

Korszerű lipidcsökkentő kezelés

Paragh György dr.¹ ■ Karádi István dr.²

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Számos bizonyíték támasztja alá „az alacsonyabb jobb” elv létjogosultságát az LDL-koleszterin-szint redukciójával elért cardiovascularis morbiditás- és mortalitáscsökkentésben. Annak ellenére, hogy a statinokkal csökkenthető a cardiovascularis események száma és halálózása, jelentős maradék kockázattal számolhatunk, különösen a súlyos veszélyű lipídanyagcsere-zavarokban, például a familiáris hypercholesterinaemiában. Néhány új módszerrel, köztük a koleszterin felszívódását gátló ezetimib és a nemrég bevezetett proproteinkonvertáz szubtilizin/kexin-9 elleni monoklonális antitestek hozzáadásával a korábbinál alacsonyabb LDL-szintek is elérhetők. Ráadásul ezek az új LDL-csökkentő szerek olyan betegeknek is alkalmazhatók, akik nem tolerálják a statinkezelést. A szerzők összefoglalják az új szerek hatékonyságát és klinikai indikációit, valamint áttekintik az idevonatkozó nemzetközi ajánlásokat is. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(31), 1219–1223.

Kulcsszavak: LDL, familiáris hypercholesterinaemia, statin, ezetimib, proproteinkonvertáz szubtilizin/kexin-9

Up to date lipid lowering treatment

Considerable evidence suggests that “the lower the better” is a reasonable approach for reducing cardiovascular risk by lowering LDL cholesterol levels. Despite the reduction in cardiovascular events and mortality achieved by statin therapy, significant residual risk remains, especially in severe hereditary hypercholesterolemia, such as familial hypercholesterolemia. Some new strategies to achieve even lower LDL levels are now available, including the addition of cholesterol absorption inhibitor ezetimibe, and the recently available Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies. In addition, new LDL drugs may be effectively administered in those individuals who are unable to tolerate statins. The authors summarize the efficacy and clinical indications of these new agents and review the currently available guidelines.

Keywords: LDL, familial hypercholesterolemia, statin, ezetimibe, proprotein convertase subtilisin kexin 9

Paragh, Gy., Karádi, I. [Up to date lipid lowering treatment]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(31), 1219–1223.

(Beérkezett: 2016. április 11.; elfogadva: 2016. május 17.)

Rövidítések

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; ADA = American Diabetes Association; FH = familiáris hypercholesterinaemia; LDL-C = low-density lipoprotein koleszterin; NLA = National Lipid Association; SHARP = Study of Heart and Renal Protection

A lipidcsökkentő kezelés jelentősége

A korábbi multicentrikus prospektív, randomizált, kettős vak tanulmányok metaanalízise azt mutatta, hogy a statinok alkalmazása szignifikánsan javította a cardiovascularis végpontokat a placebohoz képest, amely elsősorban a low-density lipoprotein koleszterin (LDL-C) szint csök-

kenésének köszönhető. 1 mmol/l LDL-C-csökkentés a major cardiovascularis eseményeket egyötödével csökkentette. A 2–3 mmol/l-rel történő LDL-C-csökkentés a kockázatot 40–50%-kal mérsékelte [1]. Az atheromavolumen intravasculáris ultrahanggal végzett vizsgálatait bizonyították, hogy a 2 mmol/l-nél alacsonyabb LDL-C-értéknél plakkregresszió jön létre, míg az e feletti értékeknél csak plakknövekedés üteme csökken [2].

Korábbi nemzetközi ajánlások a lipidcsökkentő kezelésben

E tanulmányok eredményeit figyelembe véve *Grundy és mtsai* 2004-ben módosították az Adult Treatment Panel III ajánlását, és egy új rizikócsoporthoz, az igen nagy koc-

kázatú csoportot hozták létre. Ebbe tartoznak azok az egyének, akiknek definitív koszorúér-betegségük van és emellett diabetesben vagy metabolikus szindrómában szenvednek, vagy erős dohányosok. Idesoroljuk az akut coronariaszindrómás betegeket is. Ebben a betegcsoportban rövid távon is nagy a valószínűsége a cardiovascularis esemény bekövetkeztének, ezért ha csökkenteni akarjuk a halálozást és a cardiovascularis események kialakulási esélyét, akkor nem elég csak a plakknövekedés gátlása, hanem a plakk regresszióját kell elérni. Ezért ebben a betegcsoportban 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéket kell elérni [3]. A 2011-es European Society of Cardiology ajánlás szintén átvette az igen nagy kockázatú kategóriát, és ebben a kategóriában az európai ajánlásban is 1,8 mmol/l alatti LDL-C-célértéket javasolnak, vagy legalább a kiindulási LDL-C 50%-nál nagyobb mértékű csökkentését [4]. Az American College of Cardiology/American Heart Association ajánlásban négy olyan betegcsoportot különítettek el, ahol egyértelműen igazolódott a prospektív, randomizált, multicentrikus, kettős vak tanulmányok alapján a statinnal történő LDL-C-csökkentés kedvező hatása a klinikai végpontokra:

- klinikailag igazolt cardiovascularis esemény,
- 4,9 mmol/l feletti LDL-C-érték,
- 40–75 év közötti diabeteses betegek, akiknek az LDL-C-értéke 1,8–4,9 mmol/l között van, és
- azok a betegek, akik nem tartoznak az előző három csoportba, de a számított cardiovascularis kockázatuk 7,5% fölött van [5].

Az amerikai ajánlás a célérték helyett nagy dózisu, közepes dózisu és alacsony dózisu statinkezelést javasol. A nagy dózisu kezelés alatt az 50%-nál nagyobb mértékű LDL-C-csökkentő hatást érti, a közepes dózisu alatt 30–50% közöttit, míg az alacsony dózisu kezelés alatt 30%-nál kisebb mértékű LDL-csökkentést.

Miért van szükség kombinált kezelésre?

Magas kiindulási koleszterinszinttel rendelkező, nagy cardiovascularis rizikójú betegeknél az előbb említett célértékek elérése érdekében a statinokat általában nagy dózisban kell alkalmazni. A statinok nagy dózisban történő alkalmazása viszont fokozhatja azok nem kívánt mellékhatásait, így növekszik a myopathia, a májenzim-szint-emelkedés gyakorisága, valamint az újonnan kialakult diabetes száma is [6]. Amennyiben el akarjuk kerülni a statinok e nem kívánt mellékhatásait és el szeretnénk érni a terápiás célértéket, más krónikus betegségekhez hasonlóan, kombinált gyógyszeres kezelés szükséges.

A koleszterinfelszívódás gátlása

A kombinációs kezelés lehetőséget ad arra, hogy a különböző támadáspontú gyógyszerekkel nagyobb mértékű LDL-C-csökkentést érjünk el úgy, hogy ne növekedjen a nem kívánt mellékhatások gyakorisága. A statinkezelés kiegészítése a koleszterin felszívódását gátló

ezetimibbel megfelel a fenti követelményeknek. Ezt bizonyítja a Study of Heart and Renal Protection (SHARP) tanulmány is, amelyben 9438 krónikus vesebeteget randomizáltak. A betegek egyik fele simvastatin-monoterápiában, a másik fele simvastatin + ezetimib kezelésben részesült. A nagy vascularis eseményeket vizsgálták, mint primer végpontot, és azt találták, hogy azok szignifikánsan, 17%-kal csökkentek a simvastatin + ezetimib csoportban a simvastatin-monoterápiában részesülő csoporthoz képest [7]. Az IMPROVE-IT tanulmányban mintegy 18 000, akut coronariaszindrómás beteget vizsgáltak. A betegek egyik fele simvastatin-monoterápiában, másik fele simvastatin + ezetimib kezelésben részesült. Azt találták, hogy a kombinációs kezelésben részesült betegcsoportban szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent az LDL-C, az összkoleszterin, a triglicerid és a nagy szenzitívitású C-reaktív fehérje szintje. Emellett mind a primer, mind a szekunder klinikai végpontokban szignifikáns javulást észleltek [8]. A simvastatin + ezetimib kombináció plakkregresszióra gyakorolt kedvező hatását támasztotta alá a PRECISE-IVUS vizsgálat is. Ebben a tanulmányban 246, akut coronariaszindrómás vagy stabil anginás beteget vizsgáltak. A betegek egyik fele atorvastatin-monoterápiában, a másik fele atorvastatin + ezetimib kezelésben részesült. A kombinációs kezelésben részesült betegeknél nagyobb mértékű LDL-C-csökkenést és szignifikánsan nagyobb mértékű plakkregressziót észleltek [9]. A statin + ezetimib kombináció jelentőségét támasztja alá az a vizsgálat is, amelyben azt találták, hogy a Niemann-Pick C1-szerű fehérje-1 csökkent aktivitása alacsonyabb LDL-C-szinttel és kisebb cardiovascularis rizikóval jár. Az élethosszan fennálló alacsonyabb LDL-C-érték a szívkoszorúér-betegségek kockázatának 53%-os relatív csökkenését okozta [10].

A proproteinkonvertáz szubtilizin/kexin-9 (PCSK9) gátlás szükségessége familiáris hypercholesterinaemiában

A betegek egy jelentős részénél elérjük a terápiás célt a statin + ezetimib kombinációval, de vannak olyan állapotok, amikor nagyon magas a kiindulási koleszterinszint, és a statin + ezetimib kombinációs kezeléssel sem érjük el a célértéket. Ezek közé az állapotok közé tartozik a familiáris hypercholesterinaemia (FH), amelynek leggyakoribb oka az LDL-receptor génjének mutációja. Ezenkívül kisebb arányban az apoB100 gén mutációja és a PCSK9 fehérje fokozott működésével járó génmutációk is létrehozhatják az FH-t. A heterozigóta FH-ban szenvedő betegek kiindulási koleszterinszintje 2–4-szer nagyobb az egészséges egyénekhez képest. Ilyen esetekben a maximális kombinált lipidcsökkentő kezelés alkalmazása mellett sem érjük el a célértéket. A szelektív LDL-aférezissel a nagyon nagy rizikójú FH-s betegeknél lehet csökkenteni az LDL-C-t és elérhetjük az LDL-C-célér-

téket. Ennek a hátránya az, hogy rendszeres, homozigóta esetekben heti, heterozigóta esetekben kétheti vagy havonkénti gyakorisággal kell alkalmazni a kezelést, amely drága és megterhelő a betegnek, valamint az aferéziscentrumok alacsony száma miatt a kezelés nem elérhető minden beteg számára. Ezért a korábbi kutatások eredményeként új gyógyszerkészítményeket fejlesztettek ki. Ezek közül az apoB100-szintézist gátló mipomersen [11] és a mikroszomális transzfer protein (MTP-) gátló lomitapid [11] jelentős és szignifikáns LDL-C-, összcholeszterin-, lipoprotein(a)- [Lp(a)] és trigliceridcsökkenést váltott ki. E szerek alkalmazását a mellékhatások viszonylag gyakori előfordulása miatt az FH homozigóta formájában javasolják, így a heterozigóta betegek számára további terápiás lehetőségeket kerestek, amelyek közül a legígéretesebb a PCSK9-gátlók csoportja [12].

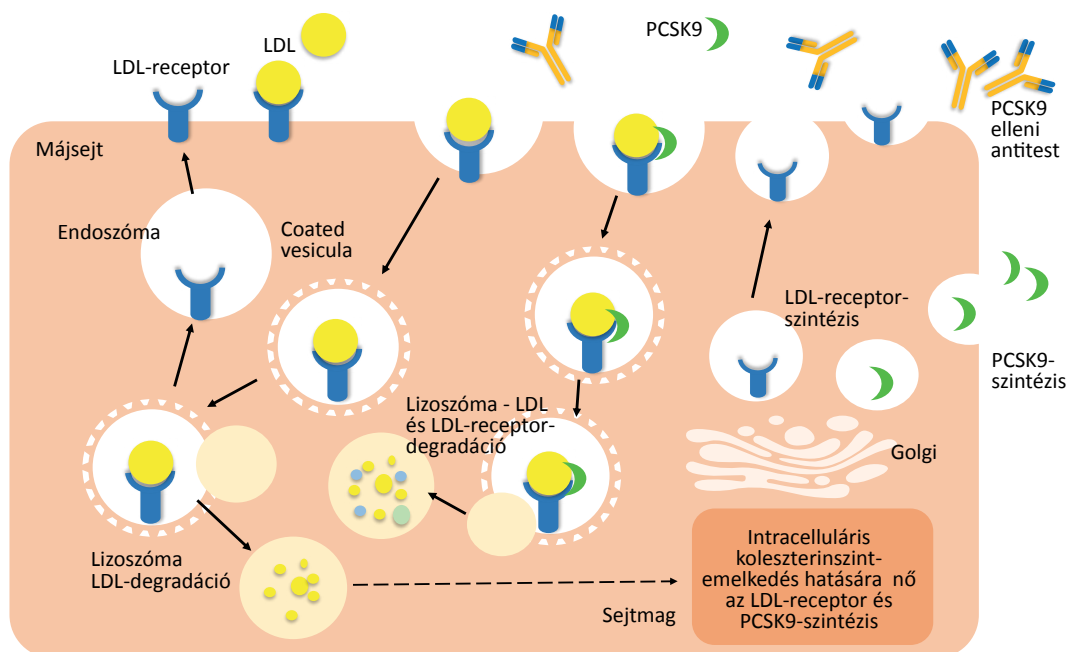
A PCSK9-gátlók hatásmechanizmusa

A PCSK9 fehérje funkciójának megismerése lehetővé tette új lipidcsökkentő szerek kifejlesztését. Ez a fehérje az LDL-receptorhoz kötődve elősegíti annak lebontását, és így a receptor nem kerül vissza a sejtmembránba, ezáltal csökken az LDL-partikulumot felvevő receptorok száma és nő a koleszterinszint (1. ábra). Ezt igazolják azok a megfigyelések is, amelyek kimutatták, hogy ennek a fehérjének van egy fokozott működéssel járó mutációja, amely növeli az LDL-C-szintet és a cardiovascularis események gyakoriságát, és van egy csökkent funkcióval járó mutációja, amely csökkenti az LDL-C-szintet és a cardiovascularis események kialakulási esélyét. Ezek a megfigyelések készítették a kutatókat arra, hogy kifejlesz-

senek a fehérje funkcióját gátló monoklonális antitesteket. Ezek közé tartozik az evolocumab, az alirocumab és a bococizumab.

A PCSK9-gátló kezelés hatékonysága

A fenti gyógyszerekkel végzett fázis II. és III. vizsgálatok megerősítették az LDL-C-csökkentő hatást. Az evolocumabmal végzett Program to Reduce LDL-C és Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations (PROFICIO) tanulmányok azt vizsgálták, hogy az LDL-C-csökkentés és a cardiovascularis kimenetel hogyan változik a PCSK9-gátló hatására. Azt találták, hogy az evolocumab jelentős (52%-os) LDL-C-csökkentő hatást fejt ki a kiindulási értékhez képest monoterápiában. Különböző dózisu statinkezelések mellett még kifejezettebb, 63–75%-os LDL-C-csökkenést észleltek a LAPLACE vizsgálatban [13]. Maximálisan tolerálható dózisu orális lipidcsökkentő kezelésben részesült, nagy rizikójú betegeknél alkalmazva a DESCARTES vizsgálatban azt találták, hogy 57%-kal csökkent az LDL-C-szint, és ez a csökkenés független volt az alapterápiától. Ezenkívül szignifikánsan csökkent az apoB100, az Lp(a) és a triglicerid szintje, valamint nőtt a HDL-C és az apoA1 szintje [14]. Ezek az eredmények meglepték a lipidológiával foglalkozókat is, hiszen nem várták azt, hogy ilyen mértékű LDL-C-csökkenés jön létre a maximálisan tolerálható orális lipidcsökkentő (statin + ezetimib) kezelésben részesült betegeknél. A későbbi elemzések arra mutattak rá, hogy a statin hatására csökken a sejten belüli koleszterin szintje. A csökkent intracelluláris koleszterinszint fokozza a



1. ábra | A proproteinkonvertáz szubtilizin/kexin-9 (PCSK9-) gátló monoklonális antitestek hatásmechanizmusa
LDL = low-density lipoprotein

sterol regulated element binding protein (SREBP) szintjét, amely növeli az LDL-receptor képzését, de azzal párhuzamosan a PCSK9 fehérje képződését is. Ezért a statinnal történő LDL-C-csökkentés során fokozódik annak a fehérjének a termelése is, amely elősegíti az LDL-receptor lebontását. A PCSK9-gátló ezt megakadályozza, és ezzel magyarázható az igen markáns, 50%-ot is meghaladó LDL-C-csökkentő hatás az előzetes maximálisan alkalmazott lipidcsökkentő kezelés mellett. A másik PCSK9-gátlóval, az alirocumabbal végzett vizsgálatokban három betegcsoportot vizsgáltak. Az egyik csoportban vizsgálták az FH-betegeket, a másik csoportban a statinintoleráns betegeket, a harmadik csoportban pedig azokat a nagy cardiovascularis rizikójú betegeket, akik a maximálisan tolerálható lipidcsökkentő kezelés mellett sem érték el az LDL-C-célértéket. Ezek a vizsgálatok azt igazolták, hogy az alirocumab is szignifikáns, több mint 50%-os LDL-C-csökkentő hatást fejt ki. A familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél ez a nagymértékű LDL-C-csökkentő hatás tartós, az 52. héten is ugyanolyan mértékű, mint kezdetben. A betegek 81%-a elérte a 2,6 mmol/l-es, 79%-a pedig az 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéket. Az ODYSSEY LONG TERM tanulmánynak a folyamatban lévő ODYSSEY OUTCOME vizsgálat elsődleges végpontjával megegyező post hoc analízise pedig azt mutatta, hogy az alirocumabkezelés a cardiovascularis események számát egy év alatt 48%-kal csökkentette [15]. Érdekes módon az evolocumabbal végzett OSLER vizsgálat, amely szintén a cardiovascularis kimenetelt elemezte több mint 4000 betegen, szintén azt igazolta, hogy evolocumabkezelés hatására 53%-kal csökkent a cardiovascularis esemény kockázata egy év alatt [16]. Ezek a tanulmányok arra utalnak, hogy a PCSK9-gátlók igen hatékony, kedvező mellékhatásspektrummal rendelkező lipidcsökkentő szerek.

A PCSK9-gátló kezelés helye a nemzetközi ajánlások alapján

Felvetődik az a kérdés, hogy kiknél alkalmazhatjuk az új, hatékony lipidcsökkentő PCSK9-gátlókat. Ezzel a kérdéssel az utóbbi időben három nemzetközi ajánlás is foglalkozott.

Az American Diabetes Association (ADA) ajánlása alapján a PCSK9-gátlókat részben statinintoleráns diabeteses vagy nem diabeteses betegeknek ajánlja, amennyiben az alternáló vagy csökkentett dóziszú statin, illetve egyéb, nem statin lipidcsökkentők adásával az LDL-C-célérték nem elérhető. Továbbá olyan diabeteses betegeknek, akik atheroscleroticus cardiovascularis betegséggel rendelkeznek vagy egyéb okból nagy cardiovascularis kockázatúak, és további LDL-C-csökkentést igényelnek [17].

Az American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) ajánlása hangsúlyozza azt, hogy a statinhoz adott PCSK9-gátlóval az átlagos LDL-C-szint 48 mg/dl (1,24 mmol) volt, és ez szignifikáns, 48–52%-os major atheroscleroticus cardiovascularis eseménycsökkenéshez vezetett. PCSK9-gátló kezelést ajánlanak atheroscleroticus cardiovascularis betegségekben, FH-ban, statinintoleranciában szenvedő diabeteses vagy egyéb nagy kockázatú, statinintoleráns, diabeteses vagy egyéb nagy cardiovascularis kockázatú betegeknek, amennyiben a maximálisan tolerált dóziszú statin adása mellett a célértékek nem elérhetőek [18].

A National Lipid Association (NLA) PCSK9-gátló kezelést javasol atheroscleroticus cardiovascularis betegeknél, ha a maximálisan tolerálható dóziszú statin (+ ezetimib) kezelés mellett az LDL-C > 2,56 mmol/l, FH-betegeknél, ha a maximálisan tolerálható dóziszú statin (+ ezetimib) kezelés mellett az LDL-C > 3,36 mmol/l,

1. táblázat | PCSK9-gátlók alkalmazásának lehetőségei a megújult nemzetközi szakmai ajánlásokban

	National Lipid Association (NLA)	American Diabetes Association (ADA)	American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)
Atheroscleroticus cardiovascularis betegség	PCSK9-gátló + maximálisan tolerált dóziszú statin (± ezetimib) és LDL-C ≥ 2,56 mmol/l		Maximálisan tolerált dóziszú statin + PCSK9-gátló az egyik másodvonalbeli kezelési lehetőség
Familiáris hypercholesterinaemia	PCSK9-gátló + maximálisan tolerált dóziszú statin (± ezetimib) FH atheroscleroticus cardiovascularis betegség nélkül (LDL-C ≥ 3,36 mmol/l)		Maximálisan tolerált dóziszú statin + PCSK9-gátló
Statinintolerancia és/vagy statinintolerancia diabétesssel	PCSK9-gátló + maximálisan tolerált dóziszú statin (± ezetimib) NLA meghatározása szerinti statinintolerancia nagy és igen nagy cardiovascularis rizikóval	Nagy cardiovascularis rizikóval rendelkező statinintoleráns diabeteses beteg	Alternatív statin alkalmazása, dózis-, illetve adagolási gyakoriság csökkentése, vagy egyéb kezelési lehetőség (PCSK9-gátló)
Diabetes egyéb nagy cardiovascularis rizikó nélkül és/vagy életkor < 40 év			Maximálisan tolerált dóziszú statin + PCSK9-gátló az egyik másodvonalbeli kezelési lehetőség
Diabetes cardiovascularis kockázattal vagy atheroscleroticus cardiovascularis betegség			

valamint az NLA definíciója szerint statinintoleráns, nagy vagy igen nagy kockázatú betegeknek [19].

Diabetese betegeknek alkalmazott alirocumab alacsony portelemzése azt mutatta, hogy az 59%-os LDL-csökkentés az atheroscleroticus cardiovascularis események kockázatát 42%-kal csökkentette.

A nemzetközi ajánlásokat az *I. táblázatban* foglaltuk össze.

Hol van a PCSK9-gátló kezelés helye a magyar terápiás gyakorlatban?

A korábbi tanulmányok evidenciái alapján elsősorban azoknál a betegeknek indokolt a PCSK9-gátló kezelés, akik FH-ban szenvednek és a maximálisan tolerálható lipidcsökkentő kezelés mellett sem érik el a célértéket. A betegek másik csoportját képezhetik azok, akiknél a jelenleg leghatékonyabb LDL-C-csökkentő hatással rendelkező statinokkal szemben intolerancia észlelhető. Az ajánlásokat figyelembe véve a megközelítés kétféle lehet. Alkalmazhatunk lipidcsökkentő kezelést primer prevencióban az FH-betegeknek és szekunder prevencióban a definitív érbetegséggel rendelkező egyéneknél, annak érdekében, hogy megelőzzük az akut vascularis történéseket. Természetesen alkalmazhatjuk azoknál az egyéneknél is, akiknek már volt valamilyen vascularis eseményük és nagy a kockázat arra, hogy újabb vascularis eseményük legyen, amely esetleg halálukat okozhatja vagy életminőségük jelentős romlását eredményezheti. Úgy gondoljuk, hogy hazánkban a prioritást elsősorban ez utóbbi betegcsoportnak kell biztosítani, hiszen ebben a betegcsoportban rövid távon a halálozás nagyobb, mint a da-ganatos betegségek jelentős részében.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A közlemény összefoglaló jellegű, mindkét szerző egyenlő arányban vett részt a megírásában. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376(9753), 1670–1681.
- [2] Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Sipahi, I., et al.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, 295(13), 1556–1565.
- [3] Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N., et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44(3), 720–732.
- [4] Reiner, Z., Catapano, A. L., 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). *Eur. Heart J.*, 2011, 32(14), 1769–1818.
- [5] Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl. 2), S1–S45.
- [6] Banach, M., Rizzo, M., Toth, P. P., et al.: Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2015, 14(6), 935–955.
- [7] SHARP Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.*, 2010, 160(5), 785–794. e10.
- [8] Cannon, C. P., Giugliano, R. P., Blazing, M. A., 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(5), 826–832.
- [9] Tsujita, K., Sugiyama, S., Sumida, H., et al.: Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015, 66(5), 495–507.
- [10] Stitzel, N. O., Won, H. H., Morrison, A. C., et al.: Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371(22), 2072–2082.
- [11] Raal, F. J., Santos, R. D., Blom, D. J., et al.: Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 375(9719), 998–1006.
- [12] Abifadel, M., Varret, M., Rabès, J. P., et al.: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.*, 2003, 34(2), 154–156.
- [13] Robinson, J. G., Nedergaard, B. S., Rogers, W. J., 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(18), 1870–1882.
- [14] Blom, D. J., Hala, T., Bolognese, M., et al.: A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(19), 1809–1819.
- [15] Robinson, J. G., Farnier, M., Krempf, M., et al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(16), 1489–1499.
- [16] Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Wiviott, S. D., et al.: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(16), 1500–1509.
- [17] American Diabetes Association: Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*, 2015, 39(Suppl. 1), S60–S71.
- [18] Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., et al.: Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 Executive Summary. *Endocr. Pract.*, 2016, 22(1), 84–113.
- [19] Jacobson, T. A., Maki, K. C., Orringer, C. E., et al.: National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *J. Clin. Lipidol.*, 2015, 9(6 Suppl.), S1–S122.e1.

(Paragh György dr.,
Debrecen, Nagyerdei körút 98., 4032
e-mail: paragh@belklinika.com)