

# Podwyższanie stężenia HDL: czy rzeczywiście bezpieczne? Przypadek torcetrapibu

Grażyna Zaręba

Department of Environmental Medicine, University of Rochester,  
 School of Medicine and Dentistry, Rochester, NY, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2007; 14: 1–5

Badania kliniczne będące integralną częścią procesu powstawania nowych technologii i produktów medycznych często stają się źródłem niespodziewanych informacji dotyczących ich bezpieczeństwa i skuteczności. W grudniu 2006 r. przedstawiciele firmy Pfizer poinformowali Administrację ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) o zawieszeniu dużego badania klinicznego trzeciej fazy dotyczącego oceny działania terapii skojarzonej torcetrapib/atorwastatyna w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego z powodu zwiększonej śmiertelności pacjentów otrzymujących kombinację obu leków [1]. Torcetrapib, nad którym badania prowadzono od wczesnych lat 90., przez firmę Pfizer uważany był za jedno z największych potencjalnych osiągnięć w leczeniu choroby niedokrwiennej serca (CHD, *coronary heart disease*) na przestrzeni kilku ostatnich dziesięcioleci. Decyzja komisji *Data Safety Monitoring Board* została podjęta na podstawie analizy danych uzyskanych w trakcie randomizowanego badania klinicznego ILLUMINATE, którego celem było porównanie wpływu torcetrapibu w połączeniu z atorwastatyną oraz samej atorwastatyny na częstość występowania głównych schorzeń sercowo-naczyniowych w populacji 15 000 pacjentów z CHD lub obarczonych porównywalnymi czynnikami ryzyka. Wstrzymanie badania zalecono ze względu na „brak równowagi między śmiertelnością a częstością incyden-

tów sercowo-naczyniowych”. W grupie pacjentów, u których stosowano terapię skojarzoną torcetrapib/atorwastatyna, odnotowano 82 zgony, podczas gdy w grupie osób przyjmujących wyłącznie atorwastatynę wystąpiło 51 zgonów [2]. Tak znaczący wzrost śmiertelności wśród osób stosujących terapię skojarzoną był powodem nie tylko wstrzymania wspomnianego badania klinicznego, ale także zawieszenia dalszych badań i produkcji torcetrapibu, co spowodowało straty zainwestowanej dotychczas przez firmę sumy około 1 miliarda dolarów. Wyniki innego dużego badania klinicznego ILLUSTRATE, którego celem było porównanie skuteczności leczenia skojarzonego torcetrapibem i atorwastatyną oraz samej atorwastatyny w hamowaniu postępu choroby wieńcowej u chorych na CHD, mierzonego wielkością zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, badanych metodą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, zostaną przedstawione na najbliższym kongresie *American College of Cardiology* w Nowym Orleanie w 2007 r. [2].

Badania epidemiologiczne wykazały, że zarówno poziom lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*), jak i stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*) są niezależnymi czynnikami warunkującymi zagrożenie rozwojem choroby niedokrwiennej serca. Statyny (inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A, HMG-CoA), najczęściej stosowane w leczeniu hipercholesterolemii powodujące zmniejszenie stężeń LDL i trójglicerydów uznawane są nadal za najskuteczniejszą metodę zapobiegania postępowi zmian miażdżycowych [3]. Wykazano jednak, że korzystna odpowiedź na leczenie występuje u mniej niż 50% pacjentów, natomiast u pozostałych obserwuje się postępujące zmiany chorobowe w układzie sercowo-naczyniowym. U większości pacjentów, u których leczenie nie

Adres do korespondencji: Grażyna Zaręba, PhD MPH  
 Department of Environmental Medicine  
 University of Rochester School of Medicine and Dentistry  
 575 Elmwood Ave., Box EHSC  
 Rochester, NY 14642, USA  
 e-mail: grazyna\_zareba@urmc.rochester.edu

przynosi spodziewanych efektów, zmniejsza się także stężenie HDL w osoczu. Leczenie ukierunkowane tylko na obniżenie stężenia LDL nie jest skuteczne u znaczącego odsetka chorych na CHD, a wśród pacjentów, u których obserwuje się skuteczność terapii, odnotowuje się nadal istotną liczbę nagłych epizodów wieńcowych. W związku z tym, w leczeniu zaburzeń lipidowych coraz więcej uwagi poświęca się innym frakcjom lipoprotein, w tym frakcji HDL i trójglicerydom. Zwiększone poziomy trójglicerydów w surowicy łącznie z obniżonym stężeniem HDL, zjawisko często związane z występowaniem mniejszych i gęstszych cząsteczek LDL, często nazywane dyslipidemią miażdżycorodną lub „triadą lipidową” zwykle rozpatrywane jest w kontekście zespołu metabolicznego [3–6].

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że niskie stężenie frakcji HDL jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju CHD oraz — co ważniejsze — podwyższanie poziomu HDL zmniejsza to ryzyko [7, 8]. Zmniejszenie wspomnianego ryzyka dzięki podwyższeniu tej właśnie frakcji lipoprotein staje się istotnym celem leczenia zaburzeń lipidowych, szczególnie u osób z rozwiniętymi już zmianami miażdżycowymi, z powodu roli, jaką HDL odgrywa w zwrotnym transporcie cholesterolu. Do innych istotnych funkcji lipoprotein HDL należą udział w procesie fibrylizacji, działanie przeciwutleniające oraz zmniejszanie agregacji płytek krwi. Zwiększenie stężenia HDL można osiągnąć poprzez zmianę trybu życia, a także przyjmowanie statyn, fibratów lub — w ograniczonym zakresie — kwasu nikotynowego [9, 10]. Statyny powodują wzrost stężenia HDL o 10–15%, natomiast fibraty i niacyna zwiększają je o 25–30% [3, 10].

Obecnie badaniom podlega kilka nowych metod leczenia, których celem jest zwiększenie stężenia frakcji HDL. W opublikowanych ostatnio doniesieniach Kastelein [8] oraz Forrester i Shah [11] opisują różne potencjalne metody zwiększania stężenia HDL i/lub indukowania transportu zwrotnego cholesterolu, dzięki zastosowaniu inhibitorów białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP, *cholesterol ester-transfer protein*), apolipoproteiny A-I Milano, DF4 (syntetycznego peptydu imitującego działanie apolipoproteiny A-I), podwójnych agonistów receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów (PPAR, *peroxisome-proliferator-activated receptor*), a także rymonabantu (inhibitora endogennego receptora kannabinoidowego). Połączenie wspomnianych nowych metod oraz dostępnych leków obniżających stężenie LDL może istotnie przyczynić się do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Szeroko zakrojone badania, których celem jest opracowanie nowych leków znacznie zwiększających stężenie HDL, doprowadziły do powstania i wprowadzenia do badań klinicznych inhibitorów CETP, białka odgrywającego kluczową rolę w transporcie cholesterolu z tkanek obwodowych organizmu do wątroby i następnie jego wydzielaniu do żółci — procesu zwrotnego transportu cholesterolu [9, 11]. Stwierdzono, że dwa syntetyczne drobnocząsteczkowe inhibitory CETP, preparat JTT-705 (Roche) i torcetrapib (Pfizer), skutecznie zwiększają stężenie frakcji HDL u osób stosujących je w monoterapii lub w połączeniu z obniżającymi stężenie LDL statynami.

CETP jest glikoproteiną osoczną syntetyzowaną w wątrobie. Białko to krąży we krwi, głównie w postaci związanej z lipoproteinami HDL. Zidentyfikowano dwa główne mechanizmy jego działania. Po pierwsze, CETP pośredniczy w przenoszeniu estrów cholesterolu z HDL do frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low-density lipoproteins*) i frakcji LDL w zamian za trójglicerydy. Po drugie, CETP promuje przekształcanie frakcji HDL 2 do HDL 3, co sprzyja zwrotnemu transportowi cholesterolu. Z kolei hamowanie działania CETP powoduje zwiększenie stężenia HDL poprzez znaczne opóźnienie rozkładu apolipoprotein apoA-I i A-II. Działanie to może także zwiększać tempo zwrotnego transportu cholesterolu. Nakładanie się potencjalnych efektów działania CETP oraz jego inhibicji znacznie utrudnia zrozumienie możliwych działań terapeutycznych leków u chorych na miażdżycę [11–13].

Występowaniu mutacji genowej CETP, wykrytej w populacji japońskiej (u ok. 11% mieszkańców), towarzyszy istotny wzrost stężenia HDL oraz oporność na rozwój zmian miażdżycowych [12–15]. W ostatnich latach zidentyfikowano przynajmniej 13 różnych mutacji w regionie kodującym gen CETP. Prowadzone wcześniej badania w populacji japońskiej wykazały, że niedobór CETP był związany z długowiecznością [12]. W przeprowadzonym niedawno badaniu dotyczącym fenotypu lipoprotein i długowieczności wykazano, że do grupy osób niezwykle długowiecznych (przeżywających średnio 98 lat) należą Żydzi aszkenazyjscy oraz ich potomstwo [16]. U probantów i ich potomków stwierdzono istotny wzrost wielkości cząsteczek HDL i LDL w porównaniu z wiekowo dobraną grupą kontrolną. Opublikowana ostatnio analiza prospektywna mutacji genu CETP u ludzi oraz towarzyszący jej obniżony poziom CETP są zgodne z wynikami badań w populacji japońskiej i wykazują, że niedobór CETP ma działanie ochronne u osób ze stężeniem

HDL większym lub równym 60 mg/dl [14, 17]. Również opublikowane niedawno wyniki 7-letniej obserwacji 2340 mężczyzn w wieku 71–93 lat w ramach *Honolulu Heart Program* wykazały, że skorygowana do wieku zapadalność na CHD jest znacznie mniejsza u osób z wysokim stężeniem HDL w porównaniu z osobami o niskim poziomie tej frakcji cholesterolu [18]. Po korekcie wyników uwzględniającej wiek pacjentów, występowanie nadciśnienia tętniczego, palenie tytoniu i stężenie cholesterolu całkowitego stwierdzono, że względne ryzyko rozwoju CHD u mężczyzn ze stężeniem HDL większym lub równym 60 mg/dl w porównaniu z grupą osób ze stężeniem HDL poniżej 40 mg/dl wynosiło 0,6. Najmniejszy wskaźnik zapadalności na CHD (choć nieznamienisty statystycznie) odnotowano u nosicieli mutacji genu CETP. Powyższe dane wskazują, że wartość stężenia HDL pozostaje istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju CHD u osób w podeszłym wieku.

Pierwsze wyniki badań klinicznych z zastosowaniem torcetrapibu były bardzo obiecujące i wskazywały na jego zdolność do bardzo skutecznego zwiększania poziomów HDL. U młodych zdrowych osób otrzymujących największe dawki torcetrapibu (120 mg dwa razy na dobę) aktywność CETP zmniejszyła się o 80%, przy czym ilość białka istotnie wzrastała, prawdopodobnie ze względu na przesunięcie puli wolnego CETP do postaci związanej z HDL pod wpływem działania leku [19]. Podczas leczenia stężenie LDL w osoczu zmniejszyło się o 42%, stężenie HDL wzrosło o 91%, stężenie apoA-I o 27%, stężenie apoA-Ea o 66%, natomiast stężenie apoB uległo redukcji o 26%. We frakcjach osoczowych cholesterolu innych niż HDL zmniejszyła się zawartość estrów cholesterolu, a zwiększył poziom trójglicerydów. Powyższe efekty zahamowania działania CETP były zbliżone do zjawisk obserwowanych u osób z częściowym niedoborem tego białka.

U osób z niskimi stężeniami HDL inhibicja CETP pod wpływem torcetrapibu powodowała znaczący wzrost poziomów HDL oraz zmniejszenie stężenia LDL, zarówno w przypadku monoterapii torcetrapibem, jak i leczenia skojarzonego z atorwastatyną [20]. Torcetrapib w monoterapii w dawce 120 mg na dobę powodował wzrost stężenia HDL o 46%, a w połączeniu z atorwastatyną o 61%, przy czym równocześnie stężenie LDL zmniejszało się u badanych osób w stopniu większym niż w przypadku monoterapii atorwastatyną. Podawanie torcetrapibu w dawce 120 mg dwa razy na dobę powodowało wzrost stężenia HDL o 106%. W grupie leczonej torcetrapibem i atorwastatyną obserwowano także obniżenie poziomu LDL o 17%.

Opublikowane niedawno wyniki wielośrodkowego randomizowanego badania klinicznego (prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z zastosowaniem placebo) dotyczącego działania różnych dawek torcetrapibu i atorwastatyny podawanych przez 12 tygodni, do którego zakwalifikowano 493 osoby z podwyższonym stężeniem LDL, lecz bez klinicznych objawów CHD również wykazały szybki i zależny od dawki wzrost poziomu HDL oraz spadek stężenia LDL [21]. W żadnym z opublikowanych wcześniej doniesień nie odnotowano istotnych działań niepożądanych związanych z podawaniem torcetrapibu. Wykazano jednak, że u 1,6% pacjentów przyjmujących ten lek zanotowano podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego, definiowane jako: 1) wartość ciśnienia skurczowego  $\geq 15$  mm Hg lub wartość ciśnienia rozkurczowego  $\geq 10$  mm Hg od wartości wyjściowych, odnotowana podczas trzech kolejnych wizyt kontrolnych lub 2) wartość ciśnienia skurczowego  $\geq 180$  mm Hg ze zmianą  $\geq 20$  mm Hg od wartości wyjściowej lub ciśnienie rozkurczowe  $\geq 105$  mm Hg ze zmianą  $\geq 15$  mm Hg od wartości wyjściowej, odnotowana podczas jednej wizyty kontrolnej [22]. Mechanizm tej odpowiedzi pozostaje niezny.

Wyniki badań *Lipid Research Clinics* oraz *Framingham Heart Study* sugerują, że stosunek stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji HDL może być istotniejszym czynnikiem predykcyjnym zagrożenia rozwojem CHD niż stężenie cholesterolu całkowitego lub wyłącznie frakcji LDL [6, 23]. Obecna tendencja w terapii zaburzeń lipidowych zakłada coraz bardziej powszechne stosowanie leczenia skojarzonego powodującego zmiany stężeń różnych frakcji lipidów. Podstawą do wdrażania tego postępowania są następujące fakty: 1) miażdżycą jest procesem wieloczynnikowym i wydaje się, że jej terapia nie może opierać się na stosowaniu pojedynczego leku regulującego stężenie lipidów, który działa tylko na jedną ich frakcję; 2) uznaje się, że coraz więcej pacjentów wymaga intensywniejszego leczenia dyslipidemii, a tego celu nie można osiągnąć dzięki monoterapii; 3) stosowanie mniejszych dawek dwóch lub więcej leków regulujących stężenie lipidów może wiązać się z mniejszą liczbą działań niepożądanych i mniejszą toksycznością, a równocześnie być szansą na bardziej kompleksową poprawę profilu lipidowego przy użyciu preparatów o różnych mechanizmach działania i różnych punktach uchwytu działających na różne frakcje lipidów równocześnie [5].

Należy zastanowić się, czy skojarzone leczenie statynami i inhibitorami CETP może znacząco zmniejszyć ryzyko wystąpienia epizodów chorobowych ze strony układu sercowo-naczyniowego

u osób obciążonych czynnikami ryzyka. Obiecujące dane dotyczące torcetrapibu i atorwastatyny ujawniły wielkie oczekiwania związane ze stosowaniem tej nowej terapii skojarzonej. Jednakże, nieliczne przeprowadzone dotychczas badania kliniczne z użyciem farmakologicznych inhibitorów CETP wykazały pilną konieczność opracowania i wdrożenia prób randomizowanych obejmujących duże populacje pacjentów. Wyniki tych badań pozwoliłyby ocenić bezpieczeństwo i skuteczność terapii oraz określić odległy wpływ inhibicji działania białka CETP na rozwój zmian miażdżycowych. Uwzględniając obecnie stosowane metody leczenia dyslipidemii, należy podkreślić, że konieczna jest także ocena bezpieczeństwa i skuteczności skojarzonej terapii inhibitorami CETP i dotychczas stosowanymi lekami zmniejszającymi poziomy LDL o znanym działaniu. Konieczne będzie uzyskanie licznych danych dotyczących zarówno krótkotrwałych, jak i odległych efektów działania inhibitorów CETP u ludzi, aby ocenić, czy hamowanie działania CETP zmniejsza ryzyko postępu miażdżycy u pacjentów z zaburzeniami profilu lipidowego.

Dostępne obecnie dane wskazują ponadto, że inhibicja CETP może wywierać korzystne działanie także u osób z podwyższonym stężeniem trójglicerydów [4], co wymaga jednak potwierdzenia poprzez analizę punktów końcowych badań klinicznych. Pomimo dostępnych wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach, badań epidemiologicznych i genetycznych, nie można całkowicie przewidzieć antymiażdżycowego działania inhibitorów CETP ani zidentyfikować grup pacjentów, u których taka interwencja farmakologiczna może być bardziej lub mniej skuteczna. Działanie inhibitorów CETP badano na niewielkiej populacji pacjentów, a dane z wielośrodkowych badań klinicznych w dużych populacjach nie są jeszcze znane, jednakże dostępne obecnie wyniki wskazują, że leki te mogą w przyszłości odegrać istotną rolę w leczeniu dyslipidemii.

Efekt działania CETP oraz jego inhibicja mogą być modyfikowane przez szereg czynników genetycznych i metabolicznych [11]. Na podstawie danych pochodzących z badań genetycznych przeprowadzonych u ludzi przypuszcza się, że niedobór CETP może mieć działanie antymiażdżycowe u osób ze znacznie zwiększonym poziomem HDL (> 60 mg/dl), natomiast u osób ze znaczną hipertrójglicerydemią i istotnym podwyższeniem LDL takie działanie ochronne może w ogóle nie występować. Wskazują na to także wyniki badań przeprowadzonych na królikach z modelową hiperlipidemią, w trakcie których stwierdzono, że wyłącznie wysokie stężenie HDL w surowicy nie jest wystarczającym mechanizmem

zabezpieczającym przed miażdżycą. Inna hipoteza zakłada, że wpływ czynników metabolicznych na inhibicję CETP może opierać się na zmianie działania, procesu rozkładu oraz rozmieszczenia cząsteczek HDL w organizmie [11, 24].

Chociaż równolegle opracowywanych jest kilka leków o działaniu zbliżonym do torcetrapibu, naukowcy starają się dociec, czy działania niepożądane u przyjmujących go osób są wynikiem spadku stężenia HDL czy też szczególnego typu HDL lub unikalnego działania samej cząsteczki leku. Prawdopodobnie badacze skoncentrują się na okolicznościach rozwoju nadciśnienia tętniczego, ponieważ u osób leczonych torcetrapibem obserwowano wzrost ciśnienia krwi (o 3–4 mm Hg). Część ekspertów sądzi, że wahania ciśnienia podczas leczenia można opanować, podczas gdy inni dowodzą, że wzrost ciśnienia o wspomnianą wartość można przełożyć na zwiększenie śmiertelności z powodu udaru o 20% i śmiertelności z powodu CHD o 12% w populacji ogólnej [2].

Badania nad torcetrapibem stały się przedmiotem krytyki już w fazie opracowywania leku. Po rozpoczęciu pierwszych badań z udziałem ochotników pojawiły się nie tylko sporne kwestie naukowe i kliniczne, ale także wątpliwości dotyczące sposobu prowadzenia badań oraz marketingu tego leku przez firmę Pfizer, która liczyła na dopuszczenie torcetrapibu przez FDA do obrotu już w 2007 r. Firma planowała sprzedawać torcetrapib wyłącznie w połączeniu z produkowaną przez siebie atorwastatyną i tylko taki schemat leczenia został uwzględniony w sponsorowanych przez firmę badaniach klinicznych. Warto podkreślić, że atorwastatyna należy do najlepiej sprzedających się na świecie leków firmy Pfizer, a przychody z jej sprzedaży stanowią prawie połowę rocznych dochodów firmy, natomiast patent na preparat kończy się w 2010 r. Ta kontrowersyjna decyzja wywołała ostrą krytykę w środowisku medycznym [25] i w efekcie firma zmieniła strategię działania. Dotychczas istnieją bardzo nieliczne dane opublikowane na temat skuteczności terapii złożonych dla innych statyn.

Koncepcja zwiększania poziomów HDL jest nadal intrygującym przedmiotem dyskusji i badań. Kilka firm farmaceutycznych opracowuje już podobne preparaty, jednakże po ostatnich doświadczeniach z torcetrapibem i atorwastatyną następne badania leków zwiększających stężenie HDL będą obwarowane bardziej rygorystycznymi wymogami. Najprawdopodobniej zrozumienie procesów i szlaków metabolicznych HDL jest ciągle niepełne, a sama inhibicja CETP może nie być satysfakcjonującym rozwiązaniem w przyszłej terapii. Konieczna jest także

analiza wyników badania ILLUMINATE pod względem farmakogenetycznym, dzięki czemu można będzie ujawnić na przykład, które polimorfizmy genów predysponują leczonych pacjentów do występowania działań niepożądanych, a które odpowiadają za korzystne działanie inhibitorów CETP.

### Piśmiennictwo

1. FDA 2006. Pfizer stops all torcetrapib clinical trials in interest of patient safety. FDA Statement, Dec. 3, 2006. [www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01514.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01514.html). Accessed on 12.12.2006.
2. <http://www.theheart.org>. Torcetrapib torpedoed: Increased risk of mortality, cardiovascular events ends development. Accessed on 12.12.2006.
3. Vaughan C.J., Gotto A.M. Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886–892.
4. Szapary P.O., Rader D.J. The triglyceride-high-density lipoprotein axis: an important target of therapy? *Am. Heart J.* 2004; 148: 211–221.
5. Bays H., Stein E.A. Pharmacotherapy for dyslipidaemia — current therapies and future agents. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003; 4: 1901–1938.
6. Haines C.A., Collins L.G., Nimoityn P. Assessment and management of lipid disorders in men. *Prim. Care* 2006; 33: 93–114.
7. Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.* 1977; 62: 707–714.
8. Kastelein J.J. Modifying plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol: what combinations are available in the future? *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 20K–27K.
9. Gotto A.M. Jr. Low high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report. *Circulation* 2001; 103: 2213–2218.
10. Keenan J.M. Treatment of patients with lipid disorders in the primary care setting: new treatment guidelines and their implications. *South Med. J.* 2003; 96: 266–275.
11. Forrester J.S., Shah P.K. Emerging strategies for increasing high-density lipoprotein. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 1542–1549.
12. Stein O., Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 178: 217–230.
13. Zaręba G. Torcetrapib and atorvastatin: a novel combination therapy for dyslipidemia. *Drugs Today* 2006; 42: 95–102.
14. Barter P.J., Brewer H.B. Jr, Chapman M.J., Hennekens C.H., Rader D.J., Tall A.R. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 160–167.
15. Brewer H.B. Jr. High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 387–391.
16. Barzilai N., Atzmon G., Schechter C i wsp. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA* 2003; 290: 2030–2040.
17. Moriyama Y., Okamura T., Inazu A. i wsp. A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Prev. Med.* 1998; 27: 659–667.
18. Curb J.D., Abbott R.D., Rodriguez B.L. i wsp. A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *J. Lipid. Res.* 2004; 45: 948–953.
19. Clark R.W., Sutfin T.A., Ruggeri R.B. i wsp. Raising highdensity lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multi-dose study of torcetrapib. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 490–497.
20. Brousseau M.E., Schaefer E.J., Wolfe M.L. i wsp. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1505–1515.
21. Thuren T., Longcore A., Powell C., Strand J., Durham K., Shear C. Torcetrapib combined with atorvastatin raises HDL-C, lowers LDL-C, and is well tolerated. Results from a phase 2 dose-ranging clinical trial. American Heart Association Scientific Meeting Dallas 2005 (streszczenie 942).
22. Davidson M.H., McKenney J.M., Shear C.L., Revkin J.H. Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below-average high-density lipoprotein cholesterol levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1774–1781.
23. Wilson P.W. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 7S–12S.
24. Linsel-Nitschke P., Tall A.R. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; 4: 193–205.
25. Avorn J. Torcetrapib and atorvastatin — should marketing drive the research agenda? *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2573–2576.