Háziorvos Továbbképző Szemle 2004; 9: 349–353
© 1996–2004 The Promenade

A lipidcsökkentő kezelés alapelvei

Paragh György dr., Balogh Zoltán dr.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A szerzők röviden áttekintik az epidemiológiai, primer és szekunder prevenciós tanulmányok eredményeit. Bemutatják a terápiás lipidcélértékek változásának folyamatát, ismertetik a legújabb ajánlást, valamint a lipidcsökkentő gyógyszeres terápiás lehetőségeket.

A kardiovaszkuláris betegségek a XX. század második felétől a fejlett nyugati országokban egyre nagyobb gyakorisággal fordultak elő. Ez az orvostudomány figyelmét egyre inkább arra irányította, hogy keresse ezen betegségek lehetséges okát. Ennek tisztázása céljából az experimentális laboratóriumi kutatáson kívül a klinikai végpontokat is figyelembe vevő epidemiológiai vizsgálatok kezdődtek. Ezen vizsgálatok közül kiemelkedő jelentőségű az ateroszklerózis lehetséges patomechanizmusainak jobb megítélése szempontjából a Framingham-tanulmány (1). Ez a tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy az érelmeszesedés kialakulása szempontjából a magas vérnyomásnak, cukorbetegségnek, dohányzásnak és a lipid-abnormalitásnak jelentős szerepe van. Ezt követően számos vizsgálatot végeztek, amelyek arra irányultak, hogy a lipidek és az érelmeszesedés közötti összefüggést vizsgálják. Az 1960-as években populáció szinten vizsgálták a koleszterinszintet.

A nagyszámú vizsgálati eredményből Gauss-megoszlás alapján megállapították a normál koleszterinértéket, amely szerint 6,5 mmol/l a normálérték alsó határa és 7,8 mmol/l a felső határa. 1970-ben közölték hét ország részvételével végzett vizsgálat adatait, amely azt mutatta, hogy az iszkémiás szívbetegségből származó halálozás jóval nagyobb volt azokban az országokban, amelyekben a lakosság átlagos koleszterinszintje magasabb volt (2). Ez a vizsgálat a lipidfrakciók közül a koleszterin szerepére hívta fel a figyelmet. Ezt követően az 1980-as években 360 ezer egyén bevonásával végzett MRFIT-vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy a korábban normál alsó határértéknek megadott 6,5 mmol/l szérum-koleszterinszint mellett kétszeres, míg a felső határértéknek megadott 7,8 mmol/l szérum-koleszterinszint mellett négyszeres volt az iszkémiás betegségből eredő halálozás (3). Ez a tanulmány is arra hívta fel a figyelmet, hogy a korábban megadott koleszterin-határértékek nem tarthatók, ezért már 1988-ban a normálérték felső határának 30 évnél fiatalabb egyének számára a 4,7 mmol/l, míg a 30 évnél idősebb egyénekben az 5,2 mmol/l szérum-koleszterinszintet adták meg (4).

A HDL és triglicerid szerepe az érelmeszesedésben

Felvetődött az a kérdés, hogy a koleszterinen kívül más lipidfrakcióknak van-e szerepe a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában? *Frick és mtsai.* vizsgálatai a Helsinki Heart tanulmányban azt mutatták, hogy a gemfibrozil alkalmazása 34%-os akut miokardiális infarktusgyakoriság-csökkenést eredményezett. Ebben a kedvező klinikai eredményben a 11%-os koleszterinszint-csökkenésen kívül jelentős szerepe volt a 15%-os HDL-szint emelkedésnek és a 43%-os trigliceridszint-csökkenésnek (5). A HDL ateroszklerózisban játszott szerepét próbálták tisztázni *Rubins és mtsai.* a VAHIT-vizsgálatban (6). A vizsgálat célja az volt, hogy az LDL változása nélküli HDL-szint-változás milyen hatást gyakorol a nem halálos AMI-ra és az iszkémiás halálozásra. Ezt úgy tudták vizsgálni, hogy a vizsgálatba bevont 2531 koszorúér-beteg kiindulási LDL-C és trigliceridszintje normális, míg a HDL-szint alacsony volt. A gemfibrozil kezelés hatására létrejött 6%-os HDL-szint-emelkedés a vizsgált klinikai végpontokat 22%-kal csökkentette. Ezek a vizsgálatok arra utaltak, hogy a szérum összkoleszterinszinten kívül a HDL-szintnek is lehet szerepe az érelmeszesedés kialakulásában. Ezért a korábban megadott (férfiaknál >0,9 mmol/l, nőknél >1,16 mmol/l HDL-C) határértéket 1993-ban módosították, és a kívánatos értéket férfiaknál >1,0 mmol/l, nőknél >1,2 mmol/l koncentrációban határozták meg (7). A Helsinki Heart Study és a VAHIT-tanulmány is felhívta a figyelmet arra, hogy a szérumkoleszterin – és HDL-szinten kívül a trigliceridszint is szerepet játszhat a vaszkuláris eseményekben. *Hokanson és Austin* 17 prospektív tanulmány metaanalízisét elvégezve azt mutatta ki, hogy 1 mmol/l-es trigliceridszint csökkentés férfiakban 30%-os, nőkben 75%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenést eredményezett (8).

A statinok hatása a primer és szekunder prevencióra

Az 1988–1989-ben forgalomba kerülő leghatékonyabb koleszterincsökkentő szerek, a statinok alkal-

masak voltak arra, hogy mind a primer, mind a szekunder prevencióban vizsgálják hatásukat a lipidfrakciókon kívül a klinikai végpontokra. *Shepherd és mtsai.* 1995-ben számoltak be arról, hogy definitív érbetegségben nem szenvedő, magas kiindulási koleszterinnel rendelkező betegekben alkalmazott, 5 évig tartó pravastatin kezelés az összhalálozást 22%-kal, a major kardiális eseményeket 31%-kal csökkentette (9). *Downs és mtsai.* szintén definitív érbetegséggel nem rendelkező, de alacsony kiindulási koleszterinés HDL-koleszterinszintű betegeket kezelt 5 éven keresztül lovastatinnal. Vizsgálatuk során a kezelt csoportban 37%-os major koronáriaesemény-csökkenést észleltek (10). Ezek a vizsgálatok azt igazolták, hogy a primer prevencióban alkalmazott statinkezelés a klinikai keményvégpontok tekintetében is hatékony. Nagyon gyakran a betegek akkor keresik fel orvosaikat, amikor már előrehaladott érelmeszesedés vagy annak klinikai szövődményei: angina pectoris, AMI, cerebrovaszkuláris vagy perifériás keringési zavar észlelhető. Vajon mennyire hatékony ezen esetekben a lipidcsökkentő kezelés? Képes-e javítani a klinikai tüneteket? Ezen kérdések megválaszolását szolgálták a szekunder prevenciós tanulmányok, amelyekben definitív érbetegségben szenvedő egyéneket vizsgáltak. Ezek közül a lipidcsökkentő kezelés szempontjából mérföldkőnek számít az 1994-ben közölt 4S-tanulmány, amelyben definitív koszorúér-betegeket kezeltek 5 éven keresztül 20–40 mg simvastatinnal. A 20 mg-os dózist akkor emelték fel, ha az nem volt elegendő a koleszterin célérték eléréséhez. Erre a betegek mintegy 2/3-ában nem volt szükség, azaz a betegek döntő része 20 mg simvastatint kapott. A vizsgálat eredményeképpen a nem-kezelt csoporthoz képest 30%-kal csökkent az összhalálozás és 42%-kal a kardiovaszkuláris halálozás rizikója (11). Ugyanakkor ez a tanulmány felhívta a figyelmet arra, hogy a tanulmányba bevont 202 cukorbeteg haszna a lipidcsökkentő kezelésből nagyobb, mint a nem-cukorbeteg populációé (12). diabetes mellitus incidenciájának világméretű növekedése és a cukorbetegek kb. 75%-ában észlelhető érelmeszesedéses, makrovaszkuláris halálozás arra irányították a kutatókat, hogy intenzívebben tanulmányozzák a lipidcsökkentők hatását a kardiovaszkuláris klinikai végpontokra. Számos, diabetes mellitusban szenvedő beteget is magába foglaló tanulmány bizonyította a lipidcsökkentő kezelés hasznát a klinikai végpontokra (13). Ez év márciusában várható a primer prevenciós CARDS-vizsgálat kedvező eredményeinek ismertetése. Az atorvastatin alkalmazása mellett olyan kedvező eredményeket kaptak a kezelt cukorbeteg csoportban, hogy a nem-kezelt csoporttal szemben nem tartották etikusnak a tanulmány későbbi fázisában kizárni őket a kezelésből, ezért a tervezettnél hamarabb befejezték a tanulmányt.

Gyógyszercégektől független vizsgálatok

Az előbb említett vizsgálatokat a gyógyszerpiac szempontjából érdekelt cégek szervezésében végez-

1. táblázat: A HPS-ben alkalmazott simvastatin klinikai eseményekre gyakorolt főbb hatásai

40 mg simvastatin biztonságosan, 1/3-ára csökkenti:

- a koronáriaeseményeket
- a stroke-ot
- a revaszkularizációt

5 éves statinkezelés megelőzi a nagy vaszkuláris események előfordulását:

1000 AMI-ban szenvedő beteg közül 100 esemény megelőzhető

1000 ISZB-ben szenvedő beteg közül 80 esemény megelőzhető

1000 cerebrovaszkuláris betegségben szenvedő közül 70 esemény megelőzhető

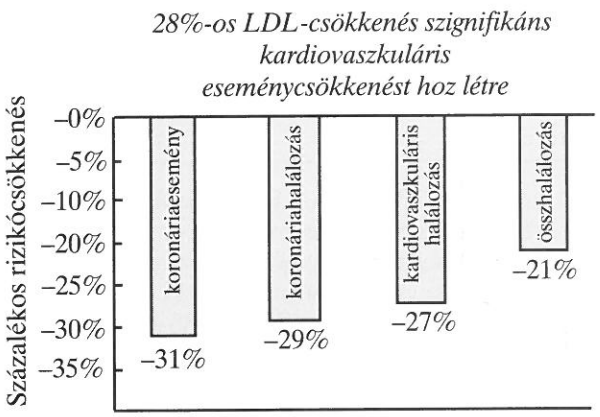
1000 egyéb artériás betegségben szenvedők közül 70 esemény megelőzhető

1000 cukorbeteg (>40 év) közül 70 esemény megelőzhető

ték. A szigorú ellenőrzések és etikai előírások nem kérdőjelezik meg ezen vizsgálatok hitelességét. Mégis ezen vizsgálatok felépítését ismerve, egyesekben felvetődik az a kérdés, hogy a cégek által szervezett, irányított vizsgálatokat eleve úgy tervezik, hogy a vizsgálatba fektetett nagymennyiségű pénz a gyógyszer promócióját szolgálja. Ezért különösen értékesek azok a tanulmányok, amelyek cégektől függetlenül történtek. Ezen tanulmányok közül kiemelkedik a HPS-tanulmány, amelybe definitív érbetegeket vagy 2-es típusú cukorbetegeket vontak be. A betegek 5 évig napi 40 mg simvastatin kezelésben részesültek. A kezelt csoportban szignifikánsan csökkent az összhalálozás, stroke, vaszkuláris halálozás és a súlyos vaszkuláris események kockázata (14). Ezen tanulmány alapján egyesek azt fogalmazták meg, hogy minden nagyrizikójú, valamint minden 40 év feletti, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő és hipertóniás anamnézissel rendelkező beteg számára a koleszterinszinttől függetlenül napi 40 mg simvastatin adása szükséges *(1. táblázat)*. Egy másik, szintén cégektől függetlenül végzett, koncepciójában eltérő tanulmány eredményei is figyelemreméltóak. *Athyros és mtsai.* 2002-ben számoltak be arról, hogy 1600 miokardiális infarktuson átesett beteg szokványos kezelése és az atorvastatinnal történő célérték elérése között milyen lényeges különbségek észlelhetők (15). Vizsgálataik alapján az előző tanulmányokhoz képest sokkal markánsabban csökkent az összhalálozás és a koronáriahalálozás, valamint a PTCA és CABG szükségszerű elvégzésének csökkenését észlelték. Mindkét, cégektől függetlenül végzett tanulmány megerősíti a korábbi, cégek által irányított tanulmányok eredményeit.

A statinok hatásai a PCI kezelés utáni akut eseményekre

A kardiovaszkuláris betegségek kezelésében áttörést jelentett a PCI (perkután koronária-intervenció) szé-



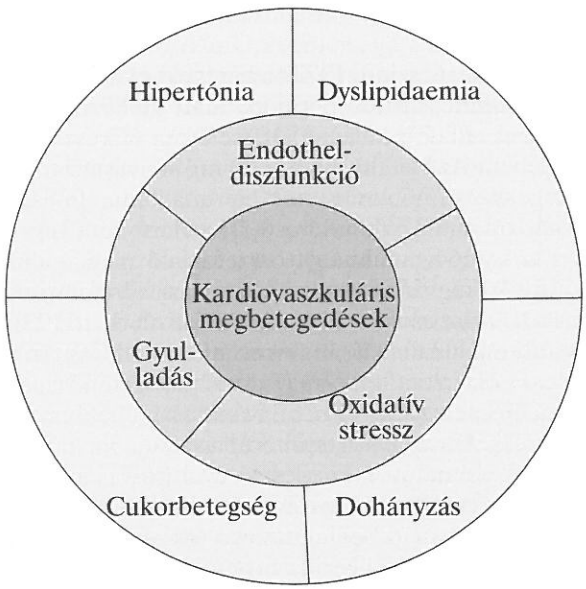
1. ábra: Az LDL-csökkentés mortalitásra gyakorolt kedvező hatása (4S, LIPID, CARE, WOSCOP, AFCAPS/TexCAPS 30.817 beteg)

leskörű elterjedése és a mindennapi gyakorlatban történő alkalmazása. A PCI után komoly probléma a retrombózis kialakulása, amely gyakran major kardiális esemény alapját adja. A LIPS-tanulmányban arra keresték a választ, hogy a lipidcsökkentő kezelés hogyan képes befolyásolni ezt a folyamatot. Napi 2×40 mg fluvastatin alkalmazása mellett a major kardiális események (szívhalál, nemhalálos AMI, koszorúér-műtét, ismételt PCI) előfordulása 22%-kal csökkent, sőt a nagy rizikójú többér-beteg és cukorbeteg csoportban még kedvezőbb eredményt kaptak (16).

A nagy tanulmányokból levonható következtetések

Összesen mintegy 31 ezer beteget magába foglaló tanulmányok metaanalízisét elvégezve *LaRosa és mtsai.* azt mutatták ki, hogy 25%-os LDL-szintcsökkenés a koronáriaesemények 31%-os, a koronáriahalálozás 29%-os, a kardiovaszkuláris halálozás 27%-os, az összhalálozás 21%-os csökkenését eredményezte (17) *(1. ábra)*. A 4S-tanulmány eredményét 1.000.000 betegre extrapolálva megállapítható, hogy 1 millió beteg lipidcsökkentő kezelésével évi 12.000 AMI, 7000 halálozás, 3000 stroke előzhető meg.

A korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy magas rizikójú, alacsony vagy magas kiindulási koleszterinértékkel, valamint az alacsony rizikójú, alacsony vagy magas kiindulási koleszterinértékkel rendelkező betegeknél végzett lipidcsökkentő kezelés egyaránt hatékony volt a klinikai végpontokat illetően. Ezen tanulmányok nyújtotta tapasztalat arra késztette a lipidológiával foglalkozókat, hogy terápiás szemléletüket módosítsák. Ezen szemléletmódosítás egyik fontos eleme a holisztikus megközelítés. Nincs értelme élesen elválasztani a primer és szekunder prevenciót, hiszen az érelmeszesedés kialakulásában számos tényező vesz részt *(2. ábra)*. Ezek kombinációja határozza meg a terápiás megközelítést. Így például az I. fokú hipertónia kimenetele függ az egyéb rizikótényezők jelenlététől. Ezek jelenléte hosszabb és rövidebb távon is nagyobb kardiovaszkuláris kockázatot



2. ábra: ISZB rizikófaktorok

jelent, ezért a fontosabb rizikófaktorok figyelembevételével meg kell határoznunk a betegek veszélyeztetettségét és a kiszámított rizikó figyelembevételével kell megtervezni a kezelést. Ezt a szemléletet tükrözi a legutóbbi NCEP ATP-III ajánlás, amely szerint nincs értelme élesen elkülöníteni egymástól a primer és szekunder prevenciót (18). Nagy, közepes és alacsony rizikójú csoportba kell sorolni a betegeket attól függően, hogy a 10 éven belüli akut kardiovaszkuláris esemény valószínűsége hány százalék. Nagy rizikó esetén 20% felett, közepes rizikó esetén 10–20% között, alacsony rizikó esetén 10% alatt van. Nagy rizikó esetén 2,6 mmol/l az LDL-C célérték. A diabetes mellitusban, metabolikus szindrómában és definitív érbetegségben szenvedők tartoznak ebbe a csoportba. Közepes rizikó esetén 3,4 mmol/l, kis rizikó esetén 4,1 mmol/l az LDL-C célérték. Triglicerid esetén 1,7 mmol/l alatti, a HDL-t illetően férfiakban 1 mmol/l, nőkben 1,2 mmol/l feletti a célérték *(2. táblázat)*.

Lipidcsökkentő kezelés

A célértékek elérését kezdetben életmódbeli változtatással, diétával, a fizikai aktivitás fokozásával igyekszünk elérni. Amennyiben ez nem vezet eredményre, gyógyszeres kezelés javasolt. Elsődleges cél az LDL-szint csökkentése, másodlagos cél a HDL-szint emelése, harmadlagos cél a triglicerid szint csökkentése. A statinok a leghatékonyabb koleszterincsökkentők. Az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimét, a HMG-CoA-reduktázt blokkolva nagy dózisban 61%-os LDL-szint csökkentő hatást is képesek kifejteni. Ezenkívül non-lipid hatáson keresztül a gyulladásos markerekre, NO-termelésre, angiotenzin II-receptor expresszióra, plakkstabilizációra fejtenek ki kedvező hatást. A statinok alkalmazásánál igyekezni kell a szükséges koleszterinszint

csökkentő hatást a legkisebb statindózisokkal elérni, ami titrálással végezhető. A GOALLS-vizsgálatban magas LDL-C szintű ISZB-s betegeknek 6 hét diéta után 14 hetes titráló periódus alatt 20-80 mg simvastatint adtak a kívánt LDL-célérték elérése függvényében. Azt találták, hogy 20 mg simvastatinnal a betegek 92,4%-ában lehetett elérni a 3 mmol/l-es, és 72,4%-ában a 2,6 mmol/l-es LDL célértéket (21).
Egy friss, 164 tanulmányt összefoglaló metaanalízis szerint 20 mg simvastatin alkalmazásával a maximális LDL-szint csökkentő hatás 90%-a elérhető (23).
A statinok alkalmazásának korlátját nemkívánt mellékhatások jelenthetik nagy dózisban történő alkalmazás esetén (22). A nemkívánatos mellékhatások elkerülését racionális statinterápiával, újabb, hatékonyabb készítmények kifejlesztésével (itavastatin, rosuvastatin) vagy a meglévő készítmény jobb farmakokinetikájú formára átalakításával (Lescol® XL) próbálják elérni. Trigliceridszint-emelkedés esetén a PPAR-α receptorra ható fibrát készítményeket kell alkalmazni, elsősorban a hatékonyabb harmadik generációs fibrátokat. A fibrátok a lipidanyagcserére kedvező hatásukat a lipoprotein-lipázra, apo-A_1-re, apo-AV-re és apo-C-III-ra gyakorolt hatáson keresztül fejtik ki. Ezen kívül non-lipid hatással javítják az inzulinrezisztenciát, csökkentik a PAI-1 és fibrinogénszintet. Ezek a kedvező hatások különösen cukorbetegségben és metabolikus szindrómában lehetnek jelentősek (19). Ezenkívül gyulladáscsökkentő hatást is kifejtenek. Ha a fibrátkezeléssel nem érünk el megfelelő eredményt, jelentős trigliceridemelkedéssel és alacsony HDL-szinttel rendelkező egyének körében szóba jöhet nikotinsav és származékainak alkalmazása.
Az acidum nicotinicum a zsírszöveti hormonszenzitív lipáz gátlása révén csökkenti a VLDL prekurzorát, a szabad zsírsavak mennyiségét, ezáltal csökken a trigliceridszint és növekszik a HDL-koncentráció. Ezenkívül fokozza a lipoprotein-lipáz aktivitását is. Elősegíti a receptor mediálta koleszterinészter-felvételt, gátolja a HDL és az apo-AI lebontását (20). Gyakori gasztrointesztinális mellékhatásai, szénhidrát-háztartásra gyakorolt kedvezőtlen hatása miatt Európában nem terjedt el széles körben. Az utóbbi időben egyre többen a kombinációs kezelés egyik alkotójának javasolják. Abban az esetben, ha a triglicerid szint nagyobb mint 2,5 mmol/l és a HDL-szintje kisebb mint 0,9 mmol/l, első választandó szer a fibrát vagy acidum nicotinicum. Az 5 mmol/l feletti izolált trigliceridemelkedés esetén is első választandó szer a fibrát vagy az acidum nicotinicum. Izolált koleszterinemelkedés esetén első választandó szer a HMG-CoA-reduktáz-blokkoló. Ha a statinokkal nem érjük el monoterápiában a célértéket, kombinálhatók ioncserélő gyantával és a rövidesen hazánkban is forgalomba kerülő szelektív koleszterinfelszívódás-gátló ezetimibbel. Ha a koleszterin- és triglicerid szintje egyaránt emelkedett első választandó szerek a statinok. Amennyiben nem érjük el monoterápiában a célértéket, statin + fibrát vagy statin + acidum nicotinicum kombináció jön szóba.

2. táblázat. Különböző célértékek a három kockázati kategóriában

Kockázati kategória	Célérték	LDL-C (mmol/l)	Koleszterin (mmol/l)
I.	ISZB és ISZB ekvivalensek, kockázat >20%	2,6	4,0
II.	2 vagy több rizikófaktor, kockázat 10-20%	3,4	5,2
III.	0–1 kockázati tényező kockázat <10%	4,1	6,5

20 éves kor után el kell kezdeni a rizikófaktorok vizsgálatát. Amennyiben valamely rizikófaktor felismerésre kerül, akkor még alacsony összrizikó esetén is 2 évente ismételni kell a vizsgálatot. Egyébként rizikófaktor hiányában 5 évente kell ismételni a vizsgálatot. A korai ateroszklerotikus betegségben szenvedők rokonainak minél előbbi szűrése a nagy kockázat miatt szükséges. A szűrés során törekedni kell a koleszterin, LDL, triglicerid, HDL meghatározására, az iszkémiás szívbetegség és azzal egyenértékű tünetek jelenlétének felmérésére, törekedni kell a klasszikus rizikófaktorok jelenlétének felmérésére (vérnyomás, lipideltérés, dohányzás, vércukor, életkor, nem, abdominális elhízás). Kettő vagy több rizikófaktor esetén a Framingham- vagy a PROCAM score alapján a rizikókategóriába sorolást el kell végezni, és ez alapján meg kell állapítani az adott lipidcélértéket. Első lépésben életmódbeli változtatással kell törekedni a célérték elérésére, amennyiben ez nem lehetséges a gyógyszeres kezelés mérlegelése javasolt a megadott irányelvek alapján. Ehhez nagy segítséget nyújt a magyar konszenzus konferencián megfogalmazott irányelvek ismerete és a rizikótáblázat.
A jelenlegi magyar irányelvek azt a nemzetközi irányvonalat követik, amelyben a kardiovaszkuláris rizikót és annak terápiáját globálisan szemlélik, kezelik. A szív- és érrendszeri betegségek kezelésében használt gyógyszerek – béta-blokkolók, ACE-inhibitorok, trombocitaaggregáció-gátlók, lipidcsökkentők – mára már elegendő evidenciával rendelkeznek. Alkalmazásuk a napi gyakorlat szintjén azonban sajnálatos módon elégtelen. A fenti 4 gyógyszercsoport tagjai külön-külön átlagosan 25-25%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkentő potenciállal rendelkeznek, a lipidcsökkentés 30%-os rizikóredukciója még itt is kiemelkedik. Azonban ha ezeket a gyógyszereket kombináltan alkalmazzuk, akkor 70-80%-os kardiovaszkuláris rizikócsökkenés is elérhető (24).

Következtetések

A kardiovaszkuláris protekcióban rendkívül fontos már az alapellátás szintjén is a helyes, globális rizikófelmérés, a korrekt rizikóstátusznak megfelelő

komplex terápia mind a primer, mind a szekunder prevencióban. Így elérhetjük azt, hogy egyre több kezelésre szoruló beteg kapjon megfelelő kezelést, és ezzel csökkenthető legyen a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás.

Irodalom: 1. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, et al. Risk factors in Coronary Heart Disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham Study. Ann Intern Med 1964; 61: 888–889. – 2. Keys A, editor. Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970; (Suppl 1): 186. – 3. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality result. JAMA 1982; 248: 1465–1477. – 4. Study Group European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults; A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1988; 9: 571. – 5. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. The Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237–1245. – 6. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events (VA-HIT: a randomized controlled trial). JAMA 2001; 285: 1588–1591. – 7. EAS. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines, Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of CHD. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992; 2: 113. – 8. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213–219. – 9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301–1307. – 10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 1615–1622. – 11. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–1389. – 12. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 1997; 20: 614–620. – 13. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349–1357. – 14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22. – 15. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREak Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. Curr Med Res Op 2002; 18: 220–228. – 16. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. JAMA 2002; 287: 3215–3222. – 17. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282: 2340–2346. – 18. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 19: 2486–2497. – 19. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. J Biol Chem 2000; 275: 16638–16642. – 20. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin decreases removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G_2 cells. Implication for reverse cholesterol transport. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2020–2028. – 21. Garmendia F. Getting to appropriate LDL-C levels with simvastatin. Curr Med Res Opin 2000; 16: 208–219. – 22. Bluck DM. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductae inhibitor. Arch Intern Med 1998; 158: 577–584. – 23. Law MR, et al. Quantifying effects of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systemic review and metaanalysis. BMJ 2003; 326: 1–7. – 24. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. Lancet 2002; 360.