

PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

ÚJ EVIDENCE-BASED LIPID-VIZSGÁLATOK

A KORÁBBI KONSZENZUS KONFERENCIÁN A REVERSAL, ASTEROID, PROVE-IT TIMI VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK FIGYELEMBEVÉTELÉVEL MEGFOGALMAZTUK AZT, HOGY JELENTŐS, 50%-OT MEGHALADÓ, 2 MMOL/L ALATTI ÉRTÉKRE TÖRTÉNŐ LDL-C-CSÖKKENTÉSSEL AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATA NEMCSAK LELESSÍTHATÓ, HANEM VISSZAFORDÍTHATÓ IS LEHET. ILYEN JELLEGŰ LDL-C-CSÖKKENTÉS A LEGHATÉKONYABB STATINKÉSZÍTMÉNYEKSEL MONOTERÁPIÁBAN, VAGY A KEDVEZŐ MELLÉKHATÁSPROFILLAL RENDELKEZŐ STATIN+EZETIMIB KOMBINÁCIÓS KEZELÉSSEL ÉRHETŐ EL. A TERÁPIÁS KONSZENZUS KONFERENCIÁT KÖVETŐEN KÖZÖLTÉK A JUPITER-VIZSGÁLAT EREDMÉNYÉT, AMELYBEN ARRÁ HÍVTÁK FEL A FIGYELMET, HOGY PRIMER PREVENCIÓBAN A NORMÁL KIINDULÁSI LDL-C-ÉRTÉK MELLETT MAGAS hsCRP ESETÉN ALKALMAZOTT STATINKÉZELÉS, A PRIMER VÉGPONTBAN 46%-OS, BÁRMELY OK MIATTI HALÁLOZÁSBAN 20%-OS RIZIKÓCSÖKKENÉST EREDMÉNYEZETT. AZ ELEMZÉSEK ARRÁ IS FELHÍVTÁK A FIGYELMET, HOGY AZ LDL ÉS A hsCRP EGYÜTTES CSÖKKENTÉSE NAGYOBB KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓCSÖKKENTÉST EREDMÉNYEZ, MINTHA CSAK AZ EGYIK PARAMÉTER SZINTJE CSÖKKEN. AZ ARMYDA-ACS- ÉS A NAPLES II-VIZSGÁLATOK AZT MUTATTÁK KI, HOGY AZ EGYSZERI NAGY DÓZISÚ ATORVASTATIN KEZELÉS A PCI ELVÉGZÉSE ELŐTTI 24 ÓRÁBAN CSÖKKENTI A NON-Q MI INCIDENCIÁJÁT ELEKTÍV PCI SORÁN. EZ A PROTEKTÍV HATÁS MÉG KIFEJEZETTEBB A MAGAS KIINDULÁSI hsCRP-SZINTEL RENDELKEZŐ BETEGEKBEN. A TANULMÁNYOK MÁSIK RÉSE ARRÁ MUTATOTT RÁ, HOGY AZ LDL-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉT KÖVETŐEN IS JELENTŐS MÉRTÉKŰ REZIDUÁLIS RIZIKÓ MARAD. LIPID VONATKOZÁSÁBAN A REZIDUÁLIS RIZIKÓ CSÖKKENTHETŐ A TRIGLICERID- ÉS A HDL-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉVEL. A TERÁPIA SORÁN A GLOBÁLIS LIPID-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉRE KELL TÖREKEDNI. A KORÁBBI KONSZENZUS KONFERENCIÁK HATÉKONYSÁGÁT IS BEMUTATJÁK AZOK AZ EREDMÉNYEK, AMELYEK A MAGYAR CÉL-, REALITY- ÉS MULTIGAP-VIZSGÁLATOKBAN TAPASZTALHATÓK. EZEK ARRÁ UTALNAK, HOGY A KORÁBBI KONSZENZUS KONFERENCIÁK IS HOZZÁJÁRULTAK AZOKHOZ A KEDVEZŐ EREDMÉNYEKHEZ, AMELYNEK KÖVETKEZTÉBEN MAGYARORSZÁGON IS CSÖKKENT A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK SZÁMA. REMÉLJÜK, HOGY A IV. KONSZENZUS KONFERENCIA AJÁNLÁSAI, ÉS EZEK GYAKORLATI MEGVALÓSÍTÁSA TOVÁBB SEGÍTI A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK ELLENI KÜZDELMET.

Kulcsszavak: LDL-C, teljes lipid kontroll, CÉL, REALITY, MULTIGAP

NEW EVIDENCE-BASED LIPID STUDIES. BASED ON THE RESULTS OF THE REVERSAL, ASTEROID AND PROVE-IT TIMI STUDIES WE PROPOSED AT THE PREVIOUS CONSENSUS CONFERENCE THAT REDUCING LDL-C BY AT LEAST 50% (TO LESS THAN 2 MMOL/L) RESULTED IN A SIGNIFICANT SLOWDOWN – OR EVEN IN REVERSAL OF ATHEROSCLEROSIS. THIS EXTENT OF LDL-C REDUCTION CAN BE ACHIEVED WITH MONOTHERAPY BY THE MOST EFFECTIVE STATINS, OR BY COMBINATION THERAPY COMPRISED OF STATINS AND EZETIMIBE. THE RESULTS OF THE JUPITER TRIAL WAS PUBLISHED AFTER THE CONSENSUS CONFERENCE WHICH SHOWED THAT STATIN TREATMENT – IN PRIMARY PREVENTION – STARTED AT NORMAL LDL-C AND HIGH hsCRP LEVELS RESULTED IN A 46% RISK REDUCTION AT THE PRIMARY END POINT AND A 20% RISK REDUCTION IN TOTAL MORTALITY OF ANY CAUSES. IT WAS ALSO SHOWN THAT DECREASING LDL-C AND hsCRP TOGETHER RESULTED IN A GREATER CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION THAN REDUCING ANY PARAMETER ALONE. THE ARMYDA-ACS AND NAPLES STUDIES SHOWED THAT HIGH-DOSE ATORVASTATIN GIVEN ONCE 24 HOURS BEFORE ELECTIVE PCI REDUCES THE INCIDENCE OF THE NON-Q MYOCARDIAL INFARCTION. THIS PROTECTIVE EFFECT IS MORE PRONOUNCED IN PATIENTS WITH HIGH hsCRP LEVELS. IT HAS ALSO BEEN SHOWN THAT EVEN AFTER THE ATTAINMENT OF THE TARGET LDL-C LEVELS, A SIGNIFICANT RESIDUAL RISK REMAINED, WHICH COULD BE DECREASED IF THE TARGET TRIGLYCERIDE AND HDL-C LEVELS WERE REACHED. THEREFORE, WE SHOULD ASPIRE TO REACH THE GLOBAL TARGET LIPID LEVELS. THE EFFECTIVENESS OF THE PREVIOUS CONSENSUS CONFERENCES IS SEEN IN THE RESULTS OF THE HUNGARIAN STUDIES NAMED CÉL, REALITY AND MULTIGAP SHOWING A FAVOURABLE DECREASE IN THE NUMBER OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN HUNGARY. WE HOPE THAT THE GUIDELINES OF THE 4TH CONSENSUS CONFERENCE AND THEIR STRICT APPLICATION WILL FURTHER THE CONTEST AGAINST CARDIOVASCULAR DISEASES.

Keywords: LDL-C, total lipid control, CÉL, REALITY, MULTIGAP

Korábbi primer prevenció vizsgálatok azt igazolták, hogy az alacsony kockázatú, közel normális koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél alkalmazott statinkezelés kedvező hatást gyakorol a kardiovaszkuláris eseményekre. Az átlagos életkorral és alacsony low-density lipoprotein (LDL)-koleszterinszinttel rendelkező egyéneknél primer prevenció vizsgálatok-

ban is körülbelül a betegek felénél fordult elő kardiovaszkuláris esemény (1). Mind az AFCAPS/TexCAPS, mind pedig a WOSCOPS primer prevenció tanulmány azt bizonyította, hogy a statinkezelés csökkenti a koronária-események kockázatát (2, 3). *Ridker és mtsai* 5742 beteg 5 éves rando-

kardiovaszkuláris eseményeket azon betegeknél csökkentette, akiknél a koleszterin/HDL-arány az átlagosnál magasabb volt, valamint azoknál, akiknél koleszterin/HDL-arány alacsonyabb volt az átlagosnál, de a CRP-szint magasabb volt, mint az átlag (4). Az AFCAPS/TexCAPS-vizsgálat részlemezései hívták fel arra a figyelmet, hogy a magasabb C-reaktív fehérjeszinttel

(CRP) rendelkező egyéneknél a simvastatin kedvezőbb hatást fejtett ki azokhoz képest, akiknek a CRP-eredménye a normál tartományban mozgott. Ez vetette fel azt a kérdést, hogy vajon olyan egyéneknél, akiknek a kiindulási koleszterinszintje alacsony, vagy normális, de magasabb CRP-értékkel rendelkeznek, a tartós statinkezelés milyen hatást gyakorol a kardiovaszkuláris végpontokra.

A JUPITER-tanulmányba 26 országból 9 ezer, 3,4 mmol/l-nél kisebb kiindulási LDL-szinttel és 2 mg/l-nél nagyobb CRP-vel rendelkező egyént vizsgáltak. Azt vizsgálták, hogy tartós 20 mg/nap rosuvastatin, placebóval történő összehasonlítása során milyen hatást gyakorol a kardiovaszkuláris eseményekre, a kardiovaszkuláris halálra, a miokardiális infarktusra, a stroke-ra, az instabil anginára, valamint a hospitalizációra olyan egészséges férfi, vagy nőbetegeknél, akiknek az LDL-koleszterinszintje 3,4 mmol/l-nél kisebb, és akik 2 mg/l-nél magasabb CRP-szinttel rendelkeznek (5). A tanulmány másodlagos végpontja a hosszú távú rosuvastatin kezelés biztonságosságának megítélése a placebohoz képest, összehasonlítva az összhalálózást, a nem-kardiovaszkuláris halálózást, a diabétesz incidenciáját, a vénás trombotikus események és a csonttörések gyakoriságát.

A 20 mg rosuvastatin alkalmazása az előző tanulmányokhoz képest nagyobb mértékű LDL-C-szint csökkenést és CRP-csökkenést hozott létre. 20 mg rosuvastatin kvartilisbe eső csoportban (10). Ezek az eredmények a triglicerid és a HDL jelentőségére hívják fel a figyelmet a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében. *Staneek és mtsai* vizsgálatai is arra mutattak rá, hogy azon betegeknek, akik minden lipidparaméterben elérték az optimális célértéket, a kardiovaszkuláris esemény gyakorisága jóval alacsonyabb volt azon egyénekhez képest, akik csak kettő, egy vagy egyetlen lipidértékben sem érték el az optimális értéket (11). Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy az LDL csökkentésén kívül a HDL és a triglicerid normalizálására is kell törekednünk. A mai ajánlások alapján elsődleges az LDL-szint csökkentése, másodlagos a HDL-szint emelése és harmadlagos a trigliceridszint csökkentése.

A lipidcsökkentő kezelések elsősorban választandó szerepe, a statinok monoterápiás alkalmazásával sok esetben nem vagyunk képesek az LDL-, HDL-koleszterin- és triglicerid-célértékek elérésére. Ezért megfontolandó a teljes lipidprofil kontrolljának biztosítása céljából a kombinált kezelés. Kombinált kezelés során lehetőleg olyan szereket kell alkalmazni, amelyek egymás lipidcsökkentő hatását fokozzák, míg mellékhatásaik nem adódnak össze (12). Az LDL-koleszterin-célértékek elérése céljából

önmagában 47%-ban, a hsCRP-csökkenés önmagában 58%-ban, míg a kettő együttesen 65%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot.

A REVERSAL-vizsgálatban az LDL-csökkenés önmagában 2 mm³-es atheromatér fogat-növekedést eredményezett, míg a hsCRP 1 mm³-es csökkenést. A kettő együttesen 2 mm³-es térfogatsökkenést eredményezett. Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a statin-csökkentő kezelés CRP-re és LDL-re gyakorolt hatása részben egymástól független, és ezek a hatások a kardiovaszkuláris kockázatot tekintve erősítik egymást.

A nagy dózisu statinnal végzett vizsgálatokban az 1,8 mmol/l-es LDL-célértéket elérve azt találták, hogy a betegek jelentős részének még jelentős kardiovaszkuláris rizikója marad. A PROVE-IT TIMI-, IDEAL- és TNT-tanulmány eredményei is ezt igazolták (7, 8). Az 1,8 mmol/l LDL-értéket elért betegeknek azon betegcsoportban, akiknél a triglicerid 1,7 mmol/l felett volt, nagyobb volt a kardiovaszkuláris betegség előfordulásának gyakorisága azon betegekhez képest, akiknél a triglicerid 1,7 mmol/l volt (9). Más tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy az 1,8 mmol/l-es LDL-célértéket elérő betegeknek a kardiovaszkuláris rizikó különbözött attól függően, hogy milyen volt a betegek HDL-értéke. A legalacsonyabb kvartilisban lévő HDL-csoportban szignifikánsan nagyobb volt a kardiovaszkuláris esemény, mint a legmagasabb kvartilisba eső csoportban (10). Ezek az eredmények a triglicerid és a HDL jelentőségére hívják fel a figyelmet a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében. *Staneek és mtsai* vizsgálatai is arra mutattak rá, hogy azon betegeknek, akik minden lipidparaméterben elérték az optimális célértéket, a kardiovaszkuláris esemény gyakorisága jóval alacsonyabb volt azon egyénekhez képest, akik csak kettő, egy vagy egyetlen lipidértékben sem érték el az optimális értéket (11). Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy az LDL csökkentésén kívül a HDL és a triglicerid normalizálására is kell törekednünk. A mai ajánlások alapján elsődleges az LDL-szint csökkentése, másodlagos a HDL-szint emelése és harmadlagos a trigliceridszint csökkentése.

A lipidcsökkentő kezelések elsősorban választandó szerepe, a statinok monoterápiás alkalmazásával sok esetben nem vagyunk képesek az LDL-, HDL-koleszterin- és triglicerid-célértékek elérésére. Ezért megfontolandó a teljes lipidprofil kontrolljának biztosítása céljából a kombinált kezelés. Kombinált kezelés során lehetőleg olyan szereket kell alkalmazni, amelyek egymás lipidcsökkentő hatását fokozzák, míg mellékhatásaik nem adódnak össze (12). Az LDL-koleszterin-célértékek elérése céljából

az ezetimib és a statin kombináció ideálisnak tűnik, mert az ezzel elért alacsonyabb LDL-koleszterinszinttel a betegek jelentős része eléri a célértéket. Az optimális LDL ellenére sok esetben azonban továbbra is emelkedett marad a triglicerid- és a HDL-szint. Az amerikai irányelvek niacint és fibrátot, vagy azok statinnal való kombinációját ajánlják magas rizikójú, alacsony HDL-szinttel és magas trigliceridszinttel rendelkező egyéneknél (13, 15), és ezek adását a III. MKKK is javasolja (16). 53 tanulmány metaanalízise azt mutatta ki, hogy a fibrátok számszerűen nagyobb mértékű trigliceridszint csökkentést hoztak létre, mint a niacin. Ugyanakkor a niacin nagyobb mértékű HDL emelést váltott ki (17). A mindennapi gyakorlatban a fibrátok közül a gemfibrozil, a fenofibrát, a ciprofibrát és a bezafibrát kerül a leggyakrabban alkalmazásra. A kérdés az, hogy a kombinációs kezelésnél melyik fibrátkészítményt részesítsük előnyben. A legtöbb tapasztalat és klinikai vizsgálat gemfibrozil és fenofibrát adásával van. A statin+gemfibrozil tízenöttször gyakrabban vált ki rhabdomyolízist, mint a statin+fenofibrát kombináció (18). Ez az adat is azt támasztja alá, hogy a fenofibrát az a készítmény, amely különböző statinokkal kombinálható.

Ezen kombináció nyújtotta terápiás lehetőség kedvező lipidmoduláló hatását bizonyítják a korábban végzett vizsgálatok is. Így a SAFARI-tanulmányban (Simvastatin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia) 618 kombinált hiperlipidémiás beteget 20 mg simvastatinnal vagy 20 mg simvastatin+160 mg fenofibráttal kezeltek 12 héten keresztül. A vizsgálat során azt találták, hogy a kombinált kezelés szignifikánsan jelentősebb triglicerid és LDL csökkentést és HDL emelést váltott ki, mint a simvastatin monoterápia. Ugyanakkor a kombinációs terápia során csökkent a kicsi denz LDL aránya is (19). *Athyros és mtsai* 120 fő 2-es típusú, ISZB-vel nem rendelkező diabéteszes beteget kezeltek 24 hétig, 20 mg atorvastatin és 200 mg fenofibrát kombinációval. Jelentős, 46%-os LDL-szint, 50%-os trigliceridszint csökkentést, és 22%-os HDL-szint emelkedést értek el a kezelés hatására (20). *Vega és mtsai* randomizált placebo-kontrollált tanulmányban kombinált hiperlipidémiás és metabolikus szindrómás betegeket három hónapig 10 mg simvastatin kezelésben részesítettek, majd ezt követően ugyanezek a betegek 10 mg simvastatin és 20 mg fenofibrát terápiát kaptak 3 hónapon keresztül. A kombinált kezelés során az aterogén diszlipidémia szignifikánsan javult a monoterápiához képest (21). *Derosa és mtsai* 48 kombinált diszlipidémiás 2-es típusú ISZB-s, diabéteszes beteget 200 mg fenofibráttal kezeltek 12 héten keresztül. A kombinált kezelés során az aterogén diszlipidémia szignifikánsan javult a monoterápiához képest (21).

lős csökkentette a non-Q miokardiális infarktus incidenciáját elektív PTCA során. Ez a kedvező hatás még kifejezettebb volt a magas kiindulási CRP-szinttel rendelkező betegek esetén.

A Johan Béla Népegészségügyi Program első alprogramjának fő célja, hogy ebben az évtizedben 20%-kal csökkenjen a 65 évesnél fiatalabb lakosság körében a szív-koszorúér-betegség miatti halálozás. Ennek egyik fontos eleme a magas koleszterinszint csökkentése. Ezen célok elérése érdekében 2003, 2005, és 2007 novemberében 13 társaság közösen alakította ki azt a konszenzusos ajánlást, amely Magyarországon is hatékonyabbá teszi a szív-érrendszeri betegségek megelőzését. Ezen ajánlás – az amerikai és az európai ajánlást is figyelembe véve – az igen nagy kockázatú betegeknek 3,5 mmol/l-es összkoleszterin, 1,8 mmol/l-es LDL-C, a nagy kockázatú betegeknek 4,5 mmol/l-es összkoleszterin, 2,5 mmol/l-es LDL-C, míg a kardiovaszkuláris lünetektől mentes nagy kockázatú betegeknek 5,0 mmol/l-es összkoleszterin és 3,0 mmol/l-es LDL-koleszterin-célértéket javasolja. A triglicerid-célérték minden betegcsoportban 1,7 mmol/l-nél kisebb, a HDL-C férfiaknál 1,0 mmol/l felett, nőknél 1,3 mmol/l felett legyen (37,

38). Ezen terápiás célértékek populációs szinten történő minél nagyobb mértékű megvalósulását segítette elő a CÉL-program. A MULTIGAP-vizsgálat lehetőséget adott számunkra arra, hogy megismerjük a háziorvosok és szakorvosok lipidcsökkentés terén végzett mindennapi tevékenységét. A CÉL-program eredményeként 2004 és 2008 között 0,73 mmol/l-es LDL-csökkentés jött létre. Korábbi vizsgálat azt mutatta ki, hogy 1 mmol/l-es LDL-csökkentés 27%-os kardiovaszkuláris morbiditás és 28%-os mortalitáscsökkenéssel jár együtt. Ennek alapján a CÉL-program eredményeként mintegy 20%-os relatív rizikócsökkenés várható, amely populációs szinten jelentős eredménynek tekinthető. A MULTIGAP-vizsgálat adatai alapján 2004-ben 3,34 mmol/l volt a kezelés eredményeként elért átlagos LDL-szint, 2008-ban pedig már 2,85 mmol/l. Ez az érték megközelítette a 2,6 mmol/l-es célértéket. A 0,5 mmol/l-es abszolút LDL-csökkentés a vizsgált periódus alatt szintén jelentős javulásnak tekinthető. A MULTIGAP 2008 vizsgálatban a kezelt, nagy kockázatú betegek 82%-ában legalább egy lipid-abnormalitás mutatkozott, míg 45%-ában kettő, vagy mindhárom lipidparaméter a célérték felett volt kezelés ellenére is. Ez a teljes lipidprofil

kontrolljának fontosságát támasztja alá. A 2004 és 2008 közötti időszakban Magyarországon is jelentősen csökkent a nagy kockázatú betegek körében az LDL-koleszterinszint. Mind a háziorvosok, mind a szakorvosok betegeinek egyre nagyobb aránya éri el a célértékeket. Ugyanakkor kiemelendő, hogy a kezelések során a legnagyobb hiba, hogy amikor a beteg bemutatja kezelőorvosának a célérték feletti lipidszintet igazoló laboreredményt, a szakorvosok 57%-a, a családorvosok 89%-a nem módosít az elégtelen kezeléssel. Öröndetes viszont, hogy egyre több beteg részesül kombinált lipidcsökkentő terápiában, ami a célértékek egyre nagyobb arányú elérésének legfontosabb útja (39). A korábbi Konszenzus Konferenciák ajánlásainak a mindennapi gyakorlatban történő bevezetése is szerepet játszott abban, hogy a magyar kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási mutatókban 2004 és 2008 év között további csökkenés figyelhető meg.

Jelen Konszenzus Konferencia reményeink szerint egyértelmű ajánlásaival és a kardiovaszkuláris prevenció szempontjából érdekelt társaságok együttműködéséért ezen kedvező tendenciák további folytatását segítheti elő.

IRODALOM

- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–1565.
- 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; 279: 1615–1622.
- 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.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959–1965.
- Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292–2297.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
- 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.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.
- 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.
- Stancik EJ, Sarawate C, Willey VJ, et al. Risk of cardiovascular events in patients at optimal values for combined lipid parameters. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 553–563.
- Braunwald E. *A Textbook of Cardiovascular Medicine* 5th ed. Philadelphia, Pa.: WB Saunders Company; Heart Disease 1997; 847.
- Smith SC, Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.
- Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4–42.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114–126.
- Pados G, Szollár L, Romics L. Bevezető gondolatok a III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásairól. *Metabolizmus* 2008; 6: 3–6.
- Bijmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 185–197.
- Fazio S. Management of mixed dyslipidemia in patients with or at risk for cardiovascular disease: a role for combination fibrate therapy. *Clin Ther* 2008; 30: 294–306.
- Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002; 25: 1198–1202.
- Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 956–960.
- Derosa G, Cicero AE, Bertone G, et al. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2004; 26: 1599–1607.
- Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 608–658.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–1298.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001 Nov 29; 345 (22): 1583–1592.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106 (16): 2055–2060.
- Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2243–2250.
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin in atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.
- Cannon CP. Combination therapy in the management of mixed dyslipidemia. *J Intern Med* 2008; 263: 353–365.
- HPS2-THRIVE: Treatment of High density lipoprotein to Reduce the Incidence of Vascular Events. <http://controlled-trials.com/iscrctn/pt/29503772>. 2007.
- Clinical Trials. gov. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events HPS2-THRIVE. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630 2007.
- 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.
- Serruys PW, de Feyter P, Banghazir R, et al. The Lescol(R) Intervention Prevention Study (LIPS): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiovasc Intervent* 2001; 4: 165–172.
- Pascieri V, Patti G, Nusca A, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674–678.
- Chang SM, Yazbeck N, Lakkis NM. Use of statins prior to percutaneous coronary intervention reduces myonecrosis and improves clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 193–197.
- Romics L, Szollár L, Karádi I, et al. Összefoglalás a hyperlipoproteinaemiák kezelését irányelveiről. *Metabolizmus* 2003; 1: 2–4.
- Szollár L, Paragh G, Pados G. II. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia, a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. Összeállította a Társaság Munkabizottsága. *Metabolizmus* 2005; 4: 260–261.
- Paragh Gy, Márk L, Karádi I, et al. Nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek lipidszint-csökkentő kezelésének változása 2004 és 2008 között Magyarországon. *Cardiologia Hungarica* 2009; 39: 245–250.