

A rosuvastatinkezelés bevezetésének hatása a lipidszintekre és a célértékek elérési arányára familiáris hypercholesterinaemiás és familiaritást mutató hypercholesterinaemiás betegekben

SZTANEK Ferenc

EFFECT OF ROSUVASTATIN THERAPY'S INTRODUCTION ON LIPID LEVELS AND ON PROPORTION OF TARGET VALUES REACHING IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND FAMILIARITY

A familiáris hypercholesterinaemia (FH) genetikailag heterogén betegség, melyre igen magas összkoleszterin- és LDL-koleszterin-koncentrációk jellemzőek, ezáltal fokozódik az érlemeszesedés progressziója és a korai cardiovascularis (CV) események kockázata. Leggyakrabban az LDL-receptor vagy az apolipoprotein B-100 mutációja okoz familiáris hypercholesterinaemiát, ritkán a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) génmutációja áll a háttérben. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a rosuvastatin szignifikánsan csökkenti a major cardiovascularis események kialakulását a nagy CV rizikójú betegekben. Vizsgálatunk célja az intenzív rosuvastatinkezelés és más statinkészítmények (atorvasztatin, simvastatin) lipidprofilra kifejtett hatásának összehasonlítása volt FH-s és familiáris betegekben. Eredményeink azt mutatják, hogy az intenzív rosuvastatinkezelés jelentősen csökkentette az összkoleszterin és az LDL-koleszterin plazmaszintjét a nagy és a nagyon-nagy CV rizikójú betegekben, ezáltal jelentős hatással lehet major cardiovascularis események kialakulására familiáris hypercholesterinaemiában.

Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetically heterogeneous disorders characterized by very high total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels, and it accelerates the development of atherosclerosis and early cardiovascular disease. FH is most commonly caused by mutations in low-density lipoprotein receptor (LDLR) or apolipoprotein B-100 (APOB) genes. In rest of the cases the mutation is in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene. Previous studies have shown that rosuvastatin significantly reduces major cardiovascular events in high risk patients. The goal of our study was to investigate the lipid-altering efficacy of simvastatin or atorvastatin therapy compared with high-intensity rosuvastatin therapy in patients with FH and familiarity. Recent work has demonstrated the efficacy of high-intensity rosuvastatin therapy in enabling high-risk and very high-risk patients in lowering significantly plasma levels of total and LDL-cholesterol, which can substantially affect major cardiovascular events in familial hypercholesterolemia.

familiáris hypercholesterinaemia, familiaritás, cardiovascularis rizikó, LDL-koleszterin, rosuvastatin

familial hypercholesterolemia, familiarity, cardiovascular risk, LDL-cholesterol, rosuvastatin

dr. SZTANEK Ferenc (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet A épület/Department of Internal Medicine, „A” Building, Clinical Center, University of Debrecen; H-4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: sztanek@belklinika.com

Érkezett: 2015. április 11.

Elfogadva: 2015. június 17.

Az irodalmi adatok alapján az atherosclerosis kialakulásának genetikai hátterét az esetek többségében multifaktoriális és poligénes eltérések alkotják, mindössze 1–2%

ban szerepel monogénes eredetű betegség (1). Az elmúlt évtizedek kutatásai alapján számos genetikai mutációt találtak, melyek következtében súlyos érlemeszesedés alakulhat ki. Labor-

vizsgálattal a jelentősen emelkedett összkoleszterin és LDL-koleszterin (LDL-C) -szint, fizikálisan a xanthelasmák, de még inkább a tendon xanthomák jelenléte, valamint a betegnél vagy annak családjában előforduló korai cardiovascularis események hívhatják fel a figyelmet familiáris hypercholesterinaemia (FH) lehetőségére. Az FH az első genetikai lipidanyagcsere-betegség volt, amelyet klinikai és molekuláris szempontból is leírtak. Klasszikus formáját az LDL-receptor mutációja okozza és autoszomális kodominánsan öröklődik, tehát a heterozigóta hordozók esetében kevésbé súlyos lipideltéréseket észlelhetünk, mint a homozigótáknál (2). A betegségre egyéb környezeti tényezőktől függetlenül nagyon magas LDL-koleszterin (LDL-C) -szint a jellemző, a Fredrickson-felosztás szerint II/a típusú hyperlipoproteinaemiának felel meg. Az LDL-receptor több mint 300 mutációját írták le, de a betegség sejten belüli jelátviteli zavarok következtében is létrejöhet. A genetikai hiba eredményeként az LDL-C-anyagcsere több ponton is károsodhat és a feed-back mechanizmus kiesése miatt megnövekszik a koleszterinszintézis mértéke (3). Azon FH-homozigóta betegeket, akiknél az LDL-receptor-aktivitás 2% alatti, LDL-receptor-negatívoknak nevezzük, kezelés nélkül fiatal korban súlyos érlemezésedéshez és cardiovascularis halálhoz vezet. Receptordefektíveknek hívjuk azokat, akiknél az LDL-receptor aktivitása 2–25% között van, náluk a progresszió kedvezőbb, de jellemzően jelentős atherosclerosis alakul ki fiatal felnőttkorra. Az FH-heterozigótáknál az LDL-C szintje általában a normális 2–3-szorosa, ami függ egyéb genetikai és környezeti rizikótényezőktől is, a prognózist ezek együtt határozzák meg. Az FH-homozigóták gyakorisága populáción szinten átlagosan 1:1 000 000, a heterozigóták aránya 1:500 (4). A familiáris defektív apolipoprotein (apo)B olyan autoszomális domináns öröklődésű lipidanyagcsere-zavar, melynél az apoB-100-nak, az LDL fő apolipoproteinje és az LDL-receptor ligandja mutáció következtében károsodik, ezért az LDL-C csak csekély mértékben tud kötődni a receptorához (5). Ezekre a betegekre mérsékelt hypercholesterinaemia jellemző, a heterozigótáknál általában 2–4 mmol/l-rel magasabb LDL-C-érték jellemző, míg a homozigóták értékei az FH-heterozigótákhoz hasonlít (6). A primer hyperlipidaemiák körülbelül 2%-áért a PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) defektusa felelős. A PCSK9 fehérje fiziológiásan a hepatocyták LDL-receptoraihoz kapcsolódva gyorsítja azok lebomlását, ezáltal csökkenti az LDL-C felvételét a plazmából (7). Továbbá az

endogén koleszterin-bioszintézist gátló statinterápia negatív visszacsatolással bizonyos transzaktivátorok, például SREBP-2 (Sterol regulatory element-binding protein-2) vagy HNF1 (Hepatocyte nuclear factor-1) képződését segíti elő, ezáltal fokozódik a PCSK9 termelődése és ez mérsékli a statinok koleszterincsökkentő hatását (8). Ezért tűnik ígéretesnek a PCSK9 fehérje gátló antitestek alkalmazása a hyperlipidaemiák kezelésében (9).

A statinok a mindennapi gyakorlatban alkalmazott leghatékonyabb összkoleszterin- és LDL-C-szintet csökkentő gyógyszerek, azonban számos vizsgálat igazolta, hogy meglehetősen eltérő a különféle szerek hatáserőssége és mellékhatásprofilja. A rosuvastatin atherogen lipideltérésekre kifejtett hatékony és kedvező hatását számos tanulmány igazolta (például JUPITER, AURORA, MERCURY stb.) (10). A rendelkezésre álló adatok alapján a jelenleg alkalmazott statinok közül a rosuvastatin csökkenti legkifejezettebben, akár 50–60%-kal is az LDL-C-szintet. A rosuvastatin jól tolerálható gyógyszer és más lipidcsökkentőkkel is kedvezően kombinálható (11).

A cardiovascularis betegségekből adódó mortalitás az utóbbi években csökkenést mutat, amelynek elsődleges okai a pontos rizikóbecslés és a hatékonyabb megelőzési stratégiák bevezetése. A cardiovascularis rizikó becslésére a VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (MKKK) (12) a nemzetközi ajánlások figyelembevételével, azoknak az előnyös javaslatokat beépítve megtartotta a lipidcélértékek rendszerét. Ez alapján a familiáris hypercholesterinaemiák igen magas cardiovascularis kockázatot, a familiaritás (korai cardiovascularis esemény férfiaknál 55 év alatt, nőknél 65 év alatt) pedig magas kockázatot képvisel.

Célkitűzésünk az volt, hogy megvizsgáljuk a korábban atorvastatin- vagy simvastatininterápiával kezelt, de a kockázatbecslésnek megfelelő célérték feletti familiáris hypercholesterinaemiás és familiáris eredetre gyanús betegeknél a rosuvastatininterápiára való átállással elért lipidcsökkentés mértékét és hatékonyságát.

Betegek és módszerek

A tanulmányba összesen 43 beteget választottunk be, akik a korábban alkalmazott statin (átlagosan 20–40 mg atorvastatin, simvastatin) -kezelés mellett nem érték el a kockázatbesorolásnak megfelelő célértéket. Az átlagéletkor 54 év, átlagos testtömegindexük (BMI) 29,68 kg/m² volt.

1. táblázat. A VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia lipidcélértékei kockázatbesorolás alapján

Igen nagy kockázat*	Nagy kockázat
összkoleszterin < 3,5 mmol/l	összkoleszterin < 4,5 mmol/l
LDL-C < 1,8 mmol/l	LDL-C < 2,5 mmol/l
non-HDL-C < 2,6 mmol/l	non-HDL-C < 3,0 mmol/l
triglicerid > 1,7 mmol/l	triglicerid > 1,7 mmol/l
HDL-C > 1 mmol/l (férfi), > 1,3 mmol/l (nő)	HDL-C > 1 mmol/l (férfi), > 1,3 mmol/l (nő)

*Akut coronariaszindróma, ischaemiás stroke és kritikus végtagischaemia esetén a koleszterinértéktől függetlenül maximálisan tolerált adagú, nagy hatákonyságú statin (atorvastatin, rosuvastatin) javasolt

A betegek 28%-ánál igazolódott LDL-receptor-gén mutációja vagy familiáris defektív ApoB100, őket a „familiáris hypercholesterinaemiás (FH)” betegcsoportba soroltuk. A többi 72%-nál LDL-receptor-gén-mutációt nem tudtunk kimutatni, viszont lehetséges familiaritást véleményeztünk („familiáris” betegcsoport) a Simon Broome-kritériumok alapján: a kifejezetten magas lipidértékek (összkoleszterin > 7,5 mmol/l vagy LDL-C > 4.9 mmol/l) mellett korai cardiovascularis esemény szerepel a családi anamnézisben (50 év alatti akut myocardialis infarktus másodfokú, vagy 60 év alatti elsőfokú rokonnál) vagy hypercholesterinaemia ismert a családban (összkoleszterin > 7,5 mmol/l felnőtt első- vagy másodfokú rokon esetén) (13). Egyértelmű tendon xanthomát nem találtunk betegeinknél, 32,5%-uknak volt xanthelasmája.

A tanulmányba olyan betegeket választottunk be, akiknél a koszorúér-betegséghez kapcsolható esemény kockázata nagy (anamnézisben dokumentált ischaemiás szívbetegség, illetve egyéb dokumentáltan atheroscleroticus eredetű betegség) vagy ATP-III szerint meghatározva az ischaemiás szívbetegség kialakulásának 10 éven belüli várható kockázata kisebb, mint 20% és a megfelelő életmód és korábban alkalmazott atorvastatin- vagy simvastatinkezelés mellett nem érték el a kockázatbesorolásnak megfelelő célértéket. A betegek megelőzően 20–40 mg atorvastatint vagy simvastatint szedtek, ezt követően 20–40 mg rosuvastatinra (Xeter®, Richter Gedeon Nyrt.) lettek átállítva. A betegek jelentős része a korábbi statinterápia mellett ezetimibkezelésben is részesült napi 10 mg dózisban. A rosuvastatinra váltást követően a betegek változatlan dózisban folytatták az ezetimib szedését, azaz az ezetimibterápia tekintetében nem történt változás. Az FH-s betegek 33,3%-ának, a familiáris betegek 37,2%-ának volt krónikus (három hónapon túli) ischaemiás szívbetegsége vagy ezzel meg egyező kockázatú cardiovascularis betegsége (egyéb dokumentáltan atheroscleroticus eredetű

betegség, carotisstenosis, stroke utáni állapot, perifériás artériás érbetegség).

Kizárási feltételek voltak a három hónapon belüli cardiovascularis esemény (akut coronariaszindróma, stroke, akut alsó végtagi érelzáródás), a beállíthatatlan hypertonia, az ismert vagy frissen felfedezett cukorbetegség, az aktív májbetegség vagy ismert májműködési zavar (a transzamináz- vagy a szérumbilirubin-szint normálérték felső határának legalább másfélszeres meghaladása), a súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 és/vagy szérumkreatinin > 176 μ mol/l), a normálértéket háromszorosan meghaladó szérumkreatináz (CK) -szint vagy egyértelműen dokumentált statinintolerancia, a terhesség vagy szoptatás. A kockázatbesorolást a VI. MKKK ajánlása alapján (12) végeztük el és a lipidcélértékeket az 1. táblázatban foglaltuk össze. A statisztikai analízis során az adatok normális eloszlását, ezáltal az összehasonlíthatóságukat Kolmogorov-Smirnov-tesztel ellenőriztük. A normáloszlást mutató paramétereknél az adatokat középérték \pm szórás (SD) formában fejeztük ki. A különböző csoportok összehasonlítása során kétmintás t-próbát (Student-féle t-teszt) alkalmaztunk.

Eredmények megbeszélése

A betegek antropometriai adatait és lipidértékeit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Tizenkét beteg tartozott az igen nagy kockázatú FH-csoportba, esetükben a kockázatbesorolásnak megfelelő össz-C (TC) és az LDL-koleszterin (LDL-C) -célérték alacsonyabb volt. A 3. táblázat tartalmazza azok arányát, akik elérték a kockázati csoportjukhoz rendelt lipidcélértéket. A korábban atorvastatint vagy simvastatint kapó, célértéket el nem ért betegek közül rosuvastatinra váltással az igen magas CV kockázattal jellemzett FH-s betegek 8,3%-a érte el a TC < 3,5 mmol/l célértéket és 16,7%-uk az LDL-C < 1,8

2. táblázat. A vizsgált betegek antropometriai adatai és laborparaméterei. Az értékek átlagérték \pm SD vagy mediánérték (kvartilis)

	Familiáris hypercholesterinaemia	Familiaritás	Szignifikancia
Életkor (év)	57,5 \pm 10,5	58,3 \pm 9,4	ns
BMI (kg/m ²)	27,6 \pm 3,6	29,4 \pm 3,9	ns
Haskörfogat (cm)	96 \pm 10	102 \pm 12	ns
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	135 \pm 10	130 \pm 10	ns
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	85 \pm 5	80 \pm 10	ns
Triglicerid (mmol/l)	2,72 (2,1–3,6)	3,22 (1,9–4,7)	ns
Koleszterin (mmol/l)	12,53 \pm 2,45	11,8 \pm 3,26	ns
LDL-koleszterin (mmol/l)	7,8 \pm 1,0	6,52 \pm 1,1	p<0,01
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,5 \pm 0,3	1,6 \pm 0,2	ns
Glükóz (mmol/l)	5,3 \pm 1,6	5,5 \pm 2,1	ns
Kreatinin (mmol/l)	78 \pm 16	89 \pm 14	ns

ns: nem szignifikáns

3. táblázat. Az atorvastatin/simvastatin kezeléssel, illetve a rosuvastatinkezelésre váltással elért átlagos százalékos összkoleszterin- és LDL-koleszterin-csökkenés FH-s és FH-gyanús betegekben

	Az atorvastatin/ simvastatin kezeléssel elért átlagos százalékos összkolesz- terinszint- csökkenés	Atorvastatin/ simvastatinról rosuvastatinra váltással elért átlagos összkoleszterin- szint-csökkenés	A statinterápiá- val összesen elért átlagos százalékos összkoleszterin- szint-csökkenés	Atorvastatin/ simvastatinról rosuvastatinra váltással a koc- kázatbesorolás- nak megfelelő összkolesz- terin-célértéket elért betegek százalékos aránya	Az atorvastatin/ simvastatin kezeléssel elért átlagos száza- lékos LDL- koleszterin- szint-csök- kenés	Atorvastatin/ simvastatinról rosuvastatinra váltással elért átlagos száza- lékos LDL- koleszterin- csökkenés	A statinterá- piával összesen elért átlagos százalékos LDL-kolesz- terin-csökkenés	Atorvastatin/ simvastatinról rosuvastatinra váltással a koc- kázatbesorolás- nak megfelelő LDL-kolesz- terin-célértéket elért betegek százalékos aránya
Igen nagy kockázatú FH-s betegek	25,2%	41,4%	56,2%	8,3%	13,7%	51,6%	58,2%	16,7%
Nagy koc- kázatú fami- liáris betegek	27,6%	36,2%	53,8%	22,6%	16,9%	39,7%	49,9%	29%

mmol/l célértéket, a rosuvastatinnal elért további TC-csökkenés 41,4% és az LDL-C esetén 51,6% volt. A magas CV kockázattal jellemzett familiáris betegek 22,6%-a érte el a TC-célértéket és 39,7%-a az LDL-C-célértéket. Ezeknél a betegekben a rosuvastatinnal további 36,2%-os TC- és 39,7%-os LDL-C-csökkenés volt látható. Így összesen a statinterápia elkezdését megelőző, kezeletlen TC-hez képest 56,2%-os csökkenés volt észlelhető az FH-s és 53,8%-os csökkenés a familiáris betegekben. Az összesített LDL-C-csökkenés a kezeletlen állapothoz

képest 58,2% volt az FH-s és 49,9% a familiáris betegekben.

A 4. táblázatban a rosuvastatinra váltás előtti és utáni lipidparamétereket ábrázoltuk. A rosuvastatinkezelésre való átállást követően 3–6 hónap múlva az átlagos TC-csökkenés 3,88 mmol/l (p<0,001), az LDL-C-csökkenés 3,47 mmol/l (p<0,001) volt az FH-s betegek körében, míg a familiáris betegekben az átlagos TC-csökkenés 3,09 mmol/l (p<0,001) volt, az LDL-C-szint pedig 2,15 mmol/l-rel (p<0,001) csökkent. Mindkét betegcsoportban szignifikánsan

4. táblázat. A kezeletlen, az atorvastatin/simvastatin kezeléssel és a rosuvastatinkezeléssel elért lipidértékek

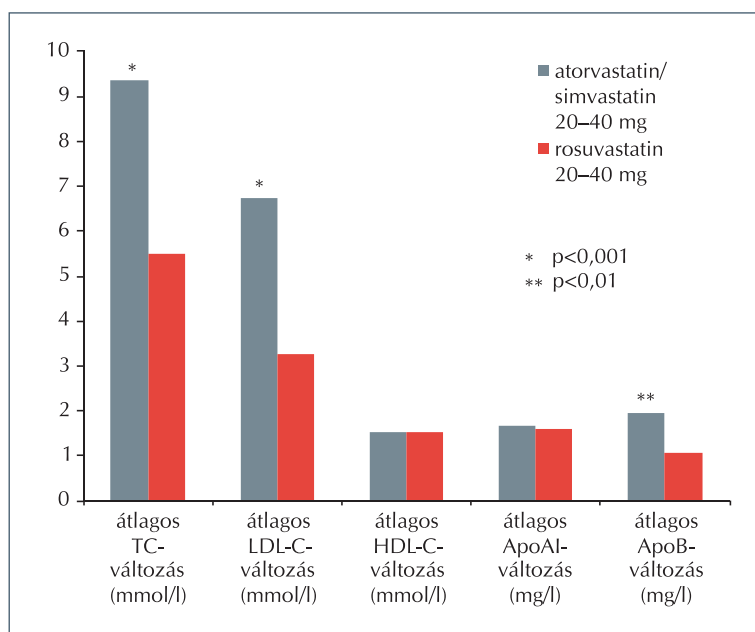
Kezeletlen betegek		Atorvastatin/simvastatin kezeléssel elért				
	átlagos TC (± SD)	átlagos LDL-C (± SD)	átlagos HDL- C-érték (± SD)	átlagos ApoAI (± SD)	átlagos ApoB (± SD)	
Igen nagy kockázatú FH-s betegek	12,53±2,45	7,8±1,0	1,51±0,3	1,67±0,26	1,96±0,15	
Nagy kockázatú familiáris betegek	11,8±3,26	6,52±1,1	1,6±0,2	1,61±0,22	1,99±0,14	
Rosuvastatinkezeléssel elért						
	átlagos TC (± SD)	átlagos LDL-C (± SD)	átlagos HDL- C-érték (± SD)	átlagos ApoAI (± SD)	átlagos ApoB (± SD)	
Igen nagy kockázatú FH-s betegek	5,49±1,1	3,26±0,6	1,51±0,3	1,59±0,23	1,06±0,22	
Nagy kockázatú familiáris betegek	5,45±1,32	3,27±0,82	1,54±0,4	1,56±0,3	1,07±0,25	

csökkent az ApoB-koncentráció is ($p < 0,01$, mindkét csoportban). Az átlagos HDL-C-szintek és az ApoA1-koncentrációk között nem volt szignifikáns eltérés (1. és 2. ábra).

A vizsgált betegcsoportban az alkalmazott nagyobb dózisú rosuvastatininterápiát a betegek jól tolerálták, jelentős mellékhatásokat nem tapasztaltunk. Igaz, a beválasztott betegek korábban már a más típusú, közepes-nagy dózisú statinkészítményeket is panaszmentesen szedték.

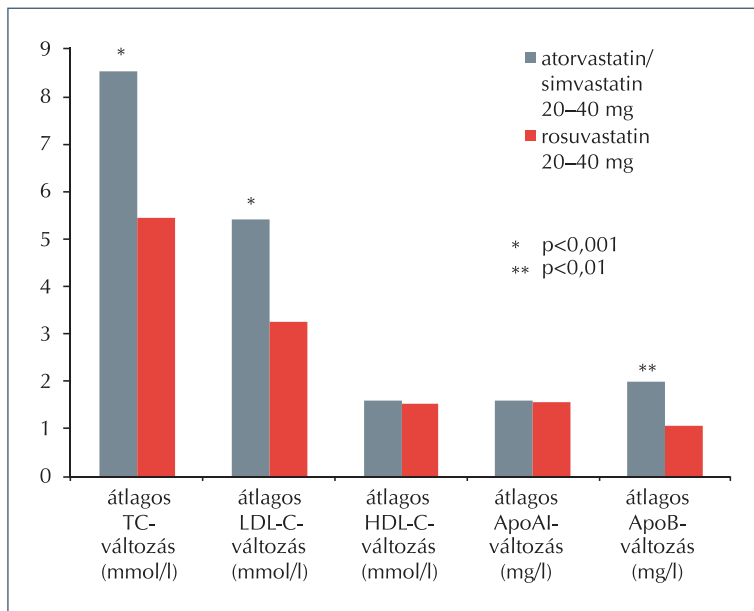
Következtetés

Korábbi vizsgálatok alapján a nagy cardiovascularis kockázatú betegekben az LDL-koleszterin szintjének csökkentése a cardiovascularis rizikót javító, kiemelt fontosságú tényezőnek tekintendő (2, 4). Irodalmi adatok alapján azt is mondhatjuk, hogy minden 1%-os koleszterinszint-csökkenés 2–3%-kal mérsékeli a szívinfarktus előfordulásának kockázatát és a kiindulási LDL-koleszterin 2–3 mmol/l csökkentésével 40–50%-kal csökkenthető a cardiovascularis mortalitás (14). Vizsgálatunk eredményei azt mutatják, hogy a nagyon nagy kockázatú FH-s betegeknél és a nagy kockázatúnak tekintett familiáris betegeknél is elérhető az 50-60% körüli LDL-kolesz-



1. ábra. Igen nagy kockázatú FH-s betegek

terin-csökkenés rosuvastatinkezeléssel, habár a betegek a betegség jellegéből adódóan így is viszonylag kis száma érte el a kockázatbesorolásnak megfelelő lipidcélértékeket. Azt találtuk, hogy más statinkészítményről rosuvastatinra vál-



2. ábra. Nagy kockázatú familiáris betegek

toztatott kezelés kedvezően segítheti elő az igen nagy CV kockázatú FH-s betegek lipidcélértékeinek elérését. A tanulmány eredményei szerint a rosuvastatinkezelés erőteljesen csökkenti az összkoleszterin és az LDL-koleszterin szintjét, ezáltal a többi vizsgált statinhoz képest több FH- vagy familiáris beteg tartható a megfelelő LDL-koleszterin-célérték közelében. A rosuvastatinkezelés a betegek részéről jól tolerálható volt, továbbá jól kombinálható a vékonybél hámszjtjeiben a koleszterinfelszívódást szelektíven gátló ezetimibterápiával, így akár 20-25%-os járulékos LDL-koleszterin-csökkenés várható és még több hypercholesterinaemiás beteg érheti el a megfelelő lipidcélértékeket (15).

A publikációban szereplő adatok és információk a szerző terápiás gyakorlatát mutatják. A Xeter® alkalmazási előírásában foglaltaktól való eltérő alkalmazásért a RICHTER GEDEON Nyrt. nem vállal felelősséget.

Irodalom

- Genest J, Libby P. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (eds.). Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 47.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:1-8.
- Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262-8.
- Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:9-17.
- Schmidt HH, Stuhmann M, Shamburek R, Schewe CK, Ebhardt M, Zech LA, et al. Delayed low density lipoprotein (LDL) catabolism despite a functional intact LDL-apolipoprotein B particle and LDL-receptor in a subject with clinical homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2167-74.
- Marais AD, Blom DJ. Recent advances in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:288-94.
- Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, McNutt MC, Park SW, Prather HB, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Invest* 2006;116:2995-3005.
- Dong B, Wu M, Li H, Kraemer FB, Adeli K, Seidah NG, et al. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1alpha and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. *J Lipid Res* 2010;51:1486-95.
- Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nature Reviews Cardiology* 2014;11:563-75.
- Barrios V, Escobar C. Rosuvastatin along the cardiovascular continuum: from JUPITER to AURORA. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1317-27.
- Márk L, Paragh Gy. A koleszterin-célérték elérése egy új lipidcsökkentő gyógyszerrel, a rosuvastatinnal. *Metabolizmus* 2005;3:7-10.
- VI. Magyar Cardiovascularis Konszenzus konferencia ajánlása. *Metabolizmus* 2015;13(1).
- Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1-14.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baggio C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, 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;376:1670-81.
- Paragh Gy, Harangi M, Balogh Z. II. Magyar Terápiás Konszenzus a cardiovascularis betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. A legújabb evidence based lipidvizsgálatokról. *Metabolizmus* 2006;4:29-33.