

PARAGH GYÖRGY DR., SIRA LÍVIA DR., BALOGH ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A HYPERLIPIDAEMIÁK TERÁPIÁJÁNAK ÚJABB LEHETŐSÉGEI

A LIPID-ABNORMALITÁS A FELGYORSULT ATEROSZKLERÓZIS EGYIK LEGFONTOSABB KEZELHETŐ RIZIKÓTÉNYEZŐJE, KÜLÖNÖSEN FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN. JELENLEG A STATINOK AZ LDL-KOLESZTERIN SZINTJÉT CSÖKKENTŐ ELSŐ VONALBELI GYÓGYSZEREK, AMELYEK IGAZOLTAN JELENTŐS VÉDELMEZT NYÚJTANAK A KORONÁRIABETEGSÉGGEL ÉS A SZÍV EREDETŰ HALÁLOZÁSSAL SZEMBEN, AZONBAN MÉG AZ INTENZÍV STATINKEZELÉST KÖVETŐEN IS SZÁMOTTEVŐ REZIDUÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ MARAD. EMELLETT A NAGY KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓJÚ SZEMÉLYEK JELENTŐS RÉSZÉ NEM ÉRI EL AZ OPTIMÁLIS LDL-C-CÉLÉRTÉKET. A KÖZLEMÉNY RÖVIDEN ÁTTEKINTI AZ ÚJABBAN KIFEJLESZTETT LDL-C-SZINTET CSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK IRODALMI ADATAIT (ELSŐSORBAN A PCSK-9 GÁTLÓKAT, MIPOMERSENT, LOMITAPIDOT ÉS A CETP-GÁTLÓKAT ILLETŐEN). EZEN SZEREK ÍGÉRETESNEK TŰNNEK A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN SZENVEDŐ ÉS AZ IGEN MAGAS KOLESZTERIN- ÉS LDL-C-SZINTEL BÍRÓ NAGY RIZIKÓJÚ EGYÉNEK KEZELÉSÉT ILLETŐEN. AZONBAN A HOSSZÚ TÁVÚ BIZTONSÁGOSSÁGOT ÉS KLINIKAI HATÉKONYSÁGOT ILLETŐEN SZÁMOS TOVÁBBI, JELENLEG IS ZAJLÓ KLINIKAI VIZSGÁLAT ADATAIRA VAN MÉG SZÜKSÉG.

Kulcsszavak: ezetimib, PCSK-9 gátlók, mipomersen, lomitapid, CETP gátlók

NOVEL THERAPIES FOR TREATING HYPERLIPIDAEMIAS. THE LIPID ABNORMALITY IS ONE OF THE MAJOR MODIFIABLE RISK FACTORS FOR ACCELERATED ATHEROSCLEROSIS, ESPECIALLY IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA. CURRENTLY, STATINS ARE THE FIRST-LINE THERAPY IN LDL-CHOLESTEROL REDUCTION. ALTHOUGH STATINS CONFER WELL DOCUMENTED PROTECTION AGAINST CORONARY ARTERY DISEASE AND CARDIOVASCULAR DEATH, A CONSIDERABLE RESIDUAL RISK REMAINS AFTER INTENSIVE STATIN THERAPY. IN ADDITION, A SIGNIFICANT PROPORTION OF PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK DO NOT ACHIEVE THE OPTIMAL LDL-CHOLESTEROL TARGET LEVEL. THIS ARTICLE BRIEFLY SUMMARIZES THE RECENT LITERATURE ABOUT NOVEL LDL-CHOLESTEROL LOWERING DRUGS (NAMELY PCSK-9 INHIBITORS, MIPOMERSEN, LOMITAPID AND CETP INHIBITORS), WHICH ARE PROMISING FOR THE TREATMENT OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND HIGH-RISK PATIENTS WITH MARKEDLY ELEVATED SERUM CHOLESTEROL AND LDL-C LEVELS. HOWEVER, THEIR LONG-TERM SAFETY AND THEIR CLINICAL IMPACT ON LONG-TERM CARDIOVASCULAR OUTCOMES WILL NEED TO BE INVESTIGATED IN SEVERAL ONGOING CLINICAL TRIALS.

Keywords: ezetimibe, PCSK-9 inhibitors, mipomersen, lomitapid, CETP inhibitors

Seth S. Martin véleménye szerint a korábbi lipidcsökkentő ajánlások módosítása indokolt, mert azok több ponton nem felelnek meg a mai elvárásoknak. A kardiovaszkuláris rizikótényezőket sokkal pontosabban kellene becsülnünk. Egyszerűsítendő a kezdő terápiás algoritmusok, a statinterápia egyértelmű prioritása mellett. Nem szükséges szigorú nyomon követés a lipidellenőrzések során, valamint az ideális LDL-C-célérték $<1,8$ mmol/l.

Ezen kívül meg kell határoznunk azt a kiindulási LDL-C-szintet, ami már terápiás beavatkozást indikál, valamint azt az LDL-C-szintet, ami azonnali gyógyszeres kezelést igényel, illetve az 1. rizikó-kategóriában meg kell határoznunk az LDL-C-célértéket (1). Ezen megállapításokat támasztja alá az, hogy a nagy metaanalízisek, így a Cholesterol Treatment Trialists' Trial, mintegy 170 000 egyént magába foglaló, 28 tanulmány elemzése során egyértelmű-

en bizonyította, hogy a statinterápia előnye független a kiindulási koleszterinszinttől (2). A statin napjainkban egyértelműen az elsővonalbeli lipidcsökkentő terápia. Hatékony statinkezelés szükséges a legtöbb, rövid távon magas rizikóval rendelkező beteg számára. Az egész élettartamra szóló, magas rizikó esetén is előnyös a statinkezelés, és ezért adása preferálandó (3). A lipidszinteket csökkentő kezelés során elsődlegesen a globális kardiome-

tabolikus rizikót kell mérsékelnünk, nem önmagában az LDL-C-szintet (4). A statinterápiát azért tartják elsődlegesnek, mert legjobb a terápiás hatékonysága és a legkiterjedtebb kardiovaszkuláris keményvégpontú vizsgálatokat statinokkal végezték (5). Egyúttal az eddigi vizsgálatok igazolták a statinok biztonságosságát, továbbá a generikumok megjelenésével a statinkezelés költséghatékonyvá is vált. Ezeket figyelembe véve az American Heart Association, American College of Cardiology Foundation Secondary Prevention és az Amerikai Egyesült Államokon kívüli ajánlások a statinterápiát javasolják elsődleges lipidcsökkentő terápiának (6, 7, 8, 9).

A kérdés az, hogy a statinkezelés milyen dózisban történjen?

A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy az intenzív statinkezelés a szokványos dózisú statinkezeléshez képest hatékonyabb, és szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a kardiovaszkuláris események számát, a koronária eredetű halálozást, a stroke gyakoriságát és a koszorúér-revaszkularizáció iránti igényt (10).

A nagy rizikóval rendelkező diabeteszes betegek 14 tanulmány elemzése során, amely tanulmányok 18 686 diabeteszes beteget foglaltak magukba és ezen tanulmányokban 4,3 évig követték a betegeket, azt találták, hogy 1 mmol/L LDL-C-szint csökkenés 9%-os összhálalozás, 21%-os major kardiovaszkuláris esemény, 22%-os AMI, vagy koronária eredetű halálozás, 25%-os koronária-revaszkularizáció és 21%-os stroke csökkenést eredményezett. Az elemzés arra is felhívta a figyelmet, hogy 100 statint szedő cukorbetegből 42-vel kevesebb ér-esemény történt azokhoz képest, akik statinkezelésben nem részesültek (11).

A STATINOK HATÁSA AZ ÚJONNAN KIALAKULÓ DIABETES MELLITUSRA

A statinok jelentőségét a primer prevencióban a korábbi nagy multicentrikus tanulmányok igazolták. Az AFCAPS/TEXCAPS-tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási hsCRP-je magasabb volt, a statinok kifejezetten csökkentették a kardiovaszkuláris

eseményt. Ezért a JUPITER-tanulmányba olyan betegeket választottak, akiknek magas kiindulási hsCRP-értékük volt és a kiindulási LDL-koleszterin a normális értéken volt. Ebben a tanulmányban azt találták, hogy a rosuvastatin alkalmazása mellett szignifikánsan csökkent mind az LDL-, mind a CRP-érték és a klinikai végpontokban is jelentős szignifikáns csökkenést észleltek: az összhálalozás, kardiovaszkuláris halálozás jelentősen javult. Ezen tanulmány elemzése arra is felhívta a figyelmet, hogy a rosuvastatin szedő csoportban gyakoribb lett az újonnan megjelenő diabetes mellitus (12). A JUPITER-, WOSCOPS-, HPS-, LIPID-, ASCOT-, CORONA-tanulmányok metanalízise arra hívta fel a figyelmet, hogy az új diabetes kockázata szignifikánsan nem változott ezen tanulmányokba bevont 57 593 beteg 3,9 éves követése során. Abban az esetben, hogy ha a WOSCOPS-tanulmányt kivették az elemzésből, mivel ebben a tanulmányban nem volt rendesen definiálva a diabetes kritériuma, akkor azt találták, hogy a diabetes kockázata szignifikánsan növekedett (13).

Felvetődik annak a lehetősége, hogy a statinok lipid- vagy zsírdékonysága befolyásolhatja-e az új diabetes megjelenését. A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a statinok közül a legkifejezettebb diabetogén hatással a rosuvastatin rendelkezik. Ennél kisebb mértékű diabetogén hatású a simvastatin, ez követi az atorvastatin (14–16). Ezzel szemben a zsirodékony pravastatin sem az inzulinszekréciót, sem az inzulin iránti szöveti érzékenységet nem befolyásolja hátrányosan. További kérdés az, hogy a statinok dózisa hatással van-e az új diabetes megjelenésére? Három nagy tanulmány elemzése alapján azt találták, hogy az intenzív dózisú statinkezelés növeli az új diabetes incidenciáját, a mérsékelt dózisú statinterápiához képest (14–16). Négy nagy klinikai tanulmány szintén azt igazolta, hogy az intenzív statinterápia rontja az inzulinrezisztenciát (16). Az intenzív statinkezelés nagyobb mértékű LDL csökkenéssel jár, ezért felvetődött az a kérdés, hogy az új diabetes megjelenésében nincs-e szerepe a nagyobb mértékű LDL-koleszterin csökkenésnek. Az elemzések egyértelműen azt

mutatták, hogy nincs szignifikáns összefüggés az LDL-csökkenés mértéke és az új diabetes kialakulása között (15). A vízdékony statinok (rosuva-, atorva- és simvastatin) a β -sejtek inzulinszekrécióját károsítják, a kisméretű GTP-ázok (Rho, Rac, DC42), valamint az L-típusú Ca^{2+} -csatornák működésének károsítása, az ATP-függő K^{+} -csatornák blokkolása, valamint a GLP-1 mediálta inzulinszekréció zavara miatt. Az inzulin iránti érzékenységet a simvastatin dokumentáltan rontja az inzulin jelátvitelben fontos Akt-szignálút működésére hatva, valamint a prenilizált fehérjék csökkentése révén a GLUT-4 expresszió is csökken. Emellett a kialakuló myopathia is hozzájárulhat az inzulinrezisztencia romlásához (17). Ezért az LDL-szint csökkentésére a célérték elérése érdekében olyan terápiás lehetőséget kell választani, amely jelentős LDL-C-szint csökkenést eredményez anélkül, hogy növelnénk az új diabetes megjelenésének rizikóját. Ennek egyik alternatívája lehet az ezetimib+statin kombináció. Számos tanulmány azt igazolta, hogy ezen kombinációval a betegek jóval nagyobb százaléka éri el a célértéket, kisebb statindózisok mellett (18).

REZIDUÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ

Vareka és munkatársai 82 dyslipidaemiás beteget napi 30 mg atorvastatinnal és 10 mg ezetimibbel kezeltek. A betegek 42%-a érte el az LDL-célértéket. A tanulmányba tartozó 2-es típusú cukorbeteg 48%-a érte el az LDL-C-célértéket (18). A lipidcsökkentő kezelés során annak ellenére, hogy a betegek egy része eléri az LDL-célértéket, mégis megmarad mintegy 60-70%-os kardiovaszkuláris rizikó. Ezt hívjuk reziduális rizikónak. Ennek hátterében számos tényező állhat: nem megfelelő kezelés, nem tökéletes a lipid rizikófaktorok kontrollja, egyéb rizikótényezők, a hsCRP-, Lp(a)-, LDL-C-célérték elérése után egyéb lipidfrakciók nem megfelelő kontrollja, ilyenek a non-HDL-koleszterin-, HDL-C-, apoB-, trigliceridszintek. Korábbi vizsgálatok arra utaltak, hogy azon betegeknél, akik elérték az 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéket, de a HDL-C-szintjük 0,9 mmol/l alatt volt, vagy a triglicerid 1,7 mmol/l fölött maradt, nagyobb volt a kardiovaszkuláris eseményráta azok-

hoz képest, akik a fenti paraméterekben is elérték a célértéket (19).

A HDL-C szintjének emelése és a trigliceridszint csökkentése kardiovaszkuláris eseményt csökkentő hatásának megítélésére végezték el az ACCORD-vizsgálatot, amelybe 5518 2-es típusú diabéteszes beteget vontak be. A betegek egyik fele simvastatin kezelésben részesült, ez biztosította az LDL-C célértékre történő kezelést. A másik fele simvastatin+fenofibrát kezelést kapott, ami biztosította az LDL-C-célértéken kívül a triglicerid és HDL-C-célérték elérését. A tanulmányban nem észleltek szignifikáns kardiovaszkuláris esemény csökkenést a kombinált kezelés mellett. Ez részben azzal volt magyarázható, hogy a betegek kiindulási triglicerid- és HDL-C-értéke közel volt a célértékhez. Abban az esetben, ha azokat az egyéneket vizsgálták, akiknek kiindulási trigliceridszintje 2,3 mmol/l fölött volt, a HDL-je pedig 0,88 mmol/l alatt volt, 31%-os rizikócsökkenést észleltek (20). Más tanulmányban 75 512 2-es típusú diabéteszes beteg vizsgálata során azt találták, hogy a statin/fibrát kombináció nem volt hatékonyabb a kardiovaszkuláris végpontokat tekintve a statin monoterápiához képest (21).

Az AIM-HIGH-tanulmányban a statin+ER niacin alkalmazása során nem találtak szignifikáns előnyt a kardiovaszkuláris végpontokban a statin monoterápiához képest, sőt a niacin csoportban a stroke incidenciája növekedett, ezért a tanulmányt hamarabb be kellett fejezni (22). Ezen adatok is azt támasztják alá, hogy a mai lipidcsökkentő terápia során elsődleges a statinkezelés. Amennyiben hatékony gyógyszeres kezelést szeretnénk végezni, ahhoz ismerni kell a kiindulási LDL-C-szintet és ennek megfelelően kell kiválasztani a statin típusát és dózisát. Az igen nagy rizikójú kategóriába tartozó egyénnél 2,6 mmol/l fölötti kiindulási LDL-C-értéknél a statin+ezetimib kombináció ajánlott a célérték elérésére, míg a nagy rizikócsoportban a 3,2 mmol/l fölötti kiindulási LDL-C-értéknél javasolt a kombinációs kezelés. A többi esetben a statin monoterápia, a statin napi dózisának növelése javasolt. A ma rendelkezésre álló statinok közül a leghatékonyabb a rosuvastatin, ezt követi az atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin és

pravastatin. Maximális dózisban a rosuvastatin és atorvastatin közel 60%-os LDL-C-szint csökkentést képes létrehozni. A koleszterinszint csökkentésének másik fontos gyógyszere az ezetimib, ami a vékonybél nyálkahártyájában a Niemann-Pick C1 Like 1 transzportfehérje szelektív gátlásán keresztül fejti ki hatását (23). Ezáltal mintegy 21%-kal csökkenti az LDL-koleszterinszintet.

ÚJABB LIPIDCSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYEK

MIPOMERSEN

Az apoB100 az összes aterogén lipoprotein (VLDL, IDL, LDL, Lp(a)) összetevője. Az apoB100-szintézis gátlása ezért ígéretes lehetőség az ateroszklerózis lassítására, megelőzésére. A 20 nukleotid hosszúságú antisense oligonukleotid (ASO) közvetlenül kapcsolódik a megcélzott messenger RNS-hez, így megakadályozza az adott fehérje transzlációját. Ilyen, második generációs antisense oligonukleotid a mipomersen, ami az emberi apoB100 messenger RNS-éhez kapcsolódva gátolja az apoB100 termelődését, elsősorban a májban (24). A szubkután injekcióban alkalmazható mipomersen fázis 2-es vizsgálatban 13 hetes kezelés során azt bizonyította, hogy heti 50-400 mg közötti dózistartományban – az alkalmazott adagtól függően – az apoB-szintet 46-61%-kal, az LDL-C-szintet 45-61%-kal, a trigliceridszintet 46-53%-kal, Lp(a) szintjét 42%-kal, amíg a non-HDL-koleszterinszintet 44%-kal volt képes csökkenteni, ezzel szemben a HDL-szintje nem változott szignifikánsan (25). Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás (HeFH) betegeknek a meglévő statinterápia kiegészítésére adott heti 50-300 mg mipomersen dózisfüggő módon 23-33%-kal csökkentette az apoB, 21-34%-kal az LDL-C szintjét. Heti 200 és 300 mg-os dózisban volt a legmarkánsabb hatása a mipomersennek (25). *Visser és munkatársai* egy 13 hetes fázis 2. vizsgálatban azt találták, hogy heti 200 mg mipomersen 20-22%-kal csökkentette az apoB, az LDL-C és a Lp(a) szérum-szinteket (26).

A statinokat (elsősorban myopathia miatt) nem toleráló betegek, köztük HeFH egyének esetén a mipomersen

monoterápia az LDL-C-szintet 47%-kal, az apoB-szintet 46%-kal volt képes mérsékelni (27). Két, HeFH-betegek körében elvégzett fázis 3. vizsgálatban – társuló koronáriabetegség, illetve súlyos hyperlipidaemia esetén – heti 200 mg mipomersen az apoB-szintet 26-36%-kal, az LDL-C-t 28-36%-kal, az összkoleszterinszintet 19-28%-kal, az Lp(a) szintet 21-33%-kal csökkentette (28, 29). Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás (HoFH) betegek körében a heti 200 mg sc. dózisban adott mipomersen, az addig alkalmazott maximális, még tolerált dózisu statin mellé adva 25%-kal csökkentette az LDL-C szintjét, függetlenül a kiindulási LDL-C-szinttől, nemtől, etnikai hovatartozástól és életkortól (30). *Thomas és munkatársai* nem-FH-s, de korábbi koronáriabetegség vagy 2-es típusú diabetes mellitus miatt magas kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoportban heti 200 mg mipomersen hatására az LDL-C-, az apoB- és az Lp(a)-szintek szignifikáns javulását észlelték, anélkül, hogy a HDL-C és a triglicerid szintje érdemben változott volna (31).

A mipomersen nem a citokróm P450 (CYP450), sem egyéb gyógyszer metabolizáló (CYP1A2, CYP2C), CYP3A4) enzimrendszereken keresztül bomlik le, hanem a veséken át változatlan formában ürül ki. Ezért érdemi gyógyszer-kölcsönhatás nem várható alkalmazásakor (sem statinokkal, sem ezetimibbel kombinálva). Súlyosan beszűkült vesefunkciók, dializált betegekben, valamint klinikailag jelentős proteinuria esetén nem javasolt alkalmazása (32). Leggyakoribb mellékhatásai közé az injekció beszúrásának helyén kialakuló lokális bőrpír (az injekció beadása után 24 órán belül jelentkező erythema, fájdalom, bőrvizketés közel 100%-ban), influenzaszerű tünetek (az esetek 30-50%-ában), a májenzim-szintek (AST és főleg az ALT) emelkedése (a betegek 15-20%-ában), a máj zsírtartalmának növekedése, a zsírmáj romlása tartozik. A mipomersen kezelés első évében 3 havonta ellenőrizendők a lipid- és májenzim-szintek, a májenzim-szintek (ALT és AST) háromszorost meghaladó emelkedése esetén a mipomersen kezelést fel kell függeszteni. A hepatikus zsírtartalom ezen növekedésének klinikai jelentősége jelenleg még nem pontosan ismert

(33). HeFH-betegekben a mipomersen adásával az (invazív és drága) LDL-aferezisek számát lehetett lényegesen csökkenteni (34). 2013. januárban az FDA a mipomersent elfogadta a HoFH-betegek kiegészítő antilipidaemiás kezelésének. A jelenleg zárló, várhatóan 2015. májusban záruló FOCUS-FH fázis 3. tanulmányban a heti háromszor 70 mg mipomersen hatékonyságát és biztonságosságát hasonlítják össze a szokásos heti egyszer 200 mg sc. injekcióval (32).

LOMITAPID

A mikroszomális triglicerid transzport fehérje (MTTP) jelentős szerepet játszik a VLDL szintézisében a májsejtek endoplazmális retikulumában, valamint a vékonybélhám-sejtekben a chylomicron szintézisében. A neutrális lipideket (trigliceridet és a koleszterin-észtereket) kapcsolja az apoB100-hoz a májban, illetve az apoB48-hoz az intesztinális sejtekben. Az MTTP gátlása napi 1 mg/testsúlykg (átlagosan napi 67 mg) dózisú lomitapiddal egy 4 hetes, fázis 2. vizsgálatban 51%-os LDL-C, 55%-os apoB, 65%-os triglicerid és 60%-os non-HDL koleszterinszint csökkenést eredményezett, míg a HDL-C szintje 12%-kal emelkedett (35).

A lomitapidot az FDA 2012. decemberben engedélyezte HoFH-betegek zsírszegény diétát, valamint statinkezelést kiegészítő terápiás alternatívának (36). Egy 29 HoFH-beteget tartalmazó fázis 3. vizsgálatban az átlagosan napi 40 mg per os dózisban, kapszulában adagolt lomitapid a vizsgálat 56. hetében 44%-kal, míg a 78. hetében 38%-kal csökkentette az LDL-C szérumszintjét. Egyidejűleg az összkoleszterin- és az apoB-szintek is szignifikánsan javultak. Ezek az eredmények azért figyelemreméltóak, mert a hetente végzett LDL-aferezis közel 50%-kal képes csökkenteni az LDL-C szintjét, ezzel szemben a lomitapid napi egyszeri kapszula formájában alkalmazva ér el hasonló LDL-C-szintet csökkentő eredményt. Egy vizsgálatban a HoFH betegek LDL-aferezis igénye 46%-kal csökkenthető volt lomitapid alkalmazása esetén. A lomitapid gyakoribb mellékhatásai: hányinger, haspuffadás, hasmenés, steatorrhoea, a zsírdékony vitaminok hiánya, valamint nukleáris MR spektroszkópiával igazolható módon növeli a máj zsír (triglicerid)-

tartalmát, hepatomegaliát és steatosis hepatist okoz (37, 38, 39, 40, 41). A lomitapid a CYP450 enzimszisztemen keresztül metabolizálódik, ezért gyógyszerköcsönhatások lehetségesek. Farmakokinetikai vizsgálatok szerint napi 10 mg lomitapid is jelentősen növeli az egyidejűleg alkalmazott statinok szérumszintjét (33).

Jelenleg a lomitapid csak HoFH-betegek adekvát diétája, statin (+ezetimib) kezelésének kiegészítésére jöhet szóba, LDL-aferezis nélkül vagy azzal kombinálva (42).

A májra mellékhatások kiküszöbölését célozza a nem felszívódó, enterocytaspecifikus MTTP gátlók, így a JTT-130 és az SLx-190 kifejlesztése. Ezek a szerek elsősorban a posztprandiális lipidszintek (triglicerid és koleszterin) csökkentésére képesek, hepatotoxikus mellékhatások nélkül.

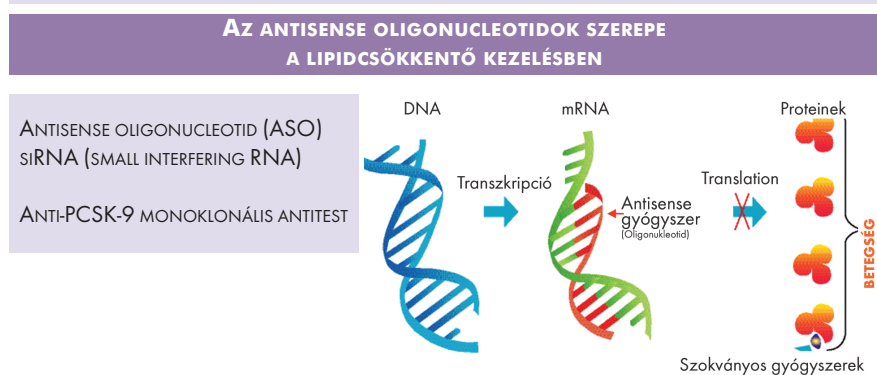
PCSK-9 (PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN-9) GÁTLÓK

A koleszterin szintézis további lehetősége a PCSK-9 gátlás. Ez a fehérje hozzákötődik az LDL-receptorhoz, elősegíti annak lizoszomális lebomlását és így csökkenti a sejtek felszínén az LDL-receptorok számát, ami a szérum

hasonló fenotípust eredményeznek, míg a funkcióvesztéssel járó (loss-of function) variánsok alacsony koleszterinszinttel és a koronáriabetegséggel szembeni védekezéssel rendelkeznek (33). A PCSK-9 transzkripcióját számos tényező szabályozza, így a SREBP-2 (sterol-regulatory element binding protein-2), a HNF-1 α (hepatocyt nukleáris faktor-1 α), a liver X receptor, a farnesoid X receptor, a PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α), valamint poszttranszkripcionális szinten a proteolitikus hatású proprotein convertase családból a furin és a PC5/6A inaktíválja a PCSK-9-et. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy a statin vagy ezetimib kezelés jelentősen emeli a PCSK-9 aktivitását, ez döntően az SREBP-2-n keresztül transzkripcionálisan szabályozott folyamat (30, 42).

A PCSK-9 gátlása monoklonális antitestekkel, antisense oligonukleotidokkal (ASO-k), valamint kismolekulájú inhibitorokkal, illetve kis interferáló RNS-ek (siRNS-ek) alkalmazásával lehetséges. Az ASO-kal kapott eddigi adatok szerint az LDL-receptor expresszió 2-3-szorosra volt növelhető, amit az LDL-C-szint 40-50%-os csökkenése kísért (42, 43) (1. ábra).

1. ÁBRA: AZ ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDOK SZEREPE A LDL-C SZINTJÉNEK CSÖKKENTÉSÉBEN



koleszterinszint emelkedéséhez vezet. Amennyiben gátoljuk ezt a fehérjét, fokozódik a sejtek felszínén a működő LDL-receptorok száma és jelentős mértékben csökken a szérum LDL-koleszterin-, Lp(a)-, non-HDL-koleszterinszint. A PCSK-9 a májsejtek mellett kimutatható a vékonybél hámsejtjeiben és a vesékben is.

A PCSK-9 gén domináns, funkciónyeréssel járó (gain-of function) mutációi a familiáris hypercholesterinaemiához

A fenti lehetőségek közül leginkább elterjedt a PCSK-9 gátlása monoklonális antitestekkel. Emberekben két, teljesen humanizált monoklonális antitestet vizsgáltak eddig legalaposabban, az AMG145-öt és a REGN727-et (44).

Az AMG145-t (evolocumabot) subcutan adva a plazma LDL-C-szintet 41-66%-kal csökkentette, az injekciók gyakoriságától és a dózistól függően, egyúttal az Lp(a)-szintet 9-27%-kal,

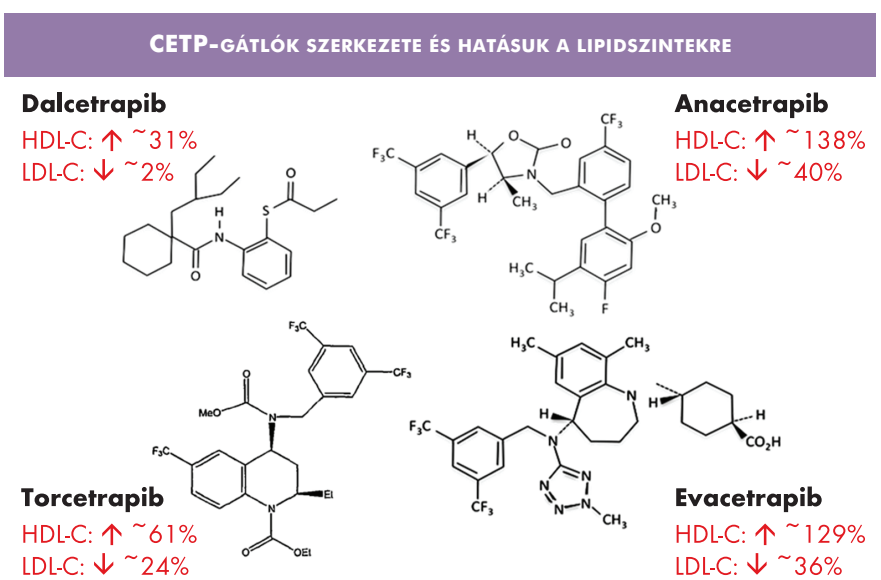
míg a HDL-C-koncentrációt 5-12%-kal növelte. Kéthetente 140 mg-ot adva a FH-s betegek LDL-C szintje 51%-kal csökkent (42). A TESLA (Trial Evaluating PCSK-9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities) vizsgálatban elsőként igazolták, hogy HoFH betegekben, akik az LDL-receptor gén defektív mutációt hordozzák, a PCSK-9 gátlás (ebben a tanulmányban 12 hétig 2 hetente 420 mg sc. AMG145-tel) képes az LDL-C-szintet szignifikánsan csökkenteni (12 hét alatt 16,5%-kal). Az LDL-receptor teljes hiánya esetén még kérdéses az AMG145 hatása (32, 45) A fázis 2. RUTHERFORD-vizsgálatban 168 HeFH-betegnek adtak az intenzív statin (+esetenként ezetimib) terápia mellé 4 hetente 350 mg (56 beteg), vagy 420 mg AMG145 sc. injekciót (56 fő), vs. placebo (56 személy). 12 hét alatt 43%-kal (350 mg AMG145), illetve 55%-kal (420 mg AMG145) csökkent az LDL-C szintje (vs. placebo) (46). Az AMG145-öt neutralizáló antitestet nem tudtak kimutatni a vizsgálat során.

Hasonló adatokat nyertek a REGN727-tel (alirocumabbal). Az LDL-C-szint csökkenés mértéke 45-65%-os volt egészségesekben, a HeFH-betegekben és a statin-rezisztens primer hypercholesterinaemiás személyekben 38-72%-os, a statinnal (esetenként ezetimibbel is) kezelt HeFH-betegekben 68%-os, a statinintoleráns primer hypercholesterinaemiás egyénekben pedig 73%-os mértékűnek bizonyult. Egyidejűleg az apoB, Lp(a) és a triglicerid szintje is szignifikánsan csökkent, míg a HDL-C-szint emelkedése csak minimális (max. 8,5%-os) volt (33, 47).

A PCSK-9 gátlása monoklonális antitestekkel (mind az AMG145, mind a REGN727) igen jól tolerálható, kevés mellékhatásaik közül kiemelendő az injekció beszúrásának helyén kialakuló enyhe lokális bőrpír. Néhány esetben leírtak generalizált allergiás bőrvizketést, nasopharyngitist, creatin kináz (CK)-szint emelkedést, valamint egy esetben leukocytoclasticus vasculitist (48).

Jelenleg számos fázis 3. vizsgálat zajlik a fenti két monoklonális antitesttel, így a REGN727-tel az ODYSSEY-programban az ODYSSEY FH-I, Long Term, Alternative, Combo I és II, High FH, valamint az AMG145-tel a RUTHERFORD-2,

2. ÁBRA: A CETP-GÁTLÓK KÉMIAI SZERKEZETE ÉS FŐBB LIPIDHATÁSAIK



TAUSSIG, DESCARTES, MENDEL-2, LAPLACE-2, GAUSS-2, valamint a már említett TESLA (49, 50).

Két kardiovaszkuláris keményvégpontokat vizsgáló tanulmány emelendő ki, a REGN727-tel jelenleg zajló ODYSSEY Outcomes (közel 18 000 beteg, átlagosan 64 hónapos követés, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, 2 hetente sc. adva), illetve az AMG145-tel jelenleg folytatott FOURIER (közel 22 500 beteg, átlagosan 5 éves követés, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat, atorvastatin ±ezetimib kiegészítésére 2 vagy 4 hetente sc. adva). Ezek lezárása 2018. márciusban, illetve 2018. februárban várható (33).

CETP-GÁTLÓK

A lipidek közül a HDL az a lipidfrakció, amely véd az érelmeszesedéssel szemben, döntően a reverz koleszterintranszport útján. Ezért olyan fejlesztéseket végeztek, amelyek célja a HDL-szint emelése. A CETP (koleszterin észter transzfer protein) egyik kulcsenzime a reverz (a perifériás szövetek, így az atheroma felől a májba történő) koleszterin szállításnak (2. ábra). Egyik ilyen készítmény volt a koleszterin észter transzfer protein (CETP) gátló torcetrapib. Ezen szer alkalmazásával a 15 067 beteg elvégzett ILLUMINATE-tanulmányban azt találták, hogy az átlagosan 72%-os HDL-C-szint emelkedés és 25%-os LDL-C-szint csökkenés ellenére nem változott előnyösen a primer kardio-

vaszkuláris események és a halálozás száma, sőt a torcetrapib csoportban növekedett ezen végpontoknak a száma (51). Az intravaszkuláris ultrahanggal (IVUS) vizsgált atheroma méret sem igazolta a torcetrapib kedvező hatását a nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoportban (ILLUSTRATE-vizsgálat) (42, 52) A háttérben a renin-angiotenzin-rendszert aktiváló, a vérnyomás szintjét növelő hatás igazolódott. Ezért az újabb fejlesztésekkel ezt a mellékhatást próbálták kiküszöbölni. Azonban a dalcetrapibbal végzett fázis 3. Dal-OUTCOMES-, a Dal-PLAQUE- és a Dal-VESSEL-tanulmány szintén negatív eredménnyel zárult, jóllehet a dalcetrapib nem emeli a vérnyomást és a plazma aldosteronszintet (53). Jelenleg a markánsabb LDL-C-szint csökkentő hatással is rendelkező anacetrapibbal és evacetrapibbal folynak vizsgálatok. Az eddig lezárult DEFINE-vizsgálatban a statinkezelés mellé adva az anacetrapibot az 1623 nagy kardiovaszkuláris rizikójú beteg körében további 40%-os LDL-C-szint csökkenést és 138%-os HDL-C-szint növekedést eredményezett (vs. placebo), ennek ellenére a 18 hónapos megfigyelés során az összetett kardiovaszkuláris végpont nem javult, de legalább nem növelte a mortalitást (54). A jelenleg szerveződő, igen ambíciózus REVEAL-tanulmányban a tervek szerint közel 30 000 nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegon vizsgálják majd az anacetrapib hatását a

kardiovaszkuláris keményvégpontokra (42).

Az evacetrapib nincs hatással a vérnyomásra és a plazma aldosteron szintre (55). Az ACCELERATE-vizsgálatban közel 11 000 nagy rizikójú beteget randomizáltak (evacetrapib vs. placebo), eredmény 2015-ben várható.

Reméljük, a már bevált statinkezelést a közeljövőben olyan új hatékony készítmények egészíthetik ki, amelyek jelentős mértékben tovább csökkentik a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást úgy, hogy lényeges kedvezőtlen mellékhatást nem fejtenek ki.

A legfontosabb újabb lipidcsökkentő gyógyszerek lehetőségeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

1. TÁBLÁZAT: A LEGFONTOSABB ÚJABB LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZERES LEHETŐSÉGEK

ÚJ LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK				
GYÓGYSZER	FÁZIS	HATÁS-MECHANIZMUS	LIPIDEKRE KIFEJTETT HATÁS	MELLÉKHATÁSOK
APOB SZINTÉZIS GÁTLÓK (ANTISENSE OLIGONUKLEOTID) • MIPOMERSEN	FÁZIS 2 ÉS 3	APOB SZINTÉZIS GÁTLÁS (HOMOZIGÓTA FH-BAN STATIN MELLÉ ADVA) SUBCUTAN INJEKCIÓ	LDL ↓ 21–52% HDL ↔ Tg: 17–42% ↓ Lp(A) ↓	LOKÁLIS REAKCIÓ (SC. INJ) MÁJENZIM-EMELKEDÉS (STEATOSIS HEPATIS)
PCSK-9 INHIBITOROK	FÁZIS 1-2-3	PCSK-9 PROTEÁZ GÁTLÁS (PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN-9) SUBCUTAN INJEKCIÓ	FH-BAN STATIN MELLÉ ADVA: LDL ↓ 36–58%	JÓL TOLERÁLHATÓK, DE LOKÁLIS INJEKCIÓS REAKCIÓ, CK-SZINT NŐHET RITKÁN ALLERGIÁS REAKCIÓ LEHET
MTP-GÁTLÓK: LOMITAPID	FÁZIS 2 ÉS 3	MTP GÁTLÁS A BÉLHÁMBAN ÉS A MÁJBAN (HOMOZIGÓTA FH-BAN) PER OS ADHATÓ	LDL ↓ 50–80% HDL ↔ Tg ↓ 34–40%	GI MELLÉKHATÁSOK GOT, GPT (MH: STEATOSIS HEPATIS)
CETP-INHIBITOROK • (TORCETRAPIB) • DALCETRAPIB • ANACETRAPIB	FÁZIS 3	CETP GÁTLÁS PER OS ADHATÓ	LDL ↓ 6–62% HDL ↑ 27–139% Tg ↓ 0–18%	MÁJENZIM-EMELKEDÉS VÉRNYOMÁS ÉS ALDOSTERONSZINT NÖVEKEDÉSE

IRODALOM

- Martin SS, Metkus TS, Home A, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV. Guidelines and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol* 2012; 110: 307–13.
- 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: 1670–81.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586–613.
- Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 2–5.
- 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; 285: 2486–97.
- Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, et al. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ* 2006; 333: 1145.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205–41.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e215–e367.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3–46.
- 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: 1670–81.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
- Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1659–64.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924–9.
- Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–69.
- Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1535–45.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
- Axson K, Berger JS, Schwartzbard AZ. Statins and diabetes: the good, the bad, and the unknown. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 299. doi 10.1007/s11883-012-0299-z.

18. Varka T, Vitkova D, Zeman M, et al. [Statin-ezetimibe combination in hyperlipidemia treatment]. *Cas Lek Cesk* 2012; 151: 17–21.
19. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol* 2014 Jan; 13: 26 doi: 10.1186/1475-2840-13-16.
20. Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, et al. Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 56i–67i.
21. Suh HS, Hay JW, Johnson KA, Doctor JN. Comparative effectiveness of statin plus fibrate combination therapy and statin monotherapy in patients with type 2 diabetes: use of propensity-score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 470–84.
22. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J* 2011; 161: 538–43.
23. Altmann SW, Davis HR, Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–4.
24. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012; 33: 1451–8.
25. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1413–9.
26. Visser ME, Kastelein JJ, Stroes ES. Apolipoprotein B synthesis inhibition: result from clinical trials. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 319–23.
27. Visser ME, Wagener G, Baker BF, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 1142–9.
28. Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibiting with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012; 126: 2283–92.
29. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLOS One* 2012; 7: e49006. doi: 10.1371/journal.pone.0049009. Epub 2012 Nov 13.
30. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 998–1006.
31. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 2178–84.
32. Bandevali SJ, Daye J, Virani SS. Novel therapies for treating familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16: 382. doi: 10.1007/s11883-013-0382-0.
33. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin Ther*. 2013; 35: 1082–98.
34. Vogt A, Parhofer KG. The potential of mipomersen, an ApoB synthesis inhibitor, to reduce necessity for LDL-apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 691–7.
35. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 148–56.
36. Wilkinson MJ, Davidson MH. Recent developments in the treatment of familial hypercholesterolemia: a review of several new drug classes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2013; 15: 696–705.
37. deGoma EM. Lomitapide for the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Rev Cardiovasc Med*. 2014; 15: 109–18.
38. Sirtori CR, Pavanello C, Bertolini S. Microsomal transfer protein (MTP) inhibition—a novel approach to the treatment of homozygous hypercholesterolemia. *Ann Med*. 2014; 2: 1–11.
39. Davis KA, Miyares MA. Lomitapide. A novel agent for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71: 1001–8.
40. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2014; 129: 1022–32.
41. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40–6.
42. Noto D, Cefalù AB, Averna MR. Beyond statins: new lipid lowering strategies to reduce cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16:414. doi: 10.1007/s11883-014-0414-4.
43. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: promises and emerging challenges. *Vascul Pharmacol*. 2014; 62: 103–11.
44. Verma DR, Brinton EA. Management of hypercholesterolemia for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: focus on the potential role of recombinant anti-PCSK9 monoclonal antibodies. *Rev Cardiovasc Med*. 2014; 15: 86–101.
45. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128: 2113–20.
46. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126: 2408–17.
47. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 2344–53.
48. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1108–18.
49. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014; 28: 281–9.
50. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311: 1870–82.
51. Barter PJ, Rye KA, Rardif JC et al. Effect of torcetrapib on glucose, insulin and hemoglobin A_{1c} in subjects in the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Circulation* 2011; 124: 555–62.
52. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SL, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304–16.
53. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–99.
54. Gotto AM Jr, Cannon CP, Li XS, et al. Evaluation of lipids, drug concentration, and safety parameters following cessation of treatment with the cholesterol ester transfer protein inhibitor anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2014; 113: 76–83.
55. Teramoto T, Takeuchi M, Morisaki Y, et al. Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of evacetrapib administered as monotherapy or in combination with atorvastatin in Japanese patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2014; 113: 2021–9.