO ONGOING STUDIES WITH NEWER CETP INHIBITORS DESPITE THE FAILURES OF PREVIOUS DRUGS. THE RESULTS OF THE RECENT YEARS FURTHER EMPHASIZE THE IMPORTANCE OF LDL-C LOWERING WHEREAS NEWLY DEVELOPED LIPID-LOWERING DRUGS MAY BE ALTERNATIVES REGARDING THE REDUCTION OF CARDIOVASCULAR RISK.

**Keywords:** dyslipidemia, LDL-C, non-HDL-C, Lp(a), statin, PCSK9 inhibitor, CETP-inhibitors, apoB-100 synthesis inhibitor, microsomal triglyceride transfer protein inhibitor

**H**azánkban a hyperlipoproteinaemiában szenvedő betegek száma mintegy 1,8 millióra tehető, ennek jelentős részét a szekunder hyperlipoproteinaemia adja, amelynek hátterében a népbetegségnek számító obesitas, metabolikus szindróma, diabetes mellitus, hypothyreosis, krónikus

vesebetegség, valamint a gyógyszerek szedése áll. A szekunder hyperlipoproteinaemiában nagyon gyakran észlelünk hypertrigliceridaemiát és alacsony HDL-C-értéket. Az európai legutóbbi ajánlás alapján a hypertrigliceridaemiában szenvedő betegeknél a kívánatos triglicerid célérték

1,7 mmol/l alatti, a non-HDL-C célérték 2,6 mmol/l, a nagyon nagy rizikójú betegeknél az Apo-B célérték 0,7 g/l, míg a nagy rizikójú betegeknél 0,8 g/l (1, 2, 3, 4). A hypertrigliceridaemia alapján a betegeket két nagy csoportra osztják: 2-10 mmol/l trigliceridérték közötti, illetve 10 mmol/l feletti

értékkel rendelkezők csoportjára. Ha a trigliceridérték 2-10 mmol/l, akkor az elsődleges cél a kardiovaszkuláris prevenció, ennek érdekében kívánatos az LDL-C célérték elérése, ami miatt a kezdeti terápia a statinkezelés. Amennyiben a betegek a statinkezelés hatására elérik az LDL-C célértéket, de még magas a triglicerid, akkor a másodlagos cél a non-HDL-C elérése. Ebben az esetben az életmódbeli változtatáson kívül elsődlegesen a fibrát kezelés ajánlott. A 10 mmol/l fölötti triglicerid értékkel rendelkező egyéneknél az elsődleges cél az akut pancreatitis veszélyének elkerülése, ezért az elsődleges cél a triglicerid csökkentése, amennyiben a triglicerid érték 10 mmol/l alá csökken, hasonlóan kell eljárni, mint a 2-10 mmol/l közötti triglicerid értékkel rendelkező egyéneknél. Az életmódbeli változtatásban a lényeges különbség az, hogy a napi összkalória zsírtartalmát jelentős mértékben redukálni kell (5) (1. ábra).

### A KOLESZTERIN ÉSZTER TRANSZFER PROTEIN GÁTLÓK (CETP-GÁTLÓK)

A dyslipidaemiás betegeknél gyakran megfigyelhető az alacsony HDL-C-szint. Korábbi tanulmányok igazolták a HDL-C és kardiovaszkuláris események közötti inverz kapcsolatot (6). Ezért a HDL-C emelése egy jó terápiás alternatívának tűnhet ezen betegek esetében. A HDL-C emelése céljából fejlesztették ki a CETP-gátlókat. A CETP fehérjék aterogén dyslipidaemiában a HDL-ből a koleszterinészter a trigliceridben gazdag lipoproteinekre juttatják át, a trigliceridben gazdag lipoproteinekből pedig trigliceridet juttatnak a HDL-re, ezáltal a HDL triglicerid tartalma nő, koleszterinészter tartalma csökken, így a lipázok hatására bekövetkező delipidáció (triglicerid lebontás) után kisebb, denzebb lesz, könnyebben metabolizálódik. A CETP-gátlók ezen folyamat megakadályozásával növelhetik a HDL-C-szintet. Az első reprezentánsa ennek a gyógyszercsoportnak a torcetrapib, amellyel az ILLUMINATE-vizsgálatban – annak ellenére, hogy jelentős, 72%-os HDL-emelkedést észleltek – azt tapasztalták, hogy a kardiovaszkuláris eseményekkel összefüggő halálozás és hospitalizáció nőtt (7). Az ILLUSTRATE-

1. ÁBRA: A HYPERTRIGLYCERIDAEMIA KEZELÉSE

	Tg 2-10 MMOL/L	Tg >10 MMOL/L
<b>KEZELÉS CÉLJA</b>	KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉG MEGELŐZÉSE	AKUT PANCREATITIS MEGELŐZÉSE
<b>ELSŐDLEGES CÉL</b>	LDL-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE	A TRIGLICERID CSÖKKENTÉS
<b>MÁSODLAGOS PRIORITÁS</b>	NON-HDL VAGY APOB-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE A MÁSODLAGOS FAKTOROK ELEMZÉSE ÉS KEZELÉSE	AZ LDL- ÉS NON-HDL-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE AZ AKUT PANCREATITIS RIZIKÓ CSÖKKENTÉSE UTÁN
<b>KEZELÉS</b>	<b>ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ TESTSÚLYCSÖKKENTÉS</li> <li>→ SZÉNHYDRÁT-, CUKORBEVITEL CSÖKKENTÉSE</li> <li>→ A TRANSZ- ÉS TELÍTETT ZSÍROK EGYEZERESEN TELÍTETT ZSÍROKRA VALÓ CSERÉLÉSE ÉS AZ OMEGA-3 ZSÍRSAV NÖVELESE</li> <li>→ ALKOHOLBEVITEL CSÖKKENTÉSE</li> <li>→ FIZIKAI AKTIVITÁS NÖVELESE</li> </ul>	<b>AZ AKUT PANCREATITIS KEZELÉSE ÉLETMÓDBELI VÁLTOZTATÁS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ SZIGORÚ ZSÍRBEVITEL CSÖKKENTÉS AZ ÖSSZKALÓRIA &lt;20%-A</li> <li>→ TESTSÚLYCSÖKKENTÉS</li> <li>→ SZÉNHYDRÁT-, CUKORBEVITEL CSÖKKENTÉSE</li> <li>→ A TRANSZ- ÉS TELÍTETT ZSÍROK EGYEZERESEN TELÍTETT ZSÍROKRA VALÓ CSERÉLÉSE ÉS AZ OMEGA-3 ZSÍRSAV NÖVELESE</li> <li>→ ALKOHOLBEVITEL CSÖKKENTÉSE</li> <li>→ FIZIKAI AKTIVITÁS NÖVELESE</li> </ul>
	<b>GYÓGYSZEREK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ STATIN LDL-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉRE</li> <li>→ A NON-HDL-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉRE STATIN MELLÉ FIBRÁT, ACIDUM NICOTINICUM VAGY OMEGA-3 ZSÍRSAV</li> </ul>	<b>GYÓGYSZEREK:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ MEGFONTOLANDÓ FIBRÁT, ACIDUM NICOTINICUM, OMEGA-3 ZSÍRSAV</li> </ul>

vizsgálatban IVUS módszerrel vizsgálva az atheroma méretében nem találtak szignifikáns változást (8). A torcetrapib kedvezőtlen hatásának hátterében az állt, hogy növelte az aldosteronszintet és a vérnyomást (7). Az újabb CETP-gátló dalcetrapib esetében kiküszöbölték ezt a nemkívánt mellékhatást, a DAL-OUTCOMES-tanulmányban mintegy 16 000, korábban akut koronária szindrómában szenvedő betegnél azt tapasztalták, hogy annak ellenére, hogy a dalcetrapib 40%-kal növelte a HDL-C-szintet, nem változtatta meg az összesített kardiovaszkuláris kimenetelt a placebohoz képest. A DAL-PLAQUE- és DAL-VESSEL-tanulmányokban MRI-vel vizsgálva az atheroma volument, nem észleltek változást a dalcetrapib hatására és nem változott az endothel-diszfunkciót jellemző CRP, selectin, adhéziós molekulák szintje sem (9, 10, 11, 12).

Egy újabb készítménnyel az anacetrapibbal a DEFINE-vizsgálatban 1623 magas rizikójú statint szedő betegnél nézték a kardiovaszkuláris halálozást és eseményt az angina miatti hospitalizációt. Az anacetrapib 40%-os LDL csökkenést és 38%-os HDL-C emelkedést váltott ki, a kardiovaszkuláris végpontok nem javultak, de nem is romlottak (13, 14). A REVEAL-vizsgálatban 30 000 magas kardiovaszkuláris rizikójú beteget öt évig kezelnek anacetrapibbal, és nézik azt, hogy hogyan változik a kardiovaszkuláris halálozás és esemény (15). Egy másik CETP-gátlóval, az evacetrapibbal az ACCELERATE-vizsgálatban 11 000 nagy kardiovaszkuláris rizikójú beteget kezelnek evacetrapibbal és szintén a kardiovaszkuláris halálozást, eseményt és koronáriabetegség miatti hospitalizációt vizsgálják (16). Ezen folyamatban lévő vizsgálatok eredményei segíthetnek

annak megítélésében, hogy a HDL-C emelő CETP-gátlók milyen jelentőséggel bírhatnak a jövőben a kardiovaszkuláris események megelőzése céljából.

## A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA ÉS KEZELÉSE

A primer hypercholesterinaemiák egyik gyakori formáját a familiáris hypercholesterinaemiák adják. Ismerve a familiáris hypercholesterinaemia előfordulási gyakoriságát Magyarországon, kb. 20 000 egyén szenved ebben a betegségben. Ez az egyik leggyakoribb autoszóm, domináns öröklődésű megbetegedés. A familiáris hypercholesterinaemiás betegek több mint kétharmadánál az LDL-receptor mutációja figyelhető meg, 4-5%-nál ApoB-100 mutáció és 1%-nál PCSK9 mutáció (17, 18). Ezen betegek kiindulási koleszterinszintje nagyon magas és ez már kisgyermekkorban jelen van, ezért az érfalnak folyamatos, tartós károsodását okozza, amely korai érelmeszesedést és korai kardiovaszkuláris eseményt eredményez. A világon mintegy 15 millióra teszik az FH-s betegek számát és ezek közül csak 10%-ukat diagnosztizálták, és csak 5%-ukat kezelik megfelelően (19, 20, 21, 22). Hazánkban még ennél is rosszabb a helyzet. Ezen betegek jelentős része nem éri el az LDL-C célértéket a hagyományos lipidcsökkentő kezelés mellett. Ezért olyan új gyógyszereket igyekeztek kifejleszteni, amelyek még hatékonyabb koleszterincsökkentő hatást fejtenek ki.

## APOB-100 SZINTÉZIS GÁTLÓK

Az endogén lipidszintézis egyik kulcslépése az ApoB szintézise és szekréciója. A mipomersen, mint antiszensz oligonukleotid, az ApoB-100 szintézisét gátolja a májban az apoB100 mRNS-éhez kötődve, ezáltal jelentősen csökken az endogén lipidszintézis (23). Tizenhárom hetes, fázis 2-es vizsgálatban azt találták, hogy 200 mg mipomersen monoterápia mellett 46%-kal csökkent az ApoB, 45%-kal az LDL-C, 44%-kal a non-HDL-C, 34%-kal az összkoleszterin, 46%-kal a triglicerid és 42%-kal az Lp(a)-szint (24). Hetero-

zigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknek is 37%-os ApoB és LDL-C csökkenést, 35%-os non-HDL-C csökkenést, 38%-os triglicerid és 29%-os Lp(a) csökkenést észleltek (24). A homozigóta FH-s betegeknek 47%-os ApoB és non-HDL, 49%-os LDL-C, 34%-os triglicerid és 50%-os Lp(a) csökkenést észleltek hetente adott szubkután injekció formájában 200 mg/hét, illetve 300 mg/hét mipomersen használva (23).

Más tanulmányban azt találták, hogy ez az LDL-C, ApoB és Lp(a) csökkentő hatás tartósan 53 héten keresztül megmarad (25). Ennek a készítménynek a másik előnye az, hogy nem a CYP450-en metabolizálódik és nem gátolja a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és a CYP3A4-et. A leggyakoribb mellékhatása az injekció helyén 24 órán belül jelentkező lokális erythaema. Influenzaszerű tünetek 30-50%-ban jelentkeznek, és néhány betegnél észleltek zsírmáját is (26).

## MIKROSZOMÁLIS TRANSZFER PROTEIN GÁTLÓK

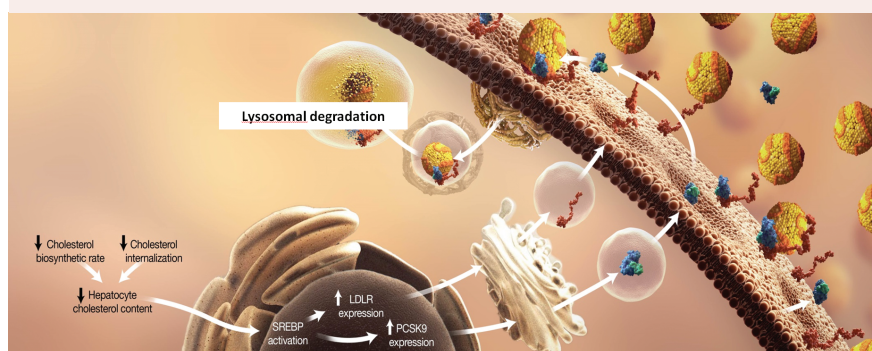
Az ApoB-100 és triglicerid kapcsolódását a májban a mikroszomális transzfer protein (MTP) segíti elő. Amennyiben nem jön létre ez a kapcsolat, akkor az ApoB lebomlik, nem képződik VLDL, és jelentős mértékben csökken a koleszterin- és triglicerid-szint. Az MTP-gátlók ilyen mechanizmussal képesek az endogén lipidszintézist csökkenteni. Reprezentánsai a lomitapid, dirlotapid, mitratapid (27). Közepes és nagy rizikójú hypercholesterinaemiás betegeknek alkalmazva 2. fázisú kontrollált tanulmányban a lomitapid monoterápia az LDL-C-szin-

tet 30%-kal, az ApoB-szintet 24%-kal csökkentette. Ezetimib hozzáadásával az LDL-C-szint 46%-kal csökkent (28). Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknek multicentrikus, fázis 2-es nyitott tanulmányban – 26 héten át tartó kezelés során – a lomitapid 50%-os LDL-C csökkenést eredményezett, és ez az LDL-C csökkenés tartós maradt a további 52 hetes lomitapid kezelés során is. Egy másik, 78 hetes, fázis 3 vizsgálatban a betegek 46%-a megszakította az LDL aferezis kezelést, mivel stabil maradt az LDL csökkenés a lomitapid kezelés mellett (28, 29).

## PCSK9-GÁTLÓK

A 9-es típusú proprotein konvertáz szubtilizin/kexin (PCSK9) fehérje fontos szerepet játszik az LDL-receptor metabolizmusának szabályozásában. Ez a fehérje az intracelláris koleszterin csökkenés hatására képződik a sejtekben az LDL-receptorral együtt. Amennyiben kötődik az LDL-receptorhoz, gátolja annak sejt felszínre történő visszajutását, recirkulációját és így az LDL-receptor lebontásra kerül, ezáltal a sejtek felszínén jelentős mértékben csökken a szintje, csökken a sejtek LDL felvétele, ami következményes koleszterinemelkedéssel jár (2. ábra). A PCSK9 csökkent működésével járó mutáció alacsony koleszterinszintet és csökkent kardiovaszkuláris kockázatot jelent, míg a fokozott működéssel járó mutáció magas koleszterinszintet és fokozott kardiovaszkuláris kockázatot jelent (30). Ezen ismeretek birtokában fejlesztették ki azt az új gyógyszer csoportot, ami gátolja a PCSK9-et. A PCSK9 gátlása monoklonális antitestekkel, anti-

2. ÁBRA: A MÁJSEJT LDL-RECEPTORAINAK SZABÁLYOZÁSA



1. Goldstein et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 431–8;

2. Dubuc et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1454–9.

sense oligonukleotidokkal, valamint kis molekulájú gátlókkal, illetve kis interferáló RNS-ek (siRNS) alkalmazásával lehetséges.

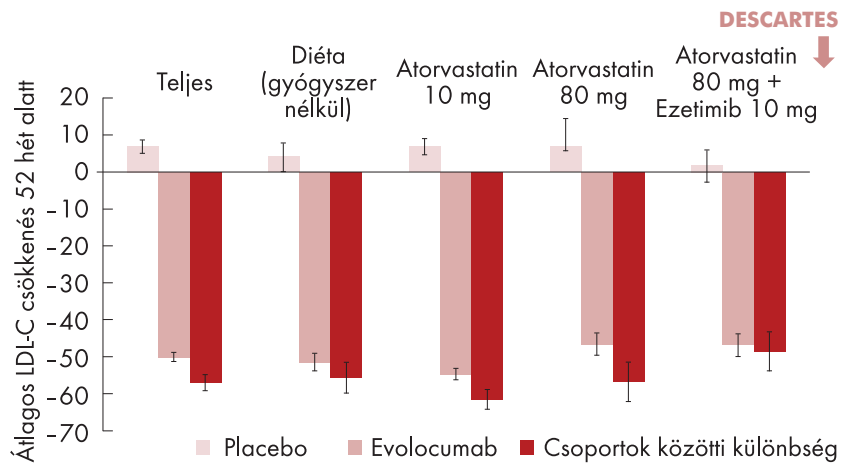
### EVOLOCUMABBAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK

Ezek közül az evolocumabbal – ami monoclonális antitest – számos fázis 2 és fázis 3 vizsgálatot végeztek, amelyekbe összesen 28 000 egyént vontak be. Ezen vizsgálatokban kéthetente 140 mg, vagy havonta 420 mg dózisban alkalmazták az evolocumabot és vizsgálták azt, hogy hogyan változik az LDL-C és az egyéb lipidparaméterek szintje, valamint, hogy mennyire biztonságos a gyógyszer alkalmazása. Az evolocumabbal végzett vizsgálatok azt igazolták, hogy 51%-os LDL-cholesterin csökkenést hozott létre, ez a hatás tartósan, még az 52. héten is megmaradt (31). Az előző lipidcsökkentő kezeléstől függetlenül 63-75%-os LDL-C csökkenést észleltek függetlenül attól, hogy kéthetente 140 mg, vagy havonta 420 mg-os dózisban alkalmazták a készítményt (32). Ez a háttérterápiától független 57%-os LDL-C csökkentő hatás tartósan megmaradt. Az LDL-cholesterin kívül 42%-os ApoB 28%-os Lp(a), 9%-os triglicerid csökkentő hatást észleltek 420 mg evolocumab alkalmazása mellett, és 6%-os HDL-C és 2%-os ApoA1 emelkedés mellett (33) (3. ábra). Az evolocumabbal végzett vizsgálatok eredményeit összefoglalva megállapítható, hogy szignifikáns 56-75%-os egyenes LDL-C-szint csökkentő hatást fejtett ki a placebohoz képest a különböző kardiovaszkuláris rizikójú betegekben függetlenül a háttérterápiától. Az ezetimibnél 37-39%-kal nagyobb mértékben csökkentette az LDL-C-szintet. A kéthetente 140 mg és a havonta 420 mg alkalmazása klinikailag ekvivalensnek tekinthető, és a kezelés mellett a betegek többsége eléri a célértéket, és kedvező hatást fejtettek ki az Lp(a)-szintre is. A gyógyszer jól tolerálható, mellékhatása a placebohoz hasonló volt (33).

### ALIROCUMABBAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK

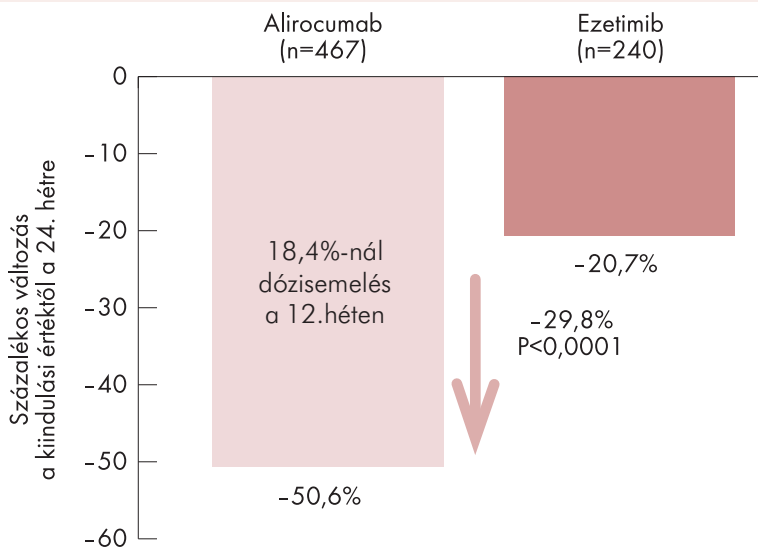
Egy másik PCSK9-gátlóval, ami szintén monoclonális antitest, az alirocumab-

3. ÁBRA: SZIGNIFIKÁNS, HÁTTÉR TERÁPIÁTÓL FÜGGETLEN LCL-C CSÖKKENÉS



57% LDL-C csökkenés vs. placebo különböző CV-kockázatú betegek esetén  
Az LDL-C csökkenés független az alapterápiától

4. ÁBRA: ALIROCUMAB SZIGNIFIKÁNSAN CSÖKKENTETTE AZ LDL-KOLESZTERINSZINTET A KIINDULÁSI ÉRTÉKHEZ KÉPEST A 24. HÉTRE AZ EZETIMIBBEL SZEMBEN



51% LDL-csökkenés a 24. hétre (30%-os csökkenés az ezetimibhez képest).  
77% elérte az 1,8 mmol/l-es célértéket a 24. hétre.  
80%-nak nem kellett emelni az alirocumab dózísát.  
A mellékhatás az ezetimibhez hasonló nagyságrendben fordult elő.

bal végzett vizsgálatokban familiáris hypercholesterinaemiás betegeknek, magas rizikójú csoportban statin-intoleráns betegekben és statin háttérterápiában részesülő, de az LDL-C célértéket el nem érő betegeknek végzett fázis 3 vizsgálatok, amelyek mintegy 23 500 beteget foglaltak magukba, szintén megerősítették a PCSK9-gátlók kedvező hatását. Az ODYSSEY COMBO II-tanulmányban magas kardiovaszkuláris rizikójú, maximálisan tolerált statindózissal kezelt betegeket vontak be. A pozitív kardiovaszkuláris anamnézissel rendelkező betegeknek 1,8 mmol/l feletti LDL-C, míg a negatív kardiovaszkuláris anamnézissel rendel-

kező betegeknek a 2,6 mmol/l feletti LDL-C volt a bevonási kritérium. 75 mg és 150 mg alirocumabot alkalmaztak ezetimib-placebóval adva, illetve a másik csoportban 10 mg ezetimibet alkalmaztak alirocumab-placebóval. Azt tapasztalták, hogy alirocumabbal a kiindulási értékhez képest mintegy 51%-kal csökkent az LDL-cholesterin szintje, 30%-kal nagyobb mértékben, mint az ezetimib által létrehozott LDL-C csökkenés (4. ábra). A betegek 77%-a elérte az 1,8 mmol/l-es célértéket a 24. hétre, és a betegek 80%-ának nem kellett emelni az alirocumab dózísát. A mellékhatás az ezetimibhez hasonló nagyságrendű volt (34). Az FH-s bete-

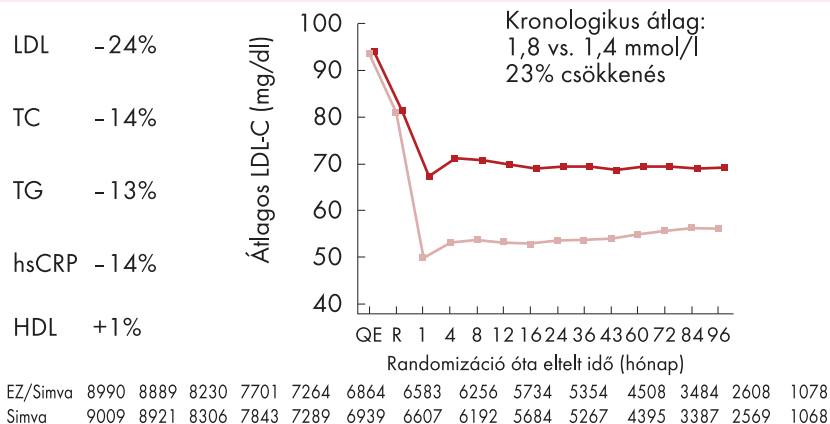


geken végzett vizsgálatban azt találták, hogy az alirocumabbal kezelt betegek a 4. hétre elérték az 1,8 mmol/l-es LDL-koleszterinszintet és ez tartósan az 52. héten is megmaradt (35).

Az ODYSSEY LONG TERM-tanulmányban heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás, vagy magas kardiovaszkuláris rizikójú betegeket vizsgáltak, akik maximálisan tolerálható dózisu statinkezelésben, vagy egyéb lipidcsökkentő kezelésben részesültek és az LDL-koleszterinszintjük 1,8 mmol/l-nél nagyobb volt. A betegek egyik csoportja 150 mg alirocumabot kapott, a másik csoportja placebo-t. A betegek 86%-a fejezte be a vizsgálatot az 52. hétre mindkét kezelt csoportban, 26,1%-a az alirocumab, 25,6%-a a placebo-csoportban a 78. hétre. Az átlagos kezelési idő 65 hét volt mindkét csoportban. Az alirocumab szignifikánsan 61%-kal csökkentette az LDL-C-koleszterinszintjét, a kiindulási értékhez képest, a placebo-csoporttal szemben. A betegek 81%-a elérte a 2,6 mmol/l-es célértéket, és 79%-a az 1,8 mmol/l-es célértéket az alirocumab csoportban, amíg a placebo-csoportban 9%, illetve 8% érte el a fent megadott célértékeket (35).

Az ODYSSEY LONG TERM-vizsgálat 24. heti interim analízisét elvégezve azt találták, hogy a kardiovaszkuláris események 54%-kal szignifikánsan csökkentek (35). A két PCSK9-gátlóval végzett egymástól független vizsgálá-

5. ÁBRA: LIPIDFRAKCIÓK VÁLTOZÁSA 7 ÉVES KEZELÉS SORÁN AZ IMPROVE IT-VIZSGÁLATBAN



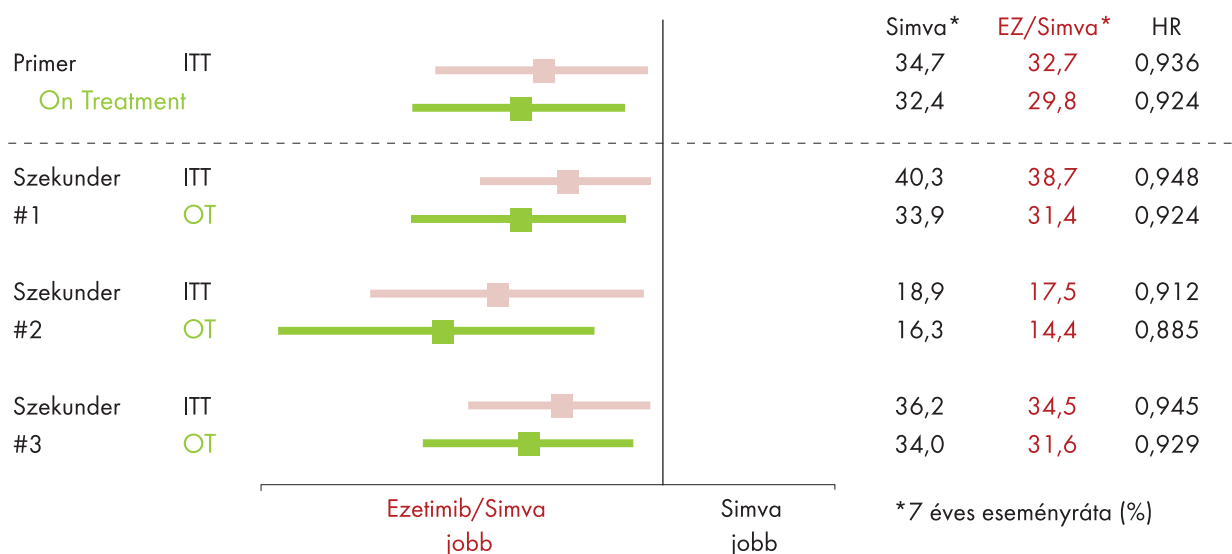
tok eredményei egybehangzóan azt bizonyítják, hogy ez az új gyógyszer-csoport egy új, reális alternatívát jelenthet mindazon nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek számára, akik a maximálisan tolerált lipidcsökkentő kezeléssel sem érték el az LDL-C célértéket. Ezek a szerek az eddigi vizsgálatok alapján a statinokhoz hasonlóan új mérföldkövet jelenthetnek a lipidcsökkentő kezelésben.

## EZETIMIB ÉS NAGY DÓZISÚ STATINKEZELÉS

Az elmúlt időszakban állandó vita tárgya az, hogy a statin más gyógyszerekkel történő kombinációja mennyire hatékony a kardiovaszkuláris prevencióban. A 2002-ben bevezetésre került ezetimib a statinoktól eltérő hatás-

mechanizmussal 18-21%-os LDL-C csökkentő hatást képes kifejteni. A korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy a statin+ezetimib kombináció mellett a betegek jóval nagyobb százaléka éri el az LDL-C célértéket és nagyobb mértékű az LDL-C csökkenés (36). Eddig nem volt arra egyértelmű bizonyíték, hogy a statin ezetimib együttes alkalmazása hosszú távon milyen hatást gyakorol a kardiovaszkuláris kimenetelre. Az IMPROVE-IT-tanulmányban mintegy 18 000 akut koronária szindróma utáni stabilizált beteg vizsgálatával arra voltak kíváncsiak, hogy a simvastatin monoterápiához képest előnyösebb-e a simvastatin+ezetimib kombináció a kardiovaszkuláris végpontokra (37). Az átlagos követési idő hat év volt. Egyéves kezelés után azt tapasztalták, hogy az LDL-koleszterin

6. ÁBRA: IMPROVE-IT: PRIMER ÉS SZEKUNDER VÉGPONTOK



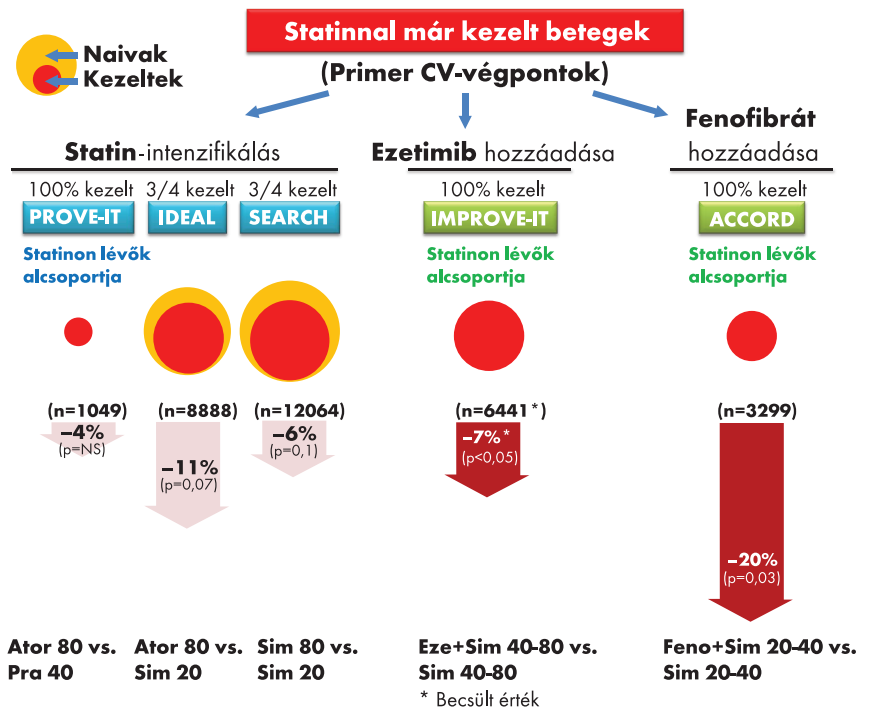
1 = Összhalálozás, major koronáriaesemény, vagy agyvérzés

2 = ISzB-halálozás, nem halálos AMI, vagy sürgős CABG vagy PCI (≥30 nap) a randomizáció után

3 = CV-halálozás, nem halálos AMI, dokumentált rehospitalizáció, összes revaszkularizáció (≥30 nap) a randomizáció után, vagy nem halálos agyvérzés

24%-kal, az összkoleszterin 14%-kal, a triglicerid 13%-kal, a hsCRP 14%-kal csökkent az ezetimib kombinációs csoportban a statin monoterápiához képest (5. ábra). A teljes kezelési időtartamra az LDL 23%-kal csökkent. A primer végpont (kardiovaszkuláris halálozás, major koronáriaesemény vagy stroke) szignifikánsan, 6,4%-kal csökkent (6. ábra). A gyógyszeresedés alatt bekövetkező eseményekre korlátozott („on treatment”) elemzések eredménye még kedvezőbb volt. Az össz-, CV vagy ISzB halálozás, a nem halálos AMI, a sürgős CABG vagy PTCA a dokumentált rehospitalizáció és/vagy összes revaszkularizáció különféle kombinációiból adódó szekunder összetett végpontok tekintetében is hasonló eredményeket figyeltek meg. Az IMPROVE-IT-vizsgálat megerősítette azt, hogy nemcsak a statin alapú LDL-C csökkentés jár kardiovaszkuláris eseménycsökkenéssel. Ez a vizsgálat is alátámasztotta azt a korábbi megfigyelést, hogy minél alacsonyabb az LDL-C-szint, annál nagyobb mértékű a kardiovaszkuláris rizikócsökkenés. A vizsgálatban igazolták azt is, hogy a tartós, átlagosan hat évig történő ezetimib alkalmazás biztonságos, és ezen eredmények alapján az AHA-n a tanulmányt prezentálók felvetették azt, hogy a jövőbeni ajánlásokban is figyelembe kell venni ezen adatokat a terápia alternatíváiban (38 és 7. ábra). Mivel a lipideltéréssel rendelkező, fokozott CV-kockázatú betegek döntő többsége első lipidterápiaként eleve statint kap, a klinikai gyakorlat szempontjából egyik legrelevánsabb kérdés az, hogy a kis/közepes dózisú statinkezelés ellenére fennmaradó lipideltérések – és az ezzel összefüggő reziduális kardiovaszkuláris kockázat – kontrollja céljából mi a legmegfelelőbb terápiás továbblépés. 2014-ben jelent meg Ráber és munkatársai vizsgálata, amelyben a definitív koszorúérbetegeket vizsgálták IVUS módszerrel és radiofrekvenciás ultrahanggal. Nézték a plakkok volumenét és összetételét (stabilitását) az IBIS-4-vizsgálatban (39). 40 mg rosuvasztatint alkalmaztak – 13 hónapon keresztül – infarktusz utáni betegeknél, és az infarktussal nem összefüggő koszorúerek vizsgálata során azt tapasztalták, hogy a plakk mérete szignifikánsan csökkent a korábban statinkezelésben nem részesült (naiv) csoportban,

7. ÁBRA: A STATINNAL KORÁBBAN ELŐKEZELT BETEGEK KARDIOVASZKULÁRIS VÉGPONTJAI A KÜLÖNBÖZŐ TANULMÁNYOKBAN



**PROVE-IT**=Cannon CP, et al. N Engl J Med 2004; 350: 1495–504.; **IDEAL**=Pedersen TR, et al. JAMA 2005; 294: 2437–45.; **SEARCH**=SEARCH Collaborative Group Lancet 2010; 376: 1658–69.; **ACCORD**=FDA Advisory Committee Meeting, 19 May 2011. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm255549.htm>; **IMPROVE-IT**=Cannon CP; AHA Scientific Sessions 2014. [http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS14-Late-Breaking-Clinical-Trials\\_UCM\\_468855\\_Article.jsp#improve-it](http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS14-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_468855_Article.jsp#improve-it)

míg a statinkezelésben részesülteknél nem változott szignifikánsan. Ezek az adatok felvetették annak lehetőségét, hogy a korábbi statinkezelésben részesült betegek a statindózis emelésére, vagy új statin alkalmazására másként reagálnak, mint a statin naiv betegek. A PROVE-IT statinnal előkezelt alcsoportjában az összes beteg, míg az IDEAL- és SEARCH-tanulmányban a betegek 3/4 része a bevonás előtt statinkezelésben részesült. Ezen tanulmányok primer végpontjaiban 4%-os (p=NS), 11%-os (p=0,07), illetve 6%-os (p=0,1) kardiovaszkuláris eseménycsökkenést észleltek a statinkezelés intenzifikálásával (PROVE-IT és IDEAL: 80 mg atorvasztatin, SEARCH: 80 mg simvasztatin), amelyek nem voltak szignifikánsak a kis/közepes dózisú statinkezelés (PROVE-IT: 40 mg pravasztatin, IDEAL és SEARCH: 20 mg simvasztatin) folytatásához képest (40, 41, 42). Az IMPROVE-IT-tanulmányban a korábban lipidcsökkentő (feltehetőleg döntően statin) kezelésben részesült betegek alcsoportjában az ezetimib hozzáadása szignifikáns, mintegy 7%-os (p<0,05) kardiovaszkuláris eseménycsökkenést ered-

ményezett a primer végponton a statin monoterápiához képest. Az ACCORD-vizsgálatban a korábban statinkezelésben részesült betegek alcsoportjában a fenofibrát hozzáadása szignifikáns, 20%-os (p=0,03) kardiovaszkuláris eseménycsökkenést eredményezett a statin monoterápiához képest (43 és 7. ábra).

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a leghatékonyabb kardiovaszkuláris prevenciót a legnagyobb mértékű LDL-C csökkenéssel lehet elérni. Minél nagyobb dózisban alkalmazzuk a statinokat, annál nagyobb mértékű az LDL-C csökkenés, de ez csak statin-naiv betegeknél eredményez egyértelműen nagyobb CV-kockázatsökkenést is. A statindózis növelése fokozza a nemkívánt mellékhatásokat: myopathia, myositis, rhabdomyolysis, új diabetes megjelenése, proteinuria. Ezért a más hatámechanizmussal, a különböző aterogén lipoprotein-frakciók (elsősorban az LDL) nagyobb mértékű csökkentését kiváltó gyógyszerekkel való kombinálás a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából előnyös lehet azoknál a betegeknél, akik már

statinkezelésen vannak. Minden olyan esetben, amikor elértük az LDL-C célértéket, de a trigliceridérték 1,7 mmol/l fölött van, az aterogén lipidfrakciók (VLDL, IDL, remnantok) csökkentése céljából ajánlatos a fenofibrát alkalmazása.

Ezt támasztja alá a DAIS-vizsgálat elemzése, amely szerint a cukorbeteg koronáriszstenózisának mértékét az aterogén lipidprofil (LDL-részecskeméret és TG-szint) determinálta; ennek a fenofibráttal történő kedvező befolyásolása korrelált a plakkprogresszió gátlásával (44). Emellett szólnak egyéb kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatok metaanalízisei is, amelyek szerint a hypertriglyceridaemiás (alacsony HDL-C-szinttel vagy anélkül) betegeknek lényegesen nagyobb a fibrátok kardioprotektív hatása, mint a normális TG- és HDL-C-szinttel rendelkező betegeknek. Ez egyformán érvényes az önmagában adott fibrátokra (45, 46), illetve a statin-alapkezelés mellé adott fenofibrátra (47). Ennek alapján a 8. ábrán látható algoritmus megfontolandó, ami figyelembe venne azt is, hogy a kezelés előtt egy beteg korábban statint kapott-e, vagy statin-naív volt (8. ábra).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A fenti tanulmányok alapján továbbra is szükséges lehet az LDL-C célérték megtartása és a statin monoterápia hangsúlyozása mellett a statin+ezetimib kombináció, a magas trigliceridértékekkel rendelkező betegeknek pedig a statin+fenofibrát kombináció a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzésére. Amennyiben ezen kombinációk-

8. ÁBRA: AJÁNLÁS A NAGY ÉS IGEN NAGY CV-KOCKÁZATÚ BETEGEK LIPIDTERÁPIÁJÁRA

STATIN-ANAMNÉZIS	CÉLÉRTÉK FELETTI LIPIDPARAMÉTER	AJÁNLOTT LIPIDTERÁPIA	CV-KOCKÁZAT-CSÖKKENÉSRE UTALÓ VIZSGÁLATOK
<b>Naív</b> (STATINNAL SOSEM KEZELT)	LDL-CH	KÖZEPES/NAGY INTENZITÁSÚ STATIN ELKEZDÉSE	STATIN-VIZSGÁLATOK (1)
	NON-HDL-CH (TG)	KÖZEPES/NAGY INTENZITÁSÚ STATIN ELKEZDÉSE	STATIN-VIZSGÁLATOK (1)
<b>Kis/közepes</b> INTENZITÁSÚ STATINNAL KEZELT	LDL-CH	VÁLTÁS NAGY INTENZITÁSÚ STATINRA	- *
		VAGY EZETIMIB HOZZÁADÁSA	IMPROVE-IT (2)
	NON-HDL-CH (TG)	VÁLTÁS NAGY INTENZITÁSÚ STATINRA	- *
		VAGY FIBRÁT HOZZÁADÁSA	ACCORD (3)
<b>NAGY INTENZITÁSÚ</b> STATINNAL KEZELT	LDL-CH	EZETIMIB HOZZÁADÁSA	-
	NON-HDL-CH (TG)	FIBRÁT HOZZÁADÁSA ( $\omega$ -3 ZSÍRSAV HOZZÁADÁSA)	-

\* A többségében kis/közepes intenzitású statinon lévő betegekből nyert adatok konzekvensen arra utalnak, hogy az intenzív statinkezelésre történő felitrálásnak nincs további szignifikáns CV protektív hatása a kis/közepes intenzitású statinkezelés folytatásához képest (4–6)

1. CTT Collaboration. Lancet. 2010; 376: 1670–1681.
2. Cannon CP. IMPROVE-IT Trial. AHA Scientific Sessions 2014.
3. FDA Advisory Committee Meeting, Fenofibrát. 19 May 2011.
4. Cannon CP, et al. NEJM 2004; 350: 1495–504.
5. Pedersen TR, et al. JAMA 2005; 294: 2437–45.
6. SEARCH Collaborative Group. Lancet 2010; 376: 1658–69.

kal sem érik el a betegek a célértéket, a PCSK9-gátlók a jövőben ígéretes alternatívának tűnnek, amelyek kedvező hatást gyakorolnak az Lp(a)-szintekre is az eddigi tanulmányok alapján.

## IRODALOM

1. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011; 32: 1345–1361.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011; 217 (Suppl 1): S1–44.
3. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2013; 29: 151–167.
4. Barter P. International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. Clin Investig Arterioscler 2014; 26: 21–22.
5. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 655–666.
6. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med 2007; 357: 1301–1310.
7. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007; 357: 2109–2122.
8. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2007; 356: 1304–1316.
9. Stein EA, Roth EM, Rhyne JM, et al. Safety and tolerability of dalcetrapib (RO4607381/JTT-705): results from a 48-week trial. Eur Heart J 2010; 31: 480–488.
10. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012; 367: 2089–2099.
11. Fayad ZA, Mani V, Woodward M, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. Lancet 2011; 378: 1547–1559.
12. Luscher TF, Taddei S, Kaski JC, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial.

- Eur Heart J 2012; 33: 857–865.
13. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406–2415.
  14. Gotto AM Jr, Cannon CP, Li XS, et al. Evaluation of lipids, drug concentration, and safety parameters following cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2014; 113: 76–83.
  15. Krauss RM, Wojnooski K, Orr J, et al. Changes in lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy individuals treated with the CETP inhibitor anacetrapib. *J Lipid Res* 2012; 53: 540–547.
  16. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 306: 2099–2109.
  17. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225.
  18. Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, et al. Family tracing to identify patients with familial hypercholesterolaemia: the second audit of the Department of Health Familial Hypercholesterolaemia Cascade Testing Project. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 24–32.
  19. Marks D, Thorogood M, Neil HA, et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1.
  20. Rabes JP, Varret M, Saint-Jore B, et al. Familial ligand-defective apolipoprotein B-100: simultaneous detection of the ARG3500-->GLN and ARG3531-->CYS mutations in a French population. *Hum Mutat* 1997; 10: 160–163.
  21. Neil HA, Hammond T, Huxley R, et al. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ* 2000; 321: 148.
  22. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209: 189–194.
  23. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, et al. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012; 33: 1451–1458.
  24. Visser ME, Akdim F, Tribble DL, et al. Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2010; 51: 1057–1062.
  25. Santos RD, Duell PB, East C, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2013.
  26. Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1611–1618.
  27. Hussain MM, Rava P, Walsh M, et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 14.
  28. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 497–505.
  29. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 148–156.
  30. Lopez D. PCSK9: an enigmatic protease. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781: 184–191.
  31. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541–2548.
  32. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870–1882.
  33. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1809–1819.
  34. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014; 176: 55–61.
  35. Robinson JG. Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Alirocumab versus Placebo in 2,341 High Cardiovascular Risk Patients: ODYSSEY LONG TERM. *AHA Scientific Sessions 2014*. [http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS14-Clinical-Science-Special-Reports\\_UCM\\_468860\\_Article.jsp#long-term](http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS14-Clinical-Science-Special-Reports_UCM_468860_Article.jsp#long-term)
  36. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2009–2026.
  37. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826–832.
  38. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168: 205–212.
  39. Rober L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2014.
  40. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
  41. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
  42. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–1669.
  43. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
  44. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003; 107: 1733–1737.
  45. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 267–272.
  46. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217: 492–498.
  47. Elam MB, et al. for the ACCORD Study Group. Hypertriglyceridaemia and low HDL-C predicts fenofibrate response in the ACCORD Lipid trial. *Circulation* 2010; 122 (21 Suppl.): A19724.