

KOMBINAČNÍ LÉČBA DYSLIPIDEMIÍ

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

II. interní klinika I. LF UK, Praha

Dyslipidemie je multifaktoriální metabolické onemocnění významně se podílející na etiopatogenezi pandemie kardiovaskulárních chorob. Léčba zaměřená na úpravu lipidového spektra patří, spolu s antihypertenzivy, mezi neefektivnější, ale i nejnákladnější léčebné postupy zlepšující prognózu nemocných. Vzhledem k různým kombinacím patologických odchylek metabolismu lipidů a k užšímu terapeutickému spektru jednotlivých hypolipidemik je často nutné jednotlivá hypolipidemika kombinovat. V přehledu jsou uvedeny možné kombinace vhodné ke snížení LDL-cholesterolu (statiny+ezetimib, statiny+pryskyřice), ke snížení LDL-cholesterolu i triglyceridů a současně zvýšení HDL-cholesterolu (statiny+niacin, statiny+fibráty, ezetimib+fibráty) či k potenciaci zvýšení HDL-cholesterolu (niacin+fibráty). Kriticky je zvažován přínos i riziko jednotlivých přístupů a porovnávána jejich efektivita. Součástí přehledu jsou i perspektivní cesty dalšího vývoje.

Klíčová slova: kombinační léčba dyslipidemie, hypolipidemika, statiny, ezetimib, niacin, fibráty, torcetrapib, kardiovaskulární prevence.

COMBINATION THERAPY OF DYSLIPIDEMIA

Dyslipidemia is a multifactorial disease participating in etiopathogenesis of cardiovascular diseases. The treatment targeted on lipid spectrum adjustment belongs together with antihypertensive medications, to the most effective, but also the most expensive treatment options improving prognosis of patients. Because of various combinations of abnormalities in lipid spectrum and a narrow therapeutic spectrum of individual hypolipidemics it is frequently necessary to combine individual hypolipidemics. In the review different combinations suitable for a decrease of LDL-cholesterol (statins+ezetimib, statins+resins), decrease of LDL-cholesterol and triglycerides and simultaneous increase of HDL-cholesterol (statins+niacin, statins-fibrates, ezetimib+ fibrates) or potentiation of HDL-cholesterol increase (niacin+fibrates) are discussed. Individual approaches as far as its contribution, risks and effectiveness are discussed. A part of this article is also a review of further development.

Key words: combination therapy of dyslipidemia, hypolipidemics, statins, ezetimib, niacin, fibrates, torcetrapib, cardiovascular prevention.

Interní Med. 2006; 7 a 8: 314–322

Léčba dyslipidemie patří mezi největší úspěchy medicíny posledních dvou desetiletí. Zásah do metabolismu lipidů pomáhá zvládat pandemii chorob na podkladě aterosklerózy. Termín „dyslipidemie“ je souhrnné označení pro řadu metabolických odchylek vedoucích ke zvýšení hladiny lipoproteinů působících atherogenně, prozánětlivé a trombogenně, (tj. nízkodenzního lipoproteinu – LDL, lipoprotein (a) či triglyceridů) nebo k nízké hladině vysokodenzního protektivního lipoproteinu – HDL. Řada našich nemocných nemá poruchu lipidového metabolismu izolovanou, ale objevují se kombinace odchylek. Typickými příklady jsou metabolický syndrom s hypertriglyceridemií a s nízkou hladinou HDL či smíšená dyslipidemie s vysokými hodnotami LDL i triglyceridů. Toto sdružování různých typů dyslipidemie často vyžaduje užití kombinace hypolipidemik z různých skupin, například statinů s fibráty. Druhým důvodem kombinační léčby je skutečnost, že k dosažení optimálních hladin lipoproteinů často nestačíme s jednou lékovou skupinou a teprve „duální léčba“, např. statinů s ezetimibem, vede k dosažení žádoucích cílových hodnot.

Význam jednotlivých složek lipidového spektra

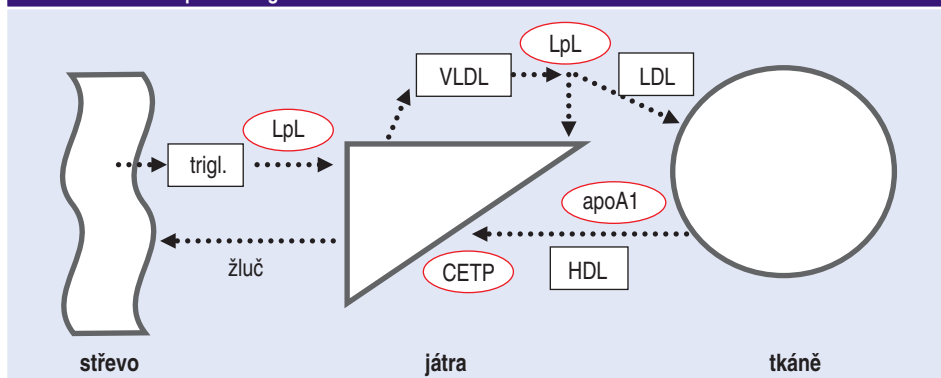
Metabolismus plazmatických lipoproteinů je komplexní děj zajišťující optimální zpracování lipidů přijatých v potravě, jejich syntézu v případě aktuální potřeby, distribuci lipidů do tkání či jejich zpětný

transport do jater a konečně vyloučení jednotlivých složek lipidového spektra z organismu při jejich nadbytku. Jak je patrné ze schématu, jednotlivé složky do sebe vzájemně přecházejí (obrázek 1). V plazmě jsou hydrofobní lipidy distribuovány ve formě lipoproteinů, částic s hydrofilním povrchem, skládajících se z fosfolipidů a bílkovinných apolipoproteinů a s lipidovým jádrem tvořeným zejména triglyceridy a estery cholesterolu. Jednotlivé lipoproteiny se liší nejen poměrem obsahu lipidů, ale zejména charakterem apolipoproteinů. Povrchové apolipoproteiny aktivují řadu metabolických pochodů, například přesun LDL-cholesterolu do tkání či do jater.

Z pohledu aterogeneze mají největší význam **lipoproteiny o nízké hustotě – LDL**. Ty zajišťují zejména transport esterů cholesterolu z jater do tkání a jejich vyšší nabídka vede k aktivaci řady procesů

zánětlivé a koagulační kaskády. Dvě subpopulace LDL jsou zvláště důležité. Jednou z nich jsou malé, hutné částice, které díky malému objemu pronikají do subendoteliálního prostoru, kde jsou snáze oxidovány. Druhou skupinou je subpopulace označovaná, díky stejnojmennému apolipoproteinu, jako lipoprotein (a) – Lp(a). Apolipoprotein (a) má obdobnou sekvenci aminokyselin jako plazmin, proteáza štěpící vlákna fibrinové sítě, což vede ke vzájemné kompetici s plazminem, a tedy k inhibici fibrinolýzy. Vedle trombogenního potenciálu mají Lp(a) také výrazný atherogenní potenciál. Ateroprotektivní **vysokodenzitní lipoproteiny – HDL** nejen zajišťují zpětný transport cholesterolu z tkání do jater, ale též tlumí jak zánětlivé pochody, tak koagulaci. **Triglyceridy** jsou jednou z hlavních složek potravy, v chylomikrech jsou transportovány ze střeva do ja-

Obrázek 1. Oběh lipidů v organismu



ter. Aterogenita triglyceridů je nižší a je závislá na velikosti částic, rizikové jsou zejména malé částice o velmi nízké denzitě – VLDL, které snáze pronikají do subendoteliálních prostor. Vysoká hladina triglyceridů bývá sdružena s nízkou hladinou HDL a s vyšší koncentrací aterogenních malých částic LDL – vše v rámci metabolického syndromu.

Hladina cholesterolu v hepatocytech je v rovnovážném stavu udržována syntézou cholesterolu (cestou HMG-CoA reduktázy), vychytáváním cholesterolu receptory LDL, skladováním ve formě esterů (cestou acyl koenzym A cholesterol acyltransferázy – ACAT) a sekrecí cholesterolu do žluče jako žlučových kyselin či přímo jako cholesterolu. Jak cholesterol, tak žlučové kyseliny kolují v enterohepatálním cyklu. Plazmatická hladina LDL je kontrolována jak syntézou, tak zejména aktivitou receptorů LDL v játrech. Pokles intracelulární hladiny cholesterolu vede k expresi receptorů LDL, obnoví se koncentrace cholesterolu v buňce a klesá hladina LDL v plazmě. Zásahy na jednotlivých úrovních pak léčebně využíváme a vhodně je kombinujeme (obrázek 2).

Možnosti ovlivnění jednotlivých složek lipidového spektra

Léčebné snahy cílené na dyslipidemie můžeme rozdělit na tři postupy: snížení hladiny cholesterolu vázaného v aterogenních LDL, snížení hladiny triglyceridů a zvýšení protektivního HDL. Řada zásahů v rámci úpravy životosprávy či farmakoterapie vede k ovlivnění více složek spektra.

1. Postupy snižující hladinu LDL-cholesterolu

Zvláštní postavení v lipoproteinovém spektru mají LDL. Na jedné straně jsou důležitým, přímo životodárným zdrojem cholesterolu pro tkáň, na straně druhé se však intenzivně účastní procesu aterogeneze. Již v časně fázi aterogeneze indukuje vyšší hladina LDL-cholesterolu endoteliální dysfunkci. Oxidovaný či jinak modifikovaný LDL-cholesterol totiž stimuluje aktivitu proteinové kinázy C a nukleárního faktoru κB , což vede ke genové transkripci genů kódujících faktory aktivující endotelie, vazodilatační molekuly, enzymy spojené s oxidačním stresem, s aktivací hemostázy i zánětu. Prozánětlivé působení má zásadní charakter – cholesterol, který se v částicích LDL dostal do subendoteliálních vrstev cévní stěny, může být oxidován a tento modifikovaný cholesterol stimuluje monocyty/makrofágy a T-lymfocyty k migraci do subendoteliálního prostoru. Zde pak jsou tyto leukocyty zdrojem řady cytokinů, matrixových proteáz, volných radikálů a koagulačních působků. Vedle toho, že makrofágy a modifikovaný cholesterol jsou substráty vzniku pěnových buněk, mají (spolu s T-lymfocyty) rozhodující úlohu při vzniku

ku nestabilního plátu a trombu. Z těchto důvodů je snížení hladiny cholesterolu vázaného v LDL považováno za klíčové.

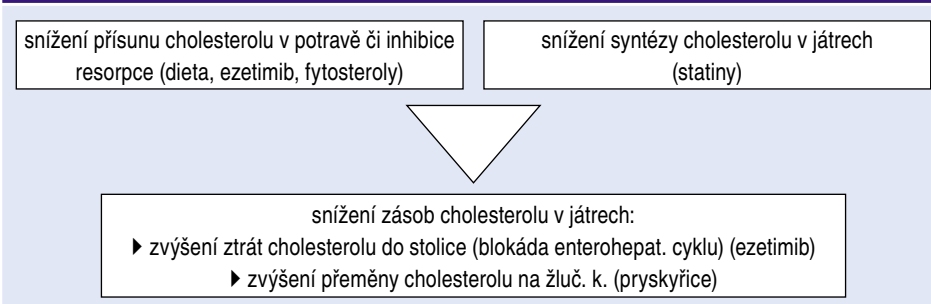
a) Statiny

Zatím nejúčinnější cestou, jak ovlivnit nepříznivé hodnoty lipidového spektra, zejména hladinu LDL-cholesterolu, je blokáda syntézy cholesterolového jádra. Zabrzdit syntézu je nutno již v časných fázích steroidogeneze tak, aby nedošlo k nežádoucímu hromadění toxického prekurzoru. V praxi jsou užívány **inhibitory hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktázy, statiny**. V současné době je dostupných šest molekul statinů (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin a simvastatin). Rozdíl v jejich potenciálu snížit LDL-cholesterol je dán různou schopností blokovat aktivitu reduktázy a v délce této blokády. Při zvažování poměru účinku, rizika nežádoucích účinků a ceny vychází u nás nejvýhodněji atorvastatin. V posledních letech je patrný trend ke zvyšování léčebných dávek. Domnívám se, že hlavním vodítkem by neměla být cílová, tedy vysoká dávka statinu, ale cílová hladina LDL-cholesterolu. Obecně platí, že každé zdvojnásobení dávky je sledováno asi 6% snížením hladiny LDL-cholesterolu. Vedle poklesu LDL-cholesterolu snižují statiny též triglyceridemie. Efekt na pokles hladiny triglyceridů je výrazně závislý na genotypu. U subpopulace s hodnotami nad 2,8 mmol/l je pokles triglyceridemie výrazný, naopak při hodnotách nízkých je dopad zanedbatelný (19). Dále se zdá, že absolutní pokles tri-

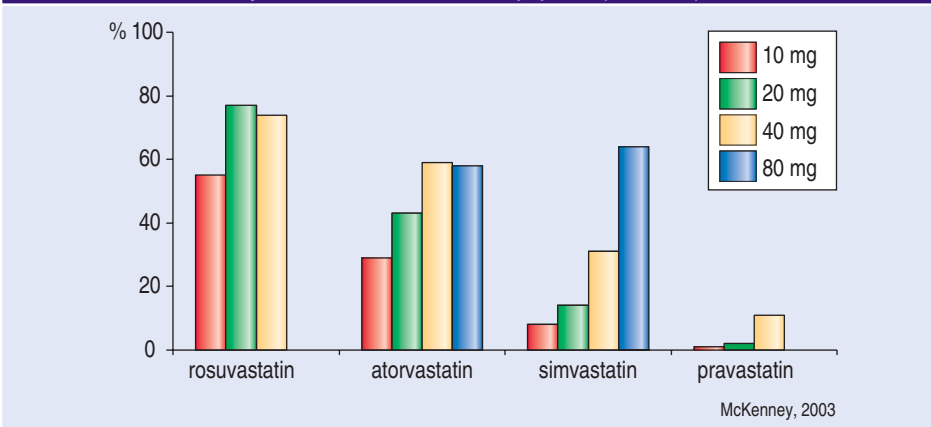
glyceridemie ovlivní také vlastní délka blokády reduktázy během 24hodinového cyklu: déle působící atorvastatin a rosuvastatin mají efekt výraznější. Účinek statinů na HDL-cholesterol není výrazný.

Klinický efekt léčby statiny byl prověřen jak v primárně, tak v sekundárně preventivních studiích. Dokumentován byl pokles mortality i morbidity. Metaanalýza řady studií ukázala, že pokles LDL-cholesterolu dosahuje při léčbě statiny průměrně 25–36 % je následován 24–37% poklesem kardiovaskulární úmrtnosti. Tedy každé procento poklesu LDL-cholesterolu je sledováno opět jedním procentem poklesem úmrtí z cévních příčin, resp. pokles LDL-cholesterolu o jeden mmol/l vede ke 24% poklesu kardiovaskulární mortality (9). Příznivý účinek statinů na pokles úmrtnosti není vázán pouze na nemocné s hypercholesterolemií. Jak ukázala například studie HPS, je pro poměrný pokles mortality rozhodující vlastní procentuální snížení LDL-cholesterolu a ne jeho výchozí hladina. Naopak absolutní pokles je dán zejména výchozím rizikem intervenované populace. Vysoká hladina LDL-cholesterolu je spojena s vyšším rizikem úmrtí, a tak léčba těchto osob je racionálnější, neboť přináší větší absolutní počet „zachráněných životů“. Na efektu statinů se podílí pravděpodobně i tzv. extralipidový efekt: snížení aktivity zánětlivých a protrombotických pochodů. Tento účinek stojí pravděpodobně v pozadí za vysoce příznivým působením této lékové skupiny u akutních koronárních příhod. Analýza sedmi takovýchto studií s 16 tisíci nemocných dokumentovala pokles mor-

Obrázek 2. Možnosti snížení hladiny LDL-cholesterolu



Obrázek 3. Dosažení cílových hodnot LDL-C v rizikové populaci (STELLAR)



talitý o čtvrtinu již relativně krátce – řádově v týdnech – po podání léčby (2). Tak brzká odpověď lze jen stěží vysvětlit pouhou úpravou lipidogramu.

b) Blokáda resorpce cholesterolu a žlučových kyselin – ezetimib, rostlinné steroly, pryskyřice a inhibitory IBAT

Bohužel léčba dostupnými statiny často nevede k dosažení cílových hodnot (obrázek 3). U nemocných s mírnou hypercholesterolemií nedosáhneme doporučených hodnot u pětiny nemocných, u středně závažné u třetiny, a u těžké hypercholesterolemie dokonce u tří čtvrtin léčených. To je jedním z důvodů, proč je indikována u těchto nemocných kombinovaná léčba s hypolipidemiky blokujícími resorpci cholesterolu (zejm. ezetimibem) nebo zvýšenou přeměnu cholesterolu na žlučové kyseliny při jejich ztrátě navozené podáním pryskyřic.

Blokáda snížení resorpce cholesterolu účinně doplňuje inhibici syntézy sterolového jádra. Příjem cholesterolu v potravě se podílí na denní spotřebě cholesterolu menší částí, většina je syntetizována de novo v játrech. Proto jednostranný zásah do vstřebávání cholesterolu bývá kompenzován zvýšenou syntézou. Optimálním způsobem je tak kombinace postupů snižujících resorpci a současně snižujících novotvorbu v játrech (obrázek 4).

Cholesterol přijatý v potravě či vyloučený ve žluči je ve střevním lumen solubilizován pomocí žlučových kyselin na drobné micely. Ty jsou vstřebávány do enterocyty pomocí transportního systému: Niemann-Pick C1 – like 1 (NPC1L1) proteinu. Volný cholesterol v enterocyty pak může být obdobným transportním mechanismem (protein ABC) vyloučen zpět do střeva či je esterifikován pomocí acyl koenzym A cholesterol acyltransferázy (ACAT). Estery cholesterolu jsou opět specifickým proteinem (mitochondriální transportní systém – MTP) navázány na apolipoproteiny a v chylomikrech transportovány do jater (21). V klinických studiích jsou testovány inhibitory různých fází resorpce cholesterolu (např. inhibitory ACAT, inhibitory MPT).

Prvým z léků zabráňujícím vstřebávání cholesterolu v enterocyty je **ezetimib**, inhibitor výše zmíněného NPC1L1 proteinu. Většina cholesterolu se do střeva dostává enterohepatálním cyklem ze žluče, pouze menší část je z potravy. Proto není hypolipidemický efekt závislý na obsahu cholesterolu ve stravě a ezetimib účinkuje i při velmi přísné dietě. Rozhodující indikací pro podání ezetimibu je nedostatečný efekt samotných statinů na snížení LDL-cholesterolu. Vzájemné podání výrazně potencuje výsledný hypolipidemický efekt (obrázek 5). Novým aspektem podporujícím podávání ezetimibu je po-

zorování, že blokáda transportního systému v kardiálním lemu enterocyty nezamezí pouze vstřebávání cholesterolu, ale také vstřebávání necholesterolových sterolů: sitosterolu a campesterolu. Tyto steroly jsou velmi podezřelé z aterogenního účinku. U osob s poruchou jejich exkrece a se sitosterolemii bývá nacházena vyšší prevalence kardiovaskulárních onemocnění. Navíc, jak ukázala analýza výsledků 4S, u nemocných s vyšší hladinou rostlinných sterolů nebylo možno snížení výskytu kardiovaskulárních chorob při pětileté léčbě statinem prokázat (18). Zde se tak nabízí další racionální důvod ke kombinaci statinu s ezetimibem. Díky tomu, že v metabolismu ezetimibu není zapojen cytochromový systém, není popsána významná interakce s jinými hypolipidemiky a je možno bezpečně užít ezetimib do kombinace se statiny i s fibráty (25). Studie zaměřené na ovlivnění prognózy nemocných teprve běží, proto budeme muset na zhodnocení klinického přínosu ještě několik let počkat.

Druhou možností, jak snížit resorpci cholesterolu, je podávání **rostlinných sterolů**, zejména esterů stanolu. Jejich struktura je obdobná struktuře cholesterolu a díky tomu interferují s transportními mechanismy vstřebávání a snižují jeho plazmatickou hladinu.

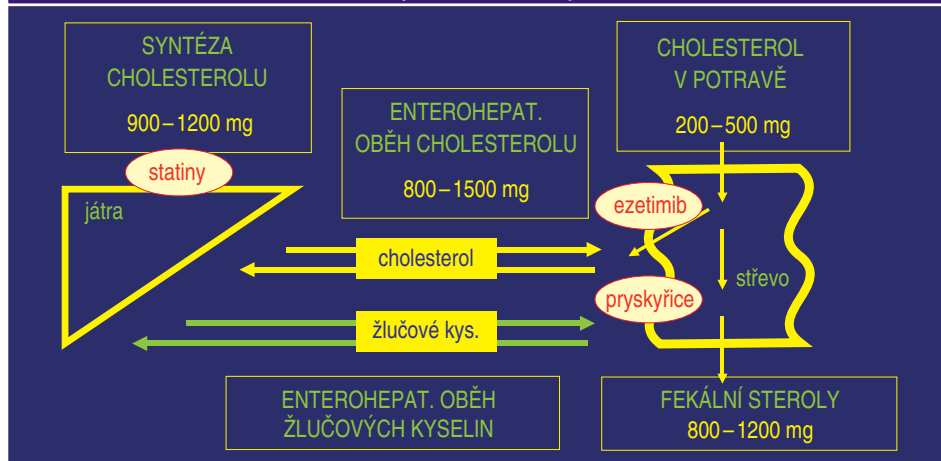
Poslední skupinou, která se v praxi užívá ke snížení LDL-cholesterolu, jsou **inhibitory resorpce žlučových kyselin**. Žlučové kyseliny hrají důležitou úlohu v udržování homeostázy cholesterolu. V játrech jsou syntetizovány z cholesterolu a žlučí jsou vylučovány do duodena, kde pomáhají trávení. Poté jsou v distálním ileu vstřebávány a dostávají se zpět portálním oběhem do jater. Inhibicí resorpce žlučových kyselin je potencována přeměna cholesterolu na tyto kyseliny v játrech a tím dochází k poklesu cholesterolemie. Vzhledem k tomu, že žlučové kyseliny jsou hlavní eliminační cestou cholesterolu z těla, může zabránění reabsorpce žlučových kyselin výrazně snížit hladinu cholesterolu. Vstřebávání žlučových kyselin lze zamezit dvojím způsobem. Prvý užívá **pryskyřice** s afinitou ke žlučovým kyselinám, které blokují jejich zpětné vstřebání navázáním kyselin na svůj povrch. Druhý způsob je založen na inhibici transportního systému v ileu (ileal Na⁺/bile acid cotransporter – IBAT), umožňujícího vstřebání žlučových kyselin ve střevě, specifické **inhibitory IBAT** jsou ve vývoji.

Pro úplnost je nutno uvést, že také **antiobezita** jsou užívána k adjuvantní léčbě dyslipidemie. Jak rimonaband, tak orlistat mírně snižují jak hladinu LDL, tak triglyceridů.

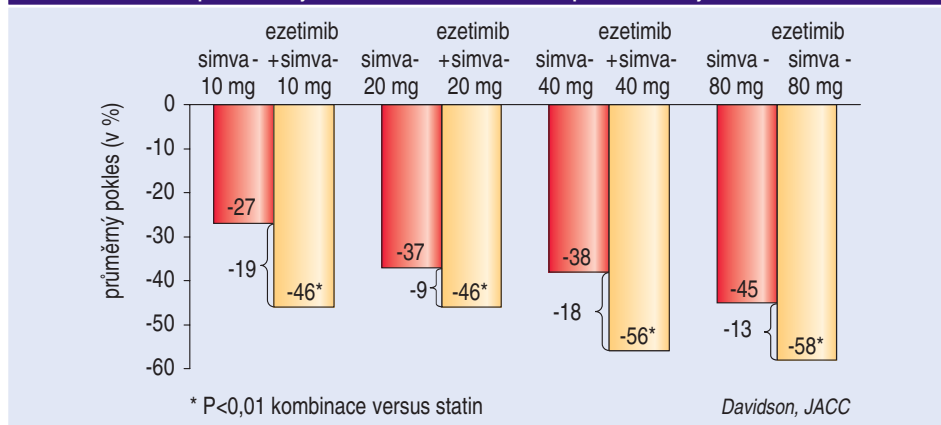
c) Srovnání jednotlivých postupů snižujících LDL-cholesterol

Není pochyb o nejvýraznějším účinku statinů. U nemocných s izolovanou vysokou hladinou LDL-

Obrázek 4. Koloběh cholesterolu a žluč. kyselin a možnosti jeho snížení



Obrázek 5. Efekt doplnění léčby simvastatinem o ezetimib – pokles hladiny LDL-cholesterolu



cholesterolu se pokles po statinech pohyboval mezi 25 a 60 %, po ezetimibu či po pryskyřicích mezi 15 a 30 % a konečně po fibrátech či niacinu mezi 10 a 25 %. Jaký však byl dopad na mortalitu? Zajímavá je čerstvá metaanalýza švýcarských autorů, kteří sledovali celkovou, kardiovaskulární a nekardiovaskulární mortalitu v 97 studiích s téměř 140 tisíci nemocných (20). Celková úmrtnost poklesla při léčbě statiny významně o 13 %, při fibrátech se nezměnila, při pryskyřicích klesla statisticky nevýznamně o 16 % a při niacinu opět nevýznamně o 4 %.

2. Postupy zvyšující hladinu HDL-cholesterolu

HDL-cholesterol je zcela nezávislý faktor inverzně korelující s rizikem aterosklerotických příhod. Z analýzy řady studií vyplývá, že vzestup HDL-cholesterolu o každé procento je spojen s 2–3% poklesem výskytu ICHS (7). Je-li LDL-cholesterol spojen s vývojem endotelální dysfunkce, s aktivací vazoadhezivních molekul, s navozením prokoagulačního stavu a s akumulací lipidů v jádru aterosklerotického plátu, pak HDL má funkci právě opačnou. Antiaterogenní působení HDL se uplatňuje na řadě úrovní. Předně HDL zprostředkovává přesun nadbytečného cholesterolu z makrofágů usazených v cévní stěně do jater. Přenos do částic α -HDL může být umožněn různým způsobem: nejméně efektivní je pasivní difuze. Výkonnější je vyloučení zprostředkované scavengerovými receptory typu B1 (SR-B1) situovanými v membráně makrofágu. Nejeftektivnější však je specifický transportní systém ABCA1 (ATP binding cassette A1). Tento transmembránový přenašeč umožňuje vazbu cholesterolu na apolipoprotein A-1 až po esterifikaci, která je umožněna enzymem LCAT (lecitin: cholesterol acyl-transferáza). Po nasycení částic HDL nadbytečným cholesterolem je předán cholesterol jaterním buňkám, odkud je jako takový či po transformaci na žlučové kyseliny vyloučen do žluče. Tímto „transportním“ působením je vysvětlen vliv HDL na regresi plátu, či lépe řečeno na jeho stabilizaci (4, 15).

Druhý typ ateroprotektivního efektu HDL je blokáda exprese vazoadhezivních molekul. Vazoadhezivní molekuly totiž umožní transendotelální průnik monocytů/makrofágů. Z nich vznikají pěnové buňky a jejich akumulace v oblasti krytu plátu vede k destabilizaci léze uvolněním metaloproteáz. Třetí důležitý způsob, jakým HDL snižuje aterogenní potenciál LDL, je antioxidační účinek. V časných fázích aterogeneze totiž dochází k modifikaci LDL oxidací či glykací, což je podmínkou vzniku pěnových buněk. HDL zde účinně brání oxidaci LDL. Konečně poslední důležitou vlastností HDL je zvýšení nabídky antitrombotických a vazodilatačních působků (NO, prostacyklinu aj.) v cévní stěně, což snižuje ate-

rogenní a trombogenní potenciál a vede k vazodilataci. Na základě těchto dat je zřejmé, proč naše terapeutické snahy směřují ke zvýšení nabídky HDL. Zvýšení hladiny je možno docílit stimulací syntézy HDL (např. fibráty), dodáním HDL (např. infuzemi homologního HDL či infuzemi rekomb. apoA1 Milano) či zpomalením degradace (např. niacinem či torcetrapidem). Jednotlivé přístupy možno kombinovat (obrázek 6).

a) Niacin

Zatímco naše léčebné možnosti snížení vysoké hladiny LDL-cholesterolu jsou účinné, ovlivnění HDL je problematické. Vzestup hladiny HDL-cholesterolu je dokumentován po podávání kyseliny nikotinové, **niacinu**. Niacin je jedním z hydrofilních vitaminů komplexu B, jeho efekt na metabolismus lipidů však je nezávislý na jeho úloze vitaminu a uplatňuje se ve výrazně vyšších dávkách. Mechanismus působení tohoto léku a dalších odvozených od kyseliny nikotinové spočívá ve zpomalení katabolismu apolipoproteinů, jak ApoA-I, tak ApoA-II. Lipoproteiny s vysokým obsahem ApoA-I, což je zejména HDL2, jsou výrazně účinnější v reverzním transportu cholesterolu z tkání do jater. Druhým mechanismem účinku je uvolnění volných mastných kyselin v periferních tkáních, jejich vychytání v játrech, v následném snížení syntézy lipoproteinů bohatých na triglyceridy a v útlumu konverze lipoproteinu s velmi nízkou denzitou – VLDL na LDL.

Léčba niacinem byla prováděna významným poklesem kardiovaskulární morbidita i mortality (Coronary Drug Project) či regresí koronární aterosklerózy (CLAS, FATS). Nežádoucí účinky vyvolané mohutnou vazodilatací však bohužel bránily výraznějšímu rozšíření léčby, nový retardovaný niacin (Niaspan), který je v registračním řízení, je naštěstí již dobře tolerován a brzy obohatí naše léčebné spektrum (7).

b) Fibráty

Nejdéle používanou skupinou k léčbě dyslipidemií jsou deriváty kyseliny fibrové – **fibráty**. Jejich racionální indikací je snížená hladina HDL-cholesterolu a zvýšená hladina triglyceridů. Mechanismus účinku, tj. stimulace specifických receptorů řídících me-

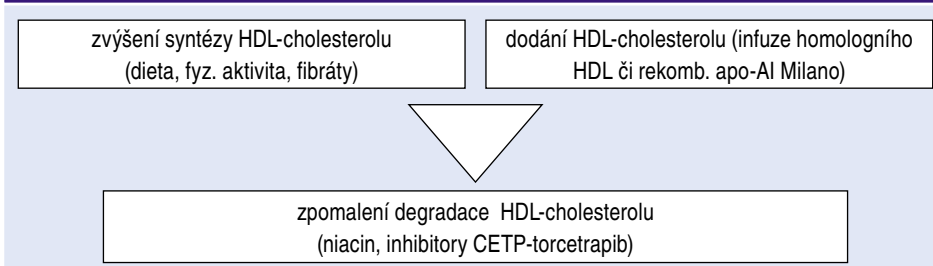
tabolismus lipidů, byl objasněn relativně nedávno. Ukazuje se, že v místě působení, v **peroxizomech**, se přibližuje metabolismus lipidů s glycidy (23).

Peroxisomy jsou nitrobuňkové organely obsahující řadu enzymů, které v jaterním parenchymu řídí metabolismus lipidů a glycidů. Proliferace a aktivita peroxisomů je řízena transkripčními faktory typu nukleárních genových receptorů, zvanými PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). Vlastní PPAR je možno rozdělit do několika podtypů: Prvou jsou PPAR α zasahující do metabolismu lipidů. Jejich stimulace například fibráty snižuje hladinu triacylglycerolů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Druhá skupina – PPAR γ – se uplatňuje spíše v glycidovém metabolismu a v adipocytech, jejich stimulace antidiabetiky glitazonové řady (thiazolidinediony) zvyšuje citlivost k inzulinu. Konečně PPAR δ hrají úlohu rovněž v metabolismu lipidů a v aterogenezi, specifické stimulatory těchto receptorů výrazně zvyšují hladinu HDL-cholesterolu jsou teprve ve fázi vývoje. Zprávy jsou též o duálních aktivátorech PPAR zvyšujících hladinu HDL-cholesterolu, snižujících triglyceridemie a upravujících inzulinorezistenci.

Fibráty působí jako **aktivátory PPAR α** . **Fenofibrát** má navíc mírnou afinitu k PPAR γ a **bezafibrát** nemá specifitu, mírně aktivuje receptory α , β i δ . Tyto odlišnosti vysvětlují, proč mají jednotlivé fibráty odlišný klinický efekt a proč nelze u této skupiny aplikovat „class effect“, tedy skupinový efekt.

Vlastní aktivace PPAR α spočívá ve stimulaci katabolismu mastných kyselin, urychleno je jejich vychytávání ve tkáních i jejich degradace β -oxidací. Výsledkem je nižší nabídka mastných kyselin pro syntézu a sekreci VLDL v játrech. Navíc zásahem do aktivity řady apolipoproteinů je stimulován i katabolismus částic bohatých na triglyceridy. Důležitý je zejména útlum sekrece apolipoproteinu Apo C-III, který inhibuje lipoproteinovou lipázu. Zvýšená aktivita lipoproteinové lipázy vede k poklesu produkce triglyceridů. Vedle poklesu triglyceridemie je pozorován též žádoucí vývoj v distribuci velikosti LDL – snižuje se počet malých denzních částic s vysokou aterogenitou. Pro efekt se zdá být nejvýznamnější vzestup hladiny HDL-cholesterolu, který je dán indukci exprese apolipoproteinů AI a AII.

Obrázek 6. Možnosti zvýšení hladiny HDL-cholesterolu



Klinický efekt fibrátů byl testován v mnohých klinických studiích, bohužel do řady z nich nebyla zařazena optimální cílová skupina nemocných, tedy dyslipidemiků s nízkou hladinou HDL-cholesterolu, event. s hypertriglyceridemií. Pouze jedna studie (VA-HIT s gemfibrozilem) měla jako hlavní indikační kritérium nízkou hladinu HDL a pouze v této studii se podařilo snížit „nejtvrdší“ end-point, tedy celkovou úmrtnost. Pravděpodobně díky suboptimálnímu výběru byl konečný efekt v ostatních studiích rozpačitý. Typickým příkladem je studie FIELD s fenofibrátem u téměř 10 tisíc nemocných. Primárním ukazatelem účinnosti fenofibrátu byl výskyt koronárních příhod. Tento ukazatel statisticky nevýznamně poklesl (o 11 %) díky snížení incidence nefatálních infarktů myokardu (o 24 %), naopak úmrtnost na koronární příhody stoupla o 19 %. Druhotných, předem definovaných ukazatelů efektu bylo více: celkový výskyt kardiovaskulárních příhod – pozorován byl statisticky významný pokles o 11 %, kardiovaskulární mortalita – zaznamenán nevýznamný vzestup o 11 %, celková mortalita – opět nevýznamný vzestup o 11 %, rovněž nevýznamně klesl celkový výskyt iktů – pokles o 10 %. Velkým překvapením byla podskupinová analýza výsledků. Ukázalo se, že vstupní hladina triglyceridů nebyla pro léčebný efekt významná: výskyt kardiovaskulárních příhod se ve skupině normotriglyceridemické (do 1,7 mmol/l) a s hypertriglyceridemií prakticky nelišil. Jinak je tomu však u podskupin s nízkým a vyšším HDL-cholesterolem. Zde je patrný výrazný a statisticky významný rozdíl v účinku fenofibrátu. Zdá se tedy, v souladu s výsledky studie VA-HIT, že primární indikací pro fibráty by měla být právě nízká hladina HDL-cholesterolu.

c) Postupy ve vývoji – homologní HDL a inhibitory CEPT

Ve stadiu preklinického zkoušení jsou **infuze homologního HDL** nebo rekombinantního **apoA-I Milano**. Slibné jsou výsledky experimentálních prací na králících i první pilotní klinické studie.

Zcela novým léčebným postupem zvyšujícím HDL jsou **inhibitory CEPT** (Cholesteryl Ester Transfer Protein). Tento protein v organismu katalyzuje přesun neutrálních lipidů mezi lipoproteiny. Neutrální cholesteryl-ester odstraněn z periferních tkání je z HDL předáván do lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B (apoB), tj. do LDL a VLDL. V pokročilých fázích klinického zkoušení je inhibitor CEPT **torcetrapib**. Jeho podávání vedlo ke zvýšení HDL- a snížení LDL-cholesterolu. Otázkou však je, zda vlivem blokády přirozeného oběhu cholesterolu nepovede zablokování CETP pouze ke zvýšení hladiny HDL již cholesteryl esterem nasyceného. Pak by mohl vzniknout nedostatek HDL volného, připraveného k přijetí neutrálních lipidů. Pro vyřešení

nastíněného problému budeme muset počkat na výsledky studií 3. fáze zkoušení. Vzhledem k potenciaci účinku se statiny je testován torcetrapib ve fixní kombinaci s atorvastatinem (2).

d) Vzájemné srovnání efektu jednotlivých postupů zvyšujících HDL-cholesterol

V současné době jsou kliniky užívány dvě skupiny hypolipidemik významně zvyšujících HDL-cholesterol: niacin a fibráty. Jejich účinnost porovnává recentní metaanalýza holandských autorů (3). Do rozboru bylo zařazeno 53 studií se 17 tisíci probandy léčených fibráty a 30 studií s 5 tisíci léčenými niacinem. Efekt na vzestup HDL-cholesterolu byl větší při léčbě niacinem proti fibrátům – 16 % proti 10 %, stejně jako na pokles LDL-cholesterolu – 14 % proti 8 %. Naopak pokles triglyceridemie byl výraznější při léčbě fibráty – 36 % proti 20 %.

3. Postupy snižující hladinu triglyceridů

Význam triglyceridů v etiopatogenezi aterosklerózy byl dlouho zpochybňován. Řada prací pro kauzální souvislost svědčila, našly se však studie, které vazbu nenalezly. Teprve epidemiologická data a metaanalýzy význam triglyceridů v ateroskleróze potvrdily. Hypertriglyceridemie je aterogenní sama o sobě. Z biochemického pohledu jsou významné malé komplexy, jako jsou malé částice VLDL a frakce IDL, které jsou schopny proniknout do subendoteliálního prostoru. Vedle přímého působení se uplatňuje skutečnost, že vyšší hladina triglyceridů je zpravidla provázána změnou spektra ostatních lipidů, zejména se zvyšuje frakce malých denzních částic LDL a naopak se snižuje hladina HDL-cholesterolu.

V léčbě zvýšených hladin triglyceridů jistě vedou **fibráty**. Jejich problematika byla již probrána. Rovněž **statiny** mají určitý význam v léčbě hypertriglyceridemie. Účinnější jsou v tomto ohledu statiny s delší dobou působení, jako je atorvastatin a rosuvastatin nebo fluvastatin v retardované podobě.

Od osmdesátých let jsou v některých zemích užívány ke snížení triglyceridemie též **omega 3 nenasycené mastné kyseliny**, které se hojně nacházejí v rybím tuku a v rostlinných olejích. Vedle vlastního zásahu do metabolismu lipidů snižují též trombogenicitu inhibicí funkce destiček a podle některých studií zlepšují funkci endotelu a mají antiarytmický efekt. Nicméně recentní vyčerpávající analýza efektu omega 3 MK, která prověřila efekt 48 randomizovaných klinických studií na 37 tisíci nemocných, ukazuje, že nebylo dosaženo ani snížení celkové, ani kardiovaskulární mortality (17).

Ve vývoji jsou též nové skupiny, které různě selektivně ovlivňují hladinu triglyceridů. Příkladem jsou inhibitory esterifikace cholesterolu (**inhibitory ACAT**), jejichž místem primárního účinku je si-

ce cholesterol, ale které také významně snižují triglyceridemie.

Kombinační léčba dyslipidemií

Současné podávání více hypolipidemik má racionální jádro. Předně asi u 60–80 % nemocných nedosáhneme při podávání nejčastěji užívaných hypolipidemik – statinů – cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Situaci sice zlepšilo zavedení účinnějších statinů, jako je rosuvastatin, a zvyšování dávek, nicméně paralelně dochází ke zpříšňování doporučených postupů. Druhým aspektem je přítomnost kombinované dyslipidemie či metabolického syndromu, kdy se setkáváme s vysokými hodnotami LDL-cholesterolu i triglyceridů a s nízkými hodnotami HDL-cholesterolu. Tak se nabízí možnost potenciace účinku dvou i více hypolipidemik snižujících LDL-cholesterol či podávání léků s odlišným cílovým efektem, např. léčbu hypercholesterolemie statinem a hypertriglyceridemie fibrátem. Jaké jsou možnosti kombinací a jaká jsou rizika?

a) Kombinace statinů s ezetimibem a statinů s pryskyřicemi (potenciace poklesu LDL-cholesterolu)

Nejracionálnější, i když nikoli nejrozšířenější kombinací je inhibice syntézy a současně i resorpce cholesterolu. Výhodnost tohoto postupu vyplývá z prosté skutečnosti, že pokles nabídky LDL-cholesterolu navozený snížením resorpce v enterocytech stimuluje biosyntézu cholesterolu v játrech a tím oslabuje výsledný efekt inhibice vstřebávání. Naopak zvýšené vstřebávání cholesterolu po snížení jeho syntézy omezuje efekt statinů. Proto je tak výhodná kombinace ezetimibu s inhibitory steroidogeneze – statiny.

Efekt ezetimibu byl prověřován v kombinaci se všemi dostupnými statiny. V devíti studiích, do nichž bylo zařazeno více než 3 600 nemocných, byl standardně porovnáván ezetimib v dávce 10 mg v kombinaci s různými statiny (12). Pokles LDL-cholesterolu byl standardně mezi 15–20 % a při kombinaci se základní dávkou statinu (např. 10 mg atorvastatinu) dosahoval stejné úrovně jako monoterapie nejvyšší dávkou statinu (např. 80 mg atorvastatinu). Pokles hladiny triglyceridů byl po přidání ezetimibu ke stávající léčbě statinem rovněž významný, pohyboval se kolem 9 %. Rovněž byla příznivě ovlivněna kombinací hladina antiaterogenního HDL-cholesterolu. Její vzestup se pohyboval po přidání ezetimibu ke statinu kolem 4 % (obrázek 5). Fixní kombinace simvastatinu s ezetimibem (Vitorin) je připravována k uvedení na trh.

Velkou výhodou kombinace statinů s ezetimibem je dobrá snášenlivost, nevýhodou je nákladnost. V praxi ji volíme tam, kde i vysoké dávky sta-

tinů nestačí dostatečně snížit LDL-cholesterol, nebo když nám nežádoucí účinky statinů nedovolí zvýšit dostatečně dávku, či dokonce vedou k jejich vysazení. Na ověření dopadu kombinací léčby na klinicky významné parametry, tj. na morbiditu a mortalitu, budeme muset ještě řadu let počkat, studie teprve běží.

Druhou možností dalšího snížení LDL-cholesterolu je komedikace statinů s pryskyřicemi. Dopad na pokles LDL-cholesterolu byl srovnatelný jako při kombinaci s ezetimibem, na rozdíl od ezetimibu však byly pryskyřice špatně tolerovány, ekonomická zátěž byla srovnatelná.

b) Kombinace statinů s niacinem a statinů s fibráty (snížení LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu)

Řada nemocných mívá souběh zvýšené hladiny LDL-cholesterolu s nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Zde se nabízí kombinace statinu s niacinem nebo statinu s fibrátem. Oba typy kombinace byly testovány z pohledu dopadu na lipidogram, kombinace statinu s fibrátem je testována z pohledu ovlivnění mortality a morbidity ve studii ACCORD, zveřejnění se očekává až v roce 2009.

Asi nejrozsáhlejší kombinací studií se statiny a niacinem byla studie Brownova (6). V ní byly – jak simvastatin, tak niacin v pomalu se uvolňující formě – titrovány do nejvýše tolerovaných dávek. Během roku kombinované léčby 800 nemocných poklesla hladina LDL o 47 %, HDL stoupl o 41 % a triglyceridemie klesla o 42 %. Tolerance kombinace byla dobrá. Klasická mortalitně/morbiditní studie bohužel k dispozici zatím není, nicméně nadějně výsledky ukazuje studie ARBITER 2. Nemocným s ICHS a s nízkou hladinou HDL-cholesterolu byl ke stávající léčbě statinem přidán niacin. Po roce léčby byl sledován dopad na progresi aterosklerotického poškození pomocí měření intimo-mediální tloušťky. Při závěrečném vyšetření byla dokumentována stabilizace nálezu při kombinaci statinu s niacinem a mírná progresie při samotném statinu (22).

Perspektivou fibrátů by mohla být kombinací léčba se statiny. Rizikové nemocné s kombinovanou dyslipidemií či s metabolickým syndromem se zdají být ideální cílovou skupinou. V praxi je tato kombinace užívána běžně, řada pacientů, zejména diabetiků, má současně vysokou hladinu LDL-cholesterolu a nízkou hladinu HDL-cholesterolu či hypertriglyceridemii. Jak je tato kombinace účinná a jak je bezpečná?

Začneme nejprve tolerancí kombinace. Ač je léčba statiny provázena velmi málo nežádoucími účinky, přece jen jsou občas popisovány myopatie až rhabdomyolýzy. Před lety byl z těchto důvodů stažen ce-

rivastatin. Ukázalo se, že rozhodujícím momentem pro výskyt rhabdomyolýzy byla léková interakce, ve dvou třetinách případů stála v pozadí komedikace s fibráty, zejména s gemfibrozilem. Míst, kde může dojít k interakci statinu s fibrátem či statinu s jiným lékem, je více. Statiny musí být, stejně jako jiná léčiva, převedeny před vyloučením z organismu z jejich lipofilní formy na formu hydrofilní. K tomu slouží tři systémy: oxidázy – reprezentované cytochromovým systémem (CYP), transferázy – zejména glukuronidázy a sulfatázy a transportní proteiny – např. glykoprotein P. Na všech úrovních existují polymorfismy ovlivňující aktivitu systémů, na všech úrovních je riziko interakcí s inhibitory systému. V první fázi metabolismu statinů se účastní glukuronidáza. Gemfibrozil je jejím kompetitivním inhibitorem, a proto významně zpomaluje glukuronizaci všech statinů s výjimkou fluvastatinu. Výsledná expozice statinu se tak zvyšuje 3–4násobně (8). Fenofibrát, který byl z tohoto pohledu též studován, inhibitorem není. Dalším momentem, kdy dochází k interakcím, je oxidace systémem CYP. Atorvastatin, simvastatin a lovastatin jsou substráty isoenzymu CYP3A4, zatímco fluvastatin a rosuvastatin CYP2C9. Gemfibrozil je inhibitorem CYP2C9, jiné léky, zejména diltiazem, verapamil, amiodaron, antitumorka, makrolidová antibiotika či grapefruitová šťáva, jsou inhibitory CYP3A4. Proto také komedikace gemfibrozilu s rosuvastatinem či s fluvastatinem nese riziko interakce a komedikace jiných statinů s inhibitory CYP3A4 riziko rhabdomyolýzy znásobuje. Z těchto důvodů nemá být nikdy užíván do kombinace se statiny gemfibrozil, zatímco fenofibrát je relativně bezpečný. Ze všech popsaných interakcí, které stály za závažnými myopatiemi, byla přítomna v 88 % komedikace s gemfibrozilem, zatímco pouze ve 2 % s fluvastatinem. V absolutních počtech to bylo riziko jednoho případu na dva miliony léčených komedikací fenofibrát a statin, tedy riziko více než únosné (8). Pro ostatní fibráty nejsou obdobná data k dispozici.

Předložená fakta dokumentovala, že fenofibrát (a pravděpodobně též bezafibrát a ciprofibrát) je bezpečný do komedikace se statiny. Jaký však je dopad kombinace na lipidogram a výskyt kardiovaskulárních komplikací? Dostupné kontrolované studie sledující efekt kombinací léčby byly prováděny u nemocných s kombinovanou dyslipidemií a s diabetem. Dopad na lipidogram byl u obou cílových skupin obdobný a nelišil se příliš od užitého statinu či fibrátu. Pokles LDL-cholesterolu se pohyboval mezi 20 a 40 %, triglyceridů mezi 20 a 50 % a vzestup HDL-cholesterolu mezi 10 a 20 %. Větší dopad na pokles aterogenních lipidů měla vstupní hladina LDL-cholesterolu, resp. triglyceridů – tj. čím vyšší byly hodnoty, tím větší byl pokles (10). Je jen velmi málo studií sledujících efekt kombinace na klinické

parametry, tj. na kardiovaskulární příhody. Bohužel všechny byly provedeny u velmi malého počtu nemocných (celkem 19 převážně krátkodobých studií s 1 600 nemocnými), takže nelze dělat žádné závěry. Největším nedostatkem všech studií je, že byl sledován pouze efekt kombinace proti placebo a nikoliv efekt kombinace proti jednotlivým složkám. Nelze tedy odlišit, zda výsledný účinek byl zprostředkovaný již samotným statinem a zda přidání fibrátu dále ovlivnilo prognózu nemocných.

c) Kombinace fibrátů s niacinem (potenciace zvýšení HDL-cholesterolu a poklesu triglyceridů)

Jak fibráty, tak niacin zvyšuje zejména HDL-cholesterol. Mechanismus zvýšení je však u obou typů hypolipidemik odlišný: oba sice zvyšují nábidku důležitého apolipoproteinu A-I, ale fibráty indukují syntézu ApoA-I a niacin inhibuje degradaci. U nemocných s nízkou hladinou HDL se tak nabízí možnost kombinací léčby. Pouze jedna studie hodnotila efekt monoterapie fibrátem a niacinem s kombinací obou (26). Tato studie potvrdila předpoklad potenciace účinku: léčba fibrátem vedla k 15% vzestupu HDL-cholesterolu, niacinem k 35% vzestupu a kombinace obou k 45% vzestupu, obdobně bylo dosaženo dalšího poklesu triglyceridemie. V jiné studii, ve které byl rovněž kombinován fibrát (gemfibrozil), pryskyřice a niacin, bylo dokumentováno zabránění progresi aterosklerotických koronárních lézí (24). Bohužel není k dispozici žádná klinická studie, která by dopad komedikace fibrátu s niacinem hodnotila z hlediska dopadu na mortalitu/morbiditu.

d) Kombinace fibrátů s ezetimibem (snížení LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu)

Optimální komedikací k ezetimibu jsou jistě statiny, nicméně v případě jejich intolerance mohou nastat situace, kdy u smíšené dyslipidemie je vhodné volit kombinaci ezetimibu s fibrátem. Pouze jedna studie sledovala dopad této komedikace na lipidové spektrum, zajímavý byl aditivní efekt na LDL-cholesterol: při monoterapii fenofibrátem klesla hladina LDL-cholesterolu o 14 %, při monoterapii ezetimibem o 22 % a při vzájemné kombinaci o 36 % (16).

e) Kombinační léčba ve fázi klinického zkoušení

Problémem léčby statiny zůstává nedostatečné ovlivnění nízkých hladin HDL-cholesterolu, proto jsou hledány nové léčebné postupy. Jedním z navržených je kombinace statinu s torcetrapibem. V třetí fázi klinického zkoušení je fixní kombinace s atorvastatinem. Zatím byly zveřejněny výsledky první studie z dvou desítek probíhajících (5). V dvojité slepé uspořádání bylo randomizováno téměř 500 nemocných s vysokou hladinou LDL na větve léčené 10 až 90 mg torcetrapibu + 10 až 80 mg atorvastatinu.

Během 3 měsíců podávání jednotlivých kombinací byl sledován efekt na lipidogram. Dokumentována byla významná potenciace účinku na HDL- i na LDL-cholesterol. Přidání torcetrapibu ke všem dávkám atorvastatinu snížilo LDL-cholesterol: hladina poklesla u vyšších dávek jednotlivých složek o 49 % při atorvastatinu a o 60 % při kombinaci. Efekt přidání atorvastatinu k torcetrapibu byl výraznější: zvýšení hladiny HDL-cholesterolu o 2 % při samotném atorvastatinu a o 72 % při kombinaci. S konečným zhodnocením této nadějně kombinace bude nutno počkat na zveřejnění výsledků dopadu na „tvrdá data“, tedy na mortalitu a morbiditu.

Kombinační léčba prevence kardiovaskulárních komplikací

Všichni víme, že komplexní léčba nemocného s rizikem aterosklerotické příhody zahrnuje nejen léčbu dyslipidemie, ale i zásah do ostatních rizikových faktorů ateroskleroze a profylaxi trombotických komplikací. Zcela novým pohledem však je, že některé lékové skupiny užívané k léčbě řady kardiovaskulárních onemocnění se mohou ve svém účinku s hypolipidemikou potencionovat.

Takovým nadějným příkladem je komedikace statinů s blokátory kalciového kanálu. Vzhledem k tomu, že se jedná o skutečně žhavou novinku, nebude na škodu se seznámit se základními fakty. Prvé experimentální studie na modelech aterosklerózy ukázaly synergický efekt blokátorů kalciového kanálu a statinů na zpomalení progresu lézí (14). Například přidání amlodipinu k léčbě atorvastatinem vedlo k aditivnímu účinku – k navýšení regrese plátu o dalších 60 %. Prvým klinickým dokladem pravděpodobné výhodnosti kombinace statinu s blokátory kalciového kanálu byla analýza efektu pravastatinu ve studii REGRESS (13). U probandů léčených současně statinem a blokátorem kalciového kanálu byl pozorován výrazně větší efekt na angiograficky hodnocenou progresi aterosklerotické koronární léze než u nemocných neléčených blokátory. Nebyl přitom pozorován rozdíl mezi blokátory dihydropyridinovými a non-dihydropyridinovými. Klinickou studií, která má ověřit a vysvětlit potenciaci atorvastatinu amlodipinem, je studie DUAAL, která je před dokončením. Nicméně až sem je možno hodnotit publikované nálezy s určitými výhradami a čekat na další vývoj. Překvapením však jsou výsledky recentně

prezentovaných výsledků překřížené analýzy obou větví studie ASCOT. Zde se ukázalo, že naprostá většina příznivého účinku přidání 10 mg atorvastatinu na pokles kardiovaskulárních příhod byla pozorována ve větvi léčené dvoukombinací novodobých antihypertenziv – blokátoru kalciového kanálu amlodipinu a inhibitoru ACE perindoprilu. Naopak ve větvi léčené betablokátelem a diuretikem byl efekt zanedbatelný. Přitom dopad na lipidové spektrum po léčbě atorvastatinem byl v obou větvích stejný, nelze tedy spekulovat o inhibici metabolismu atorvastatinu na úrovni CYP3A4 komedikací amlodipinem.

Závěr

Ukazuje se, že perspektivy léčby dyslipidémie budou sledovat kurz strategie léčby hypertenze či

profylaxe trombotických příhod. I zde vhodně volené léčebné postupy využívající kombinace antihypertenziv či antitrombotik vedou k poklesu výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Léčba dyslipidie má, ve srovnání s léčbou hypertenze, za sebou přece jen kratší tradici, a tak i studií dokumentujících klinický a nejen laboratorní efekt kombinacího přístupu je zatím méně. Je však nanejvýš pravděpodobné, že jasně prokázaný příznivý vliv na lipidové spektrum bude sledován též příznivým dopadem na prognózu nemocných.

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
II. interní klinika 1. LF UK Praha
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: jbul@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Bavy AA, et al. Benefit of early statin therapy during ACS: A meta-analysis, *Apolo Lipids*. org, 20.3. 2006.
2. Bays H, et al. Torcetrapib/atorvastatin combination therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005 Sep; 3 (5): 789–820.
3. Birjmohun RS, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18; 45 (2): 185–197.
4. Brewer HB Jr, et al. Regulation of plasma high-density lipoprotein levels by the ABCA1 transporter and the emerging role of high-density lipoprotein in the treatment of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Oct; 24 (10): 1755–1760.
5. Brookes L. Phase 2 studies with torcetrapib/atorvastatin combination. www.medscape.com, December 2005.
6. Brown BG, 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.
7. Bruckert E. New lipid-modifying therapies, *Exp Opin Investig Drugs*, 2003; 12 (3): 325–335.
8. Corsini A, et al. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol*. 2005 Nov 7; 96 (9A): 44K–49K.
9. Evans M, et al. The future direction of cholesterol-lowering therapy, *Cur Opin Lipidol*, 2002; 13: 663–669.
10. Farnier M. Combination Therapy with an HMG-CoA Reductase Inhibitor and a Fibrin Acid Derivative: A Critical Review of Potential Benefits and Drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003; 3 (3): 169–178.
11. Fruchart JC, et al. HDL and triglyceride as therapeutic targets, *Cur Opin Lipidol*, 2002; 13: 663–669.
12. Jeu, LA, Cheng JWM. Pharmacotherapy and therapeutics of ezetimibe, *Clin Ther* 2003; 35: 2352–2387.
13. Jukema JW, et al. Amlodipine and atorvastatin in atherosclerosis: a review of the potential of combination therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Feb; 5 (2): 459–468.
14. Jukema JW, et al. Proposed synergistic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998 Apr; 12 (Suppl 1): 111–118.
15. Klerx AH, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibition Beyond Raising High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. Pathways by Which Modulation of CETP Activity May Alter Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Jan 26.
16. Kosoglou T, Guillaume M, Sun S, et al. Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe, *Atherosclerosis*, 2001; 2 (Suppl): 38.
17. Lee Hooper, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006 Apr 1; 332 (7544): 752–760.
18. Miettinen TA, et al. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients: relation to basal serum cholestanol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20 (5): 1340–1346.
19. Stein EA, et al. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 1998; 81(4A): 66B–69B.
20. Studer M, et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 11; 165 (7): 725–730.
21. Sudhop T, et al. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia, *Drugs*, 2002; 62 (16): 2333–2347.
22. Taylor AJ, 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 on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004 Dec 7; 110 (23): 3512–3517.
23. Vosper H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis, *Pharmacol Therapeut*, 2002; 95: 47–62.
24. Whitney EJ, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 18; 142 (2): 95–104.
25. Yatskar L, et al. Ezetimibe: rationale and role in the management of hypercholesterolemia. *Clin Cardiol*. 2006; 29 (2): 52–55.
26. Zema MJ. Gemfibrozil, nicotinic acid and combination therapy: a randomised, open-label, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 640–646.