

在高心血管風險人群 statin 之外的降血脂新希望 — 深入檢視 IMPROVE-IT 試驗

陳朝欽 雷孟桓 陳文鍾

羅東博愛醫院 心臟內科

摘要

最近完成的 IMPROVE-IT 研究指出近期發生急性冠心症的高風險人群中，將 ezetimibe 加入 simvastatin 與單用 simvastatin 比較，還能進一步減少心血管事件。這是第一次有臨床研究表明在 statin 的基礎下加入另一非 statin 藥物能有顯著臨床效益。特別是 IMPROVE-IT 研究顯示低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 降幅與心血管事件減少之間的量效呈正比關係，符合膽固醇治療試驗統合分析的結果所預期。然而卻不能解讀在本研究中的 ezetimibe 有獨到之處，實際上，其真正含義是提示我們如能有效降低 LDL-C，無論何種機制都有相同效益。這些資料也充分地強化了膽固醇學說，並證明 LDL-C 是預估心血管預後最重要的替代性指標。此外該研究表明將現行準則所建議的 LDL-C 目標值額外再降低，還能進一步減少心血管事件而且具安全性。總合這些結果在臨床實務中對降低 LDL-C 與心血管風險間關係的進一步了解至關重要。IMPROVE-IT 研究代表著降血脂策略下一步驟的里程碑，而非最後的進展，需要後續的不斷努力，才能使降血脂治療達到減少心血管風險的最理想效果。

關鍵詞： IMPROVE-IT 研究 (IMPROVE-IT trial)
低密度脂蛋白膽固醇 (Low density lipoprotein- cholesterol)
急性冠心症 (Acute coronary syndrome)
Statin
Ezetimibe

前言

眾所矚目的 IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Vytorin 療效國際臨床研究；IMPROVE-IT 研究) 在歷經七年之後終於發表了¹，該研究是一項具有里程碑意義的臨床試驗，旨在回答兩個備受關注的問題：應用非 statin 類藥物降低 LDL-C 有無效益？其次是當低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein-

cholesterol; LDL-C) 處於較低水準時，繼續再降低能否進一步獲益？其結果顯示，ezetimibe 聯合 statin 治療有意義再降低急性冠心症 (acute coronary syndrome; ACS) 患者的 LDL-C 水準，並減少心血管事件。這項研究不僅再次驗證了膽固醇假說更低一些更好 (Even lower is even better) 的論述；也首次證實了聯合非 statin 類藥物降膽固醇在臨床上一樣可以改善心血管預後，非但釐清了有關膽固醇假說的許多疑惑，也可能改變當前

降血脂治療的觀念和策略，值得進一步加以論述。

膽固醇、心血管事件和 statin 的錯綜三角關係

一、膽固醇假說的真相混沌

膽固醇假說認為，膽固醇是動脈粥狀硬化斑塊的主要成分，沒有膽固醇就沒有動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)，過去流行病學數據顯示 LDL-C 升高與心肌梗塞和血管性死亡呈一致的相關性。從 1994 年北歐 simvastatin 存活 (4S) 研究開創了 statin 類藥物治療的新紀元²，20 年來先後完成的大型臨床研究均證實 statin 類藥物可降低心肌梗塞、中風和血管性死亡，已累積了充足且信而可徵的證據，堪稱實證醫學的最佳範例。因此早應被認定為膽固醇「學說」，何以還被當作「假說」加以檢視呢？

(一) 歷經百年的「膽固醇學說」能否作為闡釋降膽固醇治療與心血管獲益的理論基礎？

statin 心血管保護作用的關鍵在於有效降低膽固醇，迄今為止，關於降膽固醇獲益的臨床研究都是應用 statin 完成的，statin 類藥物是介入 LDL-C 個中之翹楚。然而若降低膽固醇是患者獲益的根本機制，那麼無論用何種降血脂藥物，只要安全有效地將 LDL-C 降至目標值以下均可減少心血管事件風險（此即膽固醇學說的核心要旨）。遺憾的是至今還沒有在動脈粥狀硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease; ASCVD) 療效上出現媲美 statin 的降血脂藥物。

(二) statin 臨床獲益是否部份來自其多重心血管效應 (pleiotropic effects) ？

過去十餘年間，關於 statin 類藥物降脂以外好處的說法從未停息，認為 statin 除了有效降低膽固醇水準之外，尚具有抗炎、抗氧化壓力、保護血管內皮功能等作用³。因此存在所謂「statin 假說」：即降低 LDL-C 並非 statin 獲益的唯一機轉，statin 對 ASCVD 的獨特作用是其他非 statin 類降脂藥物所不具有的不二法門。因此是降膽固醇本身或者 statin 主宰預後？目前無法驗證。

(三) 降低 LDL-C 能否作為減少不良心血管事件的最佳替代終點？

長期以來 LDL-C 作為心血管預後的替代終點的理念已廣為熟悉和接受，是否能代之以其他標記（如非高密度脂蛋白膽固醇 non-HDL cholesterol 或載脂蛋白 apolipoprotein B）有很大的討論空間⁴。

二、當前降膽固醇治療策略還有那些爭議？

(一) 大劑量 statin 強化降膽固醇治療仍有爭論？

所謂強化 statin 治療，通常是指通過使用相對強效或大劑量的 statin 類藥物，把 LDL-C 水準降到公認的目標水準或以下。對於心血管病患及高風險族群是否應該更為積極地應用大劑量 statin 治療？過去有兩項指標性研究 PROVEIT-TIMI 22⁵ 和 TNT (Treating to New Targets)⁶ 試驗支持大劑量 statin 類藥物；又有 2010 年膽固醇治療試驗 (Cholesterol Treatment Trialists; CTT) 協同研究統合分析⁷ 的加持，目前幾乎所有臨床準則都推薦，心血管疾病次級預防 LDL-C 標的應 < 70 mg/dL，但是和強化 statin 治療兩者都缺乏直接的證據^{8,9}。

(二) 當 LDL-C 處於較低水準時繼續降低其水準能否進一步獲益？

如果進一步降低 LDL-C 至比準則推薦的目標值 70 mg/dL 還低，能否使患者獲益更多也是令人關切的議題，先前並無類似的臨床試驗。但從 2010 年 CTT 協同研究所納入的 26 項 statin 試驗統合分析⁷，認為無論 LDL-C 基線如何，LDL-C 值每降低 1 mmol/L (38.7 mg/dL)，主要血管事件（心肌梗塞、中風以及血管重建）年發生率降低約 20%，而且當 LDL-C 基線低於目標值時，上述量效關係依然存在。此一結論驗證了降低 LDL-C 是患者獲益的根本原因，並提供了把 LDL-C 降更低的理論依據。

(三) LDL-C 處於較低甚至極低水準時的安全性仍需驗證？

在已有心血管疾病與高風險族群雖有 LDL-C 越低越好的信念，然而多數人都會關注其安全性。目前尚無設定低於 70 mg/dL 的 statin 試驗，但從 PROVE IT-TIMI 22 (LDL-C < 40 mg /

dL¹⁰) 和 JUPITER 試驗 (LDL-C < 50 mg/dL¹¹ 和 < 30 mg/dL¹²) 的事後分析以及 Leeper 的統合分析 (LDL-C < 60 mg/dL)¹³，除具臨床效益外，也確認其安全性，當然最後還是需要前瞻性隨機對照研究來驗證。

(四) 捨棄 LDL-C 目標值的爭論仍存在。

2013 年美國心臟病學會 (ACC) 和美國心臟協會 (AHA) 聯合發佈了膽固醇準則¹⁴，其中最大的爭議是取消了 LDL-C 和非 HDL 的目標，理由是缺乏證據支持。這個目標在臨床實踐中應用超過十年，對於美國國家膽固醇教育計畫 ATP III 準則¹⁵ 是極為重要的依據，臨床上 LDL-C 目標值的訂定具有實用性和可操作性。因此是否應該捨棄“LDL-C 目標值”仍然是眾說紛紜。

(五) statin 聯合其他降脂藥物治療有無合理性？

由於 statin 的效益信而可徵，迄今為止，關於降膽固醇而獲益的臨床研究都是應用 statin 完成的。在新藥的臨床研究中已經不能採用安慰劑對照試驗，對於心血管疾病及高風險人群的降膽固醇試驗，只能在 statin 治療的基礎上進行。然而對需要次級預防的高風險病患而言，單靠 statin 要將 LDL-C 降到 70 mg/dL 以下並不容易，異型接合子家族性高膽固醇血症病患更不易達標。同時高劑量 statin 常會伴隨肝功能異常、肌肉毒性和新生糖尿病等不良作用。尤其是肌肉毒性被認為是 statin 耐受不良的主因，且臨床上並非少見。再者加入不同機轉的非 statin 降血脂藥物能讓 LDL-C 降更低更易達標，也可調節其他的異常脂質。可惜既往研究中，在 statin 治療基礎上加用 niacin^{16,17}、fibrates^{18,19} 類藥物和膽固醇酯轉運蛋白抑制劑 (cholesterol ester transfer protein inhibitors)²⁰ 都未能產生額外的臨床獲益。

IMPROVE-IT 研究：睽違已久的降膽固醇治療里程碑試驗

一、IMPROVE-IT 研究的背景

IMPROVE-IT 研究於 2004 年開始籌畫，當時對於 ACS 和心血管風險極高的患者，雖無充足證據，各國準則都把 LDL-C < 70 mg/dL

訂為合理目標，同時瀰漫著 LDL-C 越低越好的氛圍，然而在此基礎上進一步降低 LDL-C 是否能增加更多效益一直沒有相應的研究。IMPROVE-IT 研究的假設是基於膽固醇學說，如將 ezetimibe 加到 statin 中並將 LDL-C 降低到 70 mg/dL 以下，看看是否能夠進一步降低心血管事件²¹。以往的 statin 臨床預後試驗，沒有在如此低的 LDL-C 水準下來檢視療效。

Ezetimibe 是不同機轉的降膽固醇藥物²²，它主要作用於小腸的刷狀邊緣來抑制膽固醇的吸收，進而降低腸內膽固醇輸送至肝臟。如此可以減少肝臟中膽固醇的儲存，並增加血液中膽固醇的清除。其作用的分子目標為固醇載體 (sterol transporter)-Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)，該載體負責膽固醇及植物固醇在小腸的吸收。ezetimibe 通過抑制 NPC1L1 活性而降低 LDL-C。單用 ezetimibe 雖僅降低 17-20% LDL-C²³，但與任何一種 statin 併用就相當於 8 倍劑量的該 statin 所產生的降低 LDL-C 效果²⁴，而將單一 statin 劑量加倍只能再降低 6% LDL-C。最近有一項研究讓 ezetimibe 的適用性變得更合理，該研究發現自然突變干擾了 NPC1L1 功能；這些突變攜帶者的 LDL-C 平均水準比非攜帶者低 12 mg/dL，冠心病風險下降 53%²⁵。

二、IMPROVE-IT 研究的設計和方法²⁶

IMPROVE-IT 研究是一項隨機、雙盲、安慰劑、平行對照試驗。在 1158 家中心 (39 個國家) 共納入 18144 例 10 天內因 ACS (包括 ST 節段升高型、非 ST 節段升高型心肌梗塞或不穩定性心絞痛) 的患者，且初始 LDL-C 界於 50-125 mg/dL (若已有降膽固醇治療則為 50-100 mg/dl)。這樣的收錄條件是為了符合預期 simvastatin 單藥組可達到 70 mg/dL 或更低的 LDL-C 水準，這也是 2004 年膽固醇教育計畫 ATP III 準則推薦的目標設定值¹⁵。將患者按照 1:1 的比例隨機分為兩組：40 mg simvastatin (SIM) 單藥治療組或 10 mg ezetimibe 與 40 mg simvastatin (EZE/SIM) 聯合治療組。研究期間，LDL-C 高於 79 mg/dL 者的 simvastatin 劑量須逐漸加量至 80 mg。研究開始後第 30 天對患者

進行隨訪，之後每 4 個月隨訪一次，直到累積發生了 5250 例主要終點事件 (事件驅動 event-driven 試驗)，定義為心肌梗塞、中風、心血管死亡、血管重建治療、以及因不穩定心絞痛住院治療。

三、IMPROVE-IT 研究所面臨的挑戰

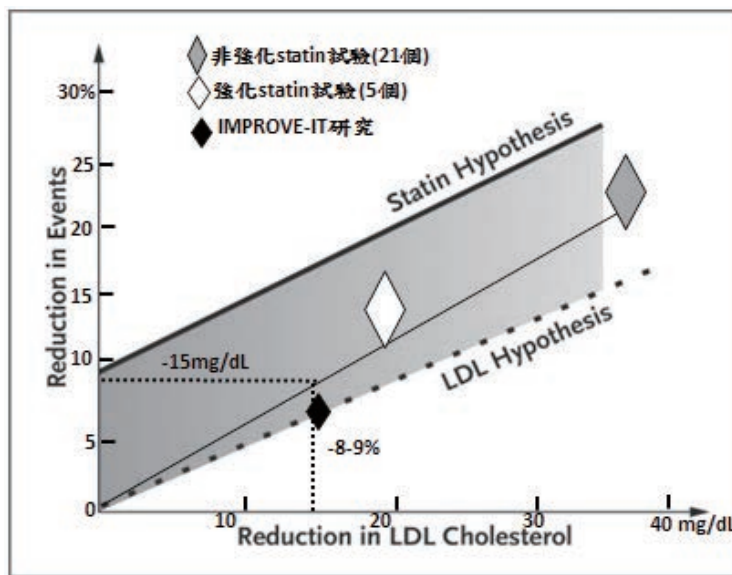
因降低 LDL-C 與所得到的臨床效益之間成對數曲線關係，過低的 LDL-C 基線提高了足夠證據力的難度²⁷。按照事先假設，單用 simvastatin 40~80 mg 組 LDL-C 水準平均在 68 mg/dL，加用 ezetimibe 治療後可使 LDL-C 平均再降低 15mg/dl (23%~24%)。根據之前 statin 強化與標準降脂治療試驗的統合分析，LDL-C 平均每降低 1.6mg/dL，心血管事件減少 1%²⁸，那麼，當研究累計達到 5250 例心血管事件時，與 SIM 單藥治療組相比，預計 EZE/SIM 聯合治療組整體心血管事件應降低 9.375% (P=0.004)²⁹。如該研究出爐結果 EZE/SIM 聯合治療組的心血管預後終點事件降低更多，則直接證實 ACS 患者 LDL-C<70 mg/ dL，仍應再接受降膽固醇治療，並且是由 ezetimibe 帶來的臨床效益。方法可將 IMPROVE- IT 研究中實際得到的兩個不同治療組間 LDL-C 降低幅度差異與心血管事件之

間的上述量效關係，與 CTT 統合分析得出的回歸曲線進行對照⁷，就能清晰瞭解 EZE/ SIM 聯合治療與單用 statin 治療的差別 (圖一)。因為 ezetimibe 除了降低 LDL-C 外無多效性作用，如果治療效果僅來自於 statin，那麼這項臨床試驗中兩個組別之間應該沒有療效差異；但如 ezetimibe 所得到的 LDL-C 降低幅度幾乎完全與 statin 類藥物得到的療效相似，則可推翻 statin 假說 (如圖一示意圖描繪 Statin 假說在灰色區域上方)³⁰。那麼 IMPROVE-IT 研究的結果就可以支持這樣的理念：在 ASCVD 防治中，LDL-C 仍然是具代表性的致病標記，降低 LDL-C 使其達標依然是基本治療策略。

四、IMPROVE-IT 研究的結果¹

受試者平均年齡 64 歲，女性約佔四分之一。平均追蹤期間為 6 年。未接受 statin 治療的患者 (約 2/3) 平均基線 LDL-C 為 101 mg/dL，以前接受過 statin 治療的患者在入選時平均基線 LDL-C 為 80 mg/dL。EZE/SIM 聯合治療組與 SIM 單藥組相比，7 年 LDL-C 平均降低 23% (53.7 mg/dL 對 69.5 mg/dL，降低 15.8 mg/dL)，這一差值正是研究設計所預期的。

利用意向治療分析 (intention to treatment) 結



圖一：IMPROVE-IT 研究中降低 LDL-C 所得到的臨床效益與 CTT 強化和非強化 statin 試驗回歸曲線之間的關係。虛線區域為該研究估算落點。假設落到灰色區域 (信賴範圍) 以上便符合 statin 假說；以下則支持 LDL 假說。IMPROVE-IT 研究的結果在 CTT 統合分析直線的下方，但仍與信賴範圍重疊^{26,30}。

果顯示，7 年時兩組的複合主要終點事件發生率分別為 32.7% 和 34.7% (勝算比 (HR) : 0.936 ; 95% 信賴區間 (CI) : 0.89~0.99 ; P=0.016)。相對風險降低 6.4%，絕對風險差 2%；所需治療數目 (number need to treat; NNT) 為 50。在複合終點的單項終點分析中，心肌梗塞和缺血性中風事件降低的最明顯，分別為 13% 和 21%。總體來說，心血管死亡、非致死性心肌梗塞或中風危險降低了 10% (次要終點)；但未能降低全因死亡率¹ (見表一)。如按照 CTT statin 試驗統合分析的方式，連同遺失數據一起估算，IMPROVE-IT 研究 LDL-C 降低 12.8 mg/dL，相對應的主要血管事件減少 7.2%；換算成 LDL-C 每降低 1mmol/L，勝算比為 0.8，與 CTT 統合分析的 0.78 一致¹。以上研究結果均是以意向治療分析呈現，如按完成治療分析 (on treatment analysis) 結果更好，主要終點減少 7.6% (95% CI 1.7-13.2)，就很接近原先設定的 8-9%，絕對風險降低 2.6% (NNT: 38) 與一般降膽固醇次級預防試驗相當，同時所有次要終點的結果都優於意向治療分析¹。

在需要特別關注的不良事件上，兩個治療組之間無顯著差異，這些副作用包括肌肉病變和橫紋肌溶解症、膽囊不良事件、肝臟酵素升

高至大於正常值上限的 3 倍和癌症。

五、IMPROVE-IT 研究的結論

這是第一個證明在 statin 類藥物的基礎上加用非 statin 類藥物能夠取得進一步臨床獲益的試驗，並支持“膽固醇更低更好”的觀點，儘管 simvastatin 已經達到目前所推薦的治療目標 (<70 mg/dL)，加入 ezetimibe 仍然明顯改善預後。研究中 LDL-C 降幅與終點事件減少之間的量效關係符合 CTT 統合分析結果所見。IMPROVE-IT 研究雖比預期更長，但其好處是獲得遠比其它 statin 試驗更長期的安全資料，兩個治療組之間的藥物副作用無顯著差異，從而消弭過去對 ezetimibe 可能引發膽道疾患和癌症的疑慮³¹。因此 IMPROVE-IT 研究再次證實，降低膽固醇的臨床效益並非 statin 所特有的，無論採用什麼藥物，只要能夠安全有效的降低 LDL-C 水準，就可以產生相應的臨床獲益。

深入檢視 IMPROVE-IT 試驗

一、針對 IMPROVE-IT 試驗結果的正反歧見

IMPROVE-IT 試驗發表後，國內外專家持有不同意見。支持的觀點認為 IMPROVE-IT 研究意義重大，一方面證實了在 LDL-C 已經偏低

表一：IMPROVE-IT 研究中 Simvastatin (SIM) 單藥治療組和 Ezetimibe/Simvastatin (EZE/SIM) 聯合治療組患者的主要終點事件比較¹

臨床結果	SIM n=9077 (%)	EZE+SIM n=9067 (%)	HR 勝算比 95%CI	P 值
主要終點事件 (心血管死亡, 心肌梗塞, 不穩定心絞痛, 冠狀動脈重建治療, 或中風)	34.7	32.7	0.936 (0.89-0.99)	0.016
全因死亡	15.3	15.4	0.99(0.91-1.07)	0.782
心血管死亡	6.8	6.9	1.0(0.89-1.13)	1.0
心肌梗塞	14.8	13.1	0.87(0.80-0.95)	0.002
中風	4.8	4.2	0.86(0.73-1.00)	0.05
缺血性中風	4.1	3.4	0.79(0.67-0.94)	0.008
出血性中風	0.6	0.8	1.38(0.93-2.04)	0.11
不穩定心絞痛住院	1.9	2.1	1.06(0.85-1.33)	0.618
冠狀動脈重建治療	23.4	21.8	0.95(0.89-1.01)	0.107
心血管死亡, 心肌梗塞或中風	34.0	31.9	0.90(0.84-0.96)	0.003

的患者中，LDL-C 數值還能再降低，同時首次證實在 statin 基礎上與 ezetimibe 聯合使用，在安全性的前提下能夠進一步改善心血管事件預後，而且 ezetimibe 所下降的 LDL-C 幾乎完全與 statin 得到的療效相似，這給臨床醫師提供了另一選擇，尤其對於 statin 耐受不良的患者。此外 IMPROVE-IT 研究中對心肌梗塞和中風等硬性終點的效益是大家普遍稱許的結果。重要的是經過 7 年長期觀察，病人可以安全地耐受更低的 LDL-C 水準，目前準則所揭示的聯合非 statin 藥物無效的說法勢必需要有所修正。

反方意見則認為相對風險降低 6.4% 沒甚麼好慶幸的，只要收集夠多樣本，進行期間夠久，使臨界數據達到統計學意義，終究會有正向結果，所以該研究所呈現的結果意義不大。2004 年的 PROVE-IT 試驗⁵與 IMPROVE-IT 研究設計幾乎完全相似，在 4162 例 ACS 患者中比較高強度 statin (atorvastatin 80 mg) 和中等強度 statin (pravastatin 40 mg) 治療對心血管預後的影響。膽固醇基線與 IMPROVE-IT 研究相當均為 95 mg/dL。PROVE-IT 試驗樣本量雖然不到 IMPROVE-IT 研究的 1/4，但兩組事件發生率曲線在 3 個月就開始分離，180 天就達到統計學意義。平均隨訪 2 年，主要終點風險降低 16%，NNT 達 26，亦即每治療 26 例患者 2 年就可以防止 1 例終點事件的發生。因此有 IMPROVE-IT 研究成果並沒有進一步改善 PROVE-IT 試驗 (IMPROVE-IT never really improved on PROVE-IT) 的說法。該研究是技術性達標，只獲得中度的成果，主要終點風險降低 2% (7 年的 NNT 50)，且心血管死亡率未降低，因此還涉及到成本 / 效益比的爭論。目前在美國 vytorin 臨床大多用於初級預防，vytorin 每天一顆要花費 7 美元，服用 7 年費用就超過 17000 美元，難怪美國醫生擔心基層醫生會再次毫無根據地使用這種藥物。

二、IMPROVE-IT 研究臨床獲益的病生理機轉

很低的 LDL-C 值與心血管事件呈現對數曲線關係，絕對風險降低比較平緩是意料中的事。其次本研究設計為事件驅動，由統計學預

估需發生 5250 個臨床終點事件。在試驗進行中實際出現事件的速度緩慢超乎研究者預先所估算，這是研究者或近年來預防醫學臨床試驗同樣會面對的巨大挑戰，因為這是戮力遵循實證預防醫學和用藥明顯收效，而使心血管事件遞減的結果。因此 simvastatin 40 mg 組到第三年才追上 PROVE-IT 試驗中 atorvastatin 80 mg 第 2 年的事件數，此可解釋何以需要 7 年的時間才能獲益。

在早期 ACS 的強化 statin 治療試驗中，一直有人認為 plaque stabilization 斑塊穩定及改變其結構是獨立於 LDL-C 降低的獲益機轉³²。IMPROVE-IT 研究 (兩組都用 simvastatin 40-80 mg) 如真有多效性，兩者抵銷無從比較，剛好可觀察單純降膽固醇的 ezetimibe 作用是否經由減少斑塊負載。在 ST 節段升高心肌梗塞作完血管介入術的病人給予高劑量 rosuvastatin 40 mg/天，以血管內超音波觀察，13 個月後可見非介入血管的斑塊負載明顯減少，而斑塊形態和壞死核心 (necrotic core) 部分並無改變³³。日本熊本大學 Tsujita 近期 PRECISE-IVUS 研究在 LDL-C > 100 mg/dL (平均 109 mg/dL) 的 ACS 病患，statin 聯合 ezetimibe 與單用 statin 比較 (LDL-C 值 63.2 對 73.3 mg/dL)，更能減少動脈硬化斑塊容積³⁴。此結果可解釋 IMPROVE-IT 研究部分的獲益機轉，提示 ACS 病患須持續長期服用 statin 且將 LDL-C 降更低的合理性。

三、糖尿病亞組分析：糖尿病患者獲益更為顯著，但非糖尿病患者可能無效益？

本研究的受試者共有 4933 例 (約占 27%) 糖尿病患者。研究結束時，糖尿病與非糖尿病患者 LDL-C 降低幅度的中位元值分別為 0.98 mmol/L 與 0.84 mmol/L ($p=0.03$)。SIM 單藥治療組或 EZE/SIM 聯合應用組的糖尿病患者主要終點事件發生率分別為 45.5% 與 40.0% ($HR=0.86$, 95%CI 0.78-0.94, $p=0.023$)¹。2015 年在歐洲心臟病學年會發表的 IMPROVE-IT 亞組研究卻提示，ezetimibe 的獲益可能僅限於糖尿病患者³⁵。在糖尿病的患者中，EZE/SIM 聯合治療組的主要複合終點 (40.0% vs 45.5%)、非致死性心肌梗

塞 (16.4% vs 20.8%, HR=0.76) 和中風 (3.8% vs 6.5%, HR=0.61) 的發生率均顯著降低，發生風險依次降低 14%、24% 和 39% (見表二)。而對於非糖尿病患者，EZE/SIM 聯合和 SIM 單藥兩組間的主要複合終點 (30.2% vs 30.8%, HR=0.98, 95%CI: 0.91- 1.04)、非致死性心肌梗塞 (12.0% vs 12.7%) 和中風 (3.2% vs 3.4%) 發生率均無明顯差異。分析研究收錄的糖尿病患者年齡相對較大，女性所占比例較高，體重指數也較高，心血管病史和既往接受過 statin 治療的患者也較多。但糖尿病患者的基線 LDL-C 和 HDL-C 平均較低，而三酸甘油酯和高敏 C 反應蛋白平均較高。所以糖尿病患者從 ezetimibe 治療中獲益更大可能與其基線風險較高有關，在治療過程中，糖尿病患者的 LDL-C 和高敏 C 反應蛋白水準下降更明顯。但有專家認為這項亞組分析還不足以表明 ezetimibe 對非糖尿病患者無益。

IMPROVE-IT 研究成果的深遠意義

一、膽固醇學說的再體現

IMPROVE-IT 研究結果明確證明，與單用 statin 類藥物治療相比，非 statin 類藥物降低 LDL-C 同樣可以使患者獲益。在 statin 治療基礎上加用 ezetimibe 使 ACS 患者的 LDL-C 平均下降 16 mg/dL，可以進一步降低心血管事件風險，且符合 CTT 統合分析曲線的預測點，從而驗證了降膽固醇才是主宰預後的理念。同時也駁斥了 statin 是唯一有效藥物的觀念，也等於給

了 statin 假說當頭一棒。圖一顯示 IMPROVE-IT 研究的結果在 CTT 統合分析直線的下方，也就是說，將 LDL-C 降了 16mg/dL，對心血管事件降低的程度低於 CTT 統合分析所預計的線性關係，但仍與信賴範圍 (confidence limits) 重疊，依然可以支持膽固醇學說，只是 statin 的數據更強而已。因此 ezetimibe 並非有獨到之處，實際上，IMPROVE-IT 研究的真正含義是表明所有降脂藥物如能有效降低 LDL-C，無論何種機制都有相同效益。雖然 statin 多效性作用能否帶來實際臨床益處仍有爭論的空間，一般認為從諸多 statin 初級和次級預防研究所勾勒出的線性關係，statin 降低 LDL-C 已能解釋其臨床獲益，多效性作用的貢獻也許有但很有限。此研究成果可能促使美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration; FDA) 更加堅定接受以降低 LDL-C 作為替代性終點的其他藥物試驗。枯草溶菌素轉化酶 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9; PCSK9) 抑制劑便是搭此順風車的受患者，Evolocumab 和 Alirocumab 兩個 PCSK9 單株抗體 (monoclonal antibody) 在 2015 年已先後被 FDA 核准上市，適用於 statin 耐受不良及家族性高膽固醇血症患者^{36,37}。

二、我們已經有一個 LDL-C 新標的嗎？

真正的以 LDL-C 目標值的試驗應是事先設定，逐漸調高 statin 劑量或聯合其他藥物來檢視臨床效益，當前並沒有任何試驗比較不同

表二：IMPROVE-IT 研究中使用 Simvastatin (SIM) 單藥治療組或 Ezetimibe/Simvastatin (EZE/SIM) 聯合治療組糖尿病與非糖尿病患者主要終點事件比較³⁵

終點事件	是否有糖尿病	勝算比	SIM(%)	EZE+SIM(%)	交互 P 值
心血管死亡	非糖尿病	1.03	5.3	5.3	0.57
	糖尿病	0.96	11.2	11.7	
心肌梗塞	非糖尿病	0.93	12.7	12.0	0.028
	糖尿病	0.76	20.8	16.4	
缺血性中風	非糖尿病	0.91	3.4	3.2	0.031
	糖尿病	0.61	6.5	3.8	
心血管死亡、心肌梗塞或缺血性中風	非糖尿病	0.96	17.7	17.0	0.016
	糖尿病	0.80	29.9	24.9	

LDL-C 目標以證明“越低越好”的假設，包括 IMPROVE-IT 研究，它是回答在原有 simvastatin 治療的基礎上加入 ezetimibe 能否進一步減少心血管事件，而非測試 54 mg/dL 的標的或閾值。但它已事先設定好 LDL-C < 70 mg/dL，並延續更低會更好的觀念，繼續下探更低的標的到 53.7 mg/dL。我們不知 LDL-C 還可以再降多低，但從已經完成一系列不同 statin 治療強度、達成不同 LDL 水準的試驗，雖然準則沒有規定具體的目標值，但 LDL-C 降更低的患者的確得到了更好的預後而且具安全性。

三、對目前準則可能的影響

1. 以往多數準則均同意心血管疾病次級預防 LDL-C 標的應 < 70 mg/dL，但此數值只是許多強化治療研究所作的推論，缺乏強力實證。IMPROVE-IT 研究使 LDL-C < 70 mg/dL 的證據更加確鑿，並使 ACS 患者的 LDL-C 標的還可能下修。但鑒於本研究所存在的局限性和中等效益，有人推測其結果尚不能對準則產生根本性撼動，亦即應該恢復設定 LDL-C 目標值並將傳統目標值 70 mg/dL 降到 54 mg/dL (本研究中取得的療效)。但 IMPROVE-IT 研究的積極意義在於，臨床醫生如發現 statin 治療後，患者 LDL-C 數值降至 50 mg/dL 左右時，應放心繼續用藥，不須減量或停藥。

2. 高劑量 statin 的建議外還出現另外一種選擇。在使用中等或大劑量 statin 後仍未達標，2013 ACC/AHA 準則認為除了原本的 atorvastatin (40-80 mg) 和 rosuvastatin (20-40 mg) 就不需要加用其他藥物也不須關注是否達標¹⁴。而我們現在認為如果使用高強度 statin 治療仍不能達到最低的 LDL-C 控制目標時，還應該加用 ezetimibe 讓患者達標，起碼準則將會取消這項禁令。

3. 以往根據危險分級設定 LDL-C 目標值在臨床已實施多年，為廣大醫師所熟悉接受，多數醫生在臨床上仍然在為患者設定 LDL-C 控制目標。IMPROVE-IT 研究結果支持這樣的做法，追求更低的 LDL-C 水準以實現更大效益。本研究結果是否會對不設特定 LDL 治療目標值的相關準則修正產生影響，值得期待。

四、對於降膽固醇治療策略與臨床實踐的影響

1. 根據 IMPROVE-IT 收錄條件如何轉譯 (translation) 到臨床實務？此研究直接證實在 ACS 病人 LDL-C 標的應小於 70 mg/dL，而且看到了降到 53-54 mg/dL 的好處。但有三個招募條件：ACS、發生 10 天內、LDL 值在 125 mg/dL 以下 (100 mg/dL 如已有 statin 治療)。所以一位 ACS 患者初始 LDL-C > 140 mg/dL，單用高劑量 statin 降到一半仍超過 70 mg/dL，此時加上 ezetimibe 似乎是合理的。即使在一兩個月後 (雖然試驗是 10 天內給藥) 仍然可以接受，因為 IMPROVE-IT 是個長達七年獲益的研究，許多受試病患在一年後才看到效果。

2. 對於所有冠心病患者 (有或無 ACS) LDL-C 基線大於 125 mg/dL 能否直接給予 vytorin？而不用目前建議的高強度 statin。或者在另一情境 ACS 病史已超過一年 (相對穩定的病人) 能否比照給予。這還需要設計一項樣本規模足夠大的研究 (如 TNT 的研究設計⁶)：atorvastatin (40-80mg) 比較 atorvastatin (40-80 mg) 聯合 ezetimibe (10 mg) 在所有冠心病患者的隨機對照臨床試驗，如能獲得與高強度 statin 相等幅度的臨床獲益，其結果將會更有說服力。

3. 然而臨床服用 ezetimibe 或 vytorin 多數是在低風險的初級預防，目前沒有此適應症。針對少數家族性高膽固醇血症治療不足的問題，有人建議給予高劑量 statin 聯合 ezetimibe 應該是合理的。

4. 目前爭議較大的是在 ACS 或高風險次級預防一開始就需要強效降膽固醇，此時使用大劑量 statin 還是常規劑量 statin 聯合 ezetimibe 呢？或者一個 ACS 病人經過中等劑量 statin 治療後，LDL-C 降至 76 mg/dL (已經很接近 70 mg/dL 了)，依據 IMPROVE-IT 研究結果，可以降到 55 mg/dL 左右，此時加入 ezetimibe 或是把 statin 增加到最高劑量？何者才是較好選擇。因為缺乏高劑量 statin 與聯合 ezetimibe 治療的對等試驗，而且中等劑量的 simvastatin 40 mg 並不建議用於 ACS 後的病患，照理應維持準則建議先給予高劑量 statin (atorvastatin 80 mg 或 rosuvastatin 40 mg)，未達標再加入 ezetimibe，

可能是最大共識。但許多學者卻有不同意見表達：

(1) 使用高劑量 statin 的證據並未確鑿，多數情況下中等劑量已足夠⁹。

(2) statin 的最大的侷限在“6%法則”，劑量增加一倍降低 LDL-C 的效果只有 6%。加入 ezetimibe 比增加 statin 劑量更能有效降低 LDL-C。其實 VYTAL 研究中 ezetimibe 10 mg/ simvastatin 40 mg 降 LDL-C 效力大於 atorvastatin 40 mg (-57.6% vs -50.9%, $p < 0.001$)³⁸，IMPROVE-IT 研究已用到 Ezetimibe 10 mg/ simvastatin 40-80 mg 的劑量，所以是否需要再與高劑量 statin (如 atorvastatin 80 mg 或 rosuvastatin 40 mg) 作比較試驗值得商榷。

(3) 高劑量 statin 的安全性不容忽視。增加 statin 劑量治療的結果會增加肝臟毒性的風險，一般大劑量 statin 肝臟酵素 (GOT 和 GPT) 上升的風險較常規劑量增加約 3~6 倍³⁹。另外肌肉病變是 statin 使用過程中的一項主要不良反應，包括肌痛、肌炎、橫紋肌溶解症。PRIMO 研究報導，當使用高劑量 statin 時，相關肌肉病變的發生率上升到 10.5%⁴⁰。最早在健康人的雙盲隨機試驗 STOMP 研究指出，服用 atorvastatin 80 mg 雖沒引起症狀但有血清肌酸激酶 (creatin kinase) 升高的風險⁴¹。更讓人在意的是與中等劑量 statin 相比，高劑量 statin 治療會增加新生糖尿病風險⁴²。

(4) 目前缺乏支持華人常規使用高劑量 statin 的證據。statin 因肝臟代謝及藥物載體 (transporters) 的差異，使得 LDL-C 下降效應在不同人種有所差距，尤其亞洲人所需劑量一般較白種人為低⁴³。收錄華人患者樣本最多的 HPS2-THRIVE 研究中¹⁷，先給予 simvastatin 40 mg，如不能達到 1.8 mmol/L 的目標，可加用 ezetimibe。在 statin 治療引導期，73.6% 服用 simvastatin 40 mg 即可使 LDL-C 達到 1.6 mmol/L，需 simvastatin 聯合 ezetimibe 者僅占 26.4% (而歐洲患者則有 62.8%)。Statin 引導期後，華人的平均膽固醇較歐洲患者低，而且還發現華人肝臟毒性和肌肉病變發生率均明顯高於歐洲患者。所以華人也許不適合使用大劑量

statin，因為華人 ASCVD 的風險和平均膽固醇值低於歐美族群，中等強度 statin 便可使大多數患者 LDL-C 達標；而且對於高劑量 statin 治療的耐受性更差。在 2013 ACC/AHA 準則中也提出，對亞洲人來說有時中等劑量 statin 治療就可以¹⁴。

(5) 根據 IMPROVE-IT 研究結果，若要達到更低的 LDL-C 標的，給予 Vytorin 或可避免高劑量 statin 伴隨的不良作用。對那些心肌梗塞風險較高，卻又不能耐受 statin，或者服用 statin 的效果不彰的患者是另一合理選擇。IMPROVE-IT 研究後續分析 EZE/SIM 聯合治療相較對照的 SIM 單方組並不會增加新生糖尿病 (HR = 1.04; 95% CI, 0.94-1.15)，發表於 2015 年歐洲心臟病學年會⁴⁴。因此對於那些擔心高劑量 statin 副作用的病患，在較低的 statin 劑量添加 ezetimibe 是很有吸引力的。

結 論

IMPROVE-IT 研究之所以被認定為里程碑試驗，引發高度關注而熱烈討論的原因在於，它是第一個非 statin 藥物加入 statin 還能在心血管事件獲益的研究。而獲益的原因來自降低 LDL-C 本身，這不但強化了 LDL-C 作為替代終點的地位，並且是再確認「膽固醇學說」的有力論證。即通過任何方式進一步降低 LDL-C 都可帶來相同程度的心血管效益，無論其機制如何只要降 LDL-C 幅度一樣，聯合應用 statin 和 ezetimibe 的心血管的效益不亞於高劑量 statin。而且提示在證據並非確鑿的目前準則建議標的底下 (<70 mg/dL)，再降到 54 mg/dL 還能看到好處 (更低一點還能更好)。此結果在臨床實務中對降低 LDL-C 與心血管風險間關係的進一步了解至關重要。在整個降血脂治療的策略中 IMPROVE-IT 研究只是一小步進展，還需要後續的不斷努力 (如 PCSK-9 抑制劑研究)，才能使降血脂治療達到減少心血管風險的最理想效果。

參考文獻

1. Cannon CP, Blazing MA, Guigliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N

- Engl J Med 2015; 372: 2387-97.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 3. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering— are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24: 225-48.
 4. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1302-9.
 5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
 6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
 7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta- analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
 8. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-45.
 9. Simon BD, Hans GS, Alicia Moran, John BW. Statin dose based on limited evidence. *JACC* 2015; 65: 759-60.
 10. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1411-6.
 11. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1666-75.
 12. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014; 114: 1682-9.
 13. Leeper NJ, Ardehali R, DeGoma EM, Heidenreich PA. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation* 2007; 116: 613-8.
 14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889-934.
 15. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz N, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-39.
 16. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
 17. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo- controlled in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34: 1279-91.
 18. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
 19. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
 20. Barter PJ et al.; ILLUMINATE Investigators : Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
 21. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826-32.
 22. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-8.
 23. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol: results of a phase III, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Atherosclerosis* 2001; (Suppl 2): 38.
 24. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487-94.
 25. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 2072-82.
 26. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: Final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168: 205-12.
 27. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 321-9.
 28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
 29. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C low-

- ering in CVD prevention. *Eur Heart J* 2014; 35: 1996-2000.
30. Jarcho JA, Keaney JF Jr. Proof that lower is better—LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2448-50.
 31. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.
 32. Libby P, Sasiela W. Plaque stabilization: can we turn theory into evidence? *Am J Cardiol* 2006; 98: S26-33.
 33. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): A serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2015; 36: 490-500.
 34. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495-507.
 35. European Society of Cardiology 2015 Congress. Presented August 30, 2015. Abstract 1947
 36. Food and Drug Administration. FDA approves Praluent to treat certain patients with high cholesterol. July 24, 2015.
 37. Food and Drug Administration. FDA approves Repatha to treat certain patients with high cholesterol. August 27, 2015.
 38. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1579-88.
 39. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 409-18.
 40. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-14.
 41. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127: 96-103.
 42. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive- Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA* 2011; 305: 2556-64.
 43. Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol* 2007; 99: 410-4.
 44. Blazing MA, et al. New-onset diabetes mellitus in the IMPROVE-IT trial. European Society of Cardiology Congress; Aug. 29-Sept. 2, 2015; London.

New Hope for Lipid-Lowering Beyond Statins in High Cardiovascular Risk Population – An in-depth look through the IMPROVE-IT trial

Chao-Chin Chen, Meng-Huan Lei, and Wen-Jone Chen

Division of Cardiology, Department of Medicine, Poh-Ai Hospital, Lo-Tung, I-Lan

In the recently completed IMPROVE-IT trial, adding ezetimibe to simvastatin in a high-risk population with a recent acute coronary syndrome significantly reduced the risk of cardiovascular (CV) events relative to simvastatin alone. It is the first clinical trial to show a benefit of adding a non-statin lipid-modifying agent to statin therapy. Specifically, IMPROVE-IT trial demonstrates that ezetimibe added to a statin provides an incremental reduction in CV risk proportional to its ability to lower low density lipoprotein- cholesterol (LDL-C), as that predicted by the Cholesterol Treatment Trialists metaanalysis of statin trials. However, IMPROVE-IT trial should not be interpreted as showing anything uniquely beneficial about the use of ezetimibe. Indeed, the real implication of this trial is to suggest that all reductions in LDL-C levels, regardless of mechanism, are of equivalent benefit. These data also substantially reinforces the cholesterol theory, and proves that LDL-C is the most important surrogate marker for predicting CV outcomes. In addition, they demonstrate that even greater CV risk reductions can be safely achieved with additional reductions in LDL-C below the currently recommended goal. Taken together, the results are relevant to a better understanding of the relationship between LDL-C and CV risk and to clinical practice. IMPROVE-IT trial represents a milestone to establish the next step of lipid lowering strategy, but likely not the last advance in the on-going effort to achieve optimal CV risk reductions through lipid lowering therapy. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 1-12)