

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění a klinický význam léčby inclisiranem

Vladimír Blaha

III. interní gerontometabolická klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Inclisiran je nové hypolipidemikum, využívající syntetickou siRNA, která inhibuje jaterní tvorbu PCSK9. Je prvním reprezentantem inovativního konceptu léčby zvýšených koncentrací low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C). Účinnost a bezpečnost léčby inclisiranem hodnotí program klinických studií ORION. Studie fáze II a III prokázaly, že inclisiran snižuje LDL-C cca o 50 % při dávkování 1× za 6 měsíců a že je efektivní jak u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASKVO), tak u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem včetně pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií. V současné době probíhají další klinické studie fáze III, které přinesou důkazy o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti léčby inclisiranem, a studie ORION-4, zaměřená na zhodnocení ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality.

Klíčová slova: cholesterol, farmakoterapie, metabolismus LDL cholesterolu, inclisiran.

Atherosclerotic cardiovascular diseases and clinical significance of treatment with inclisiran

Inclisiran is a novel lipid-lowering drug utilizing synthetic siRNA that inhibits the hepatic production of PCSK9. It is the first representative of an innovative concept of treating elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The efficacy and safety of treatment with inclisiran is assessed in the ORION program of clinical trials. Inclisiran, administered once in six months, has been shown in phase 2 and 3 trials to reduce LDL-C by approximately 50% and to be effective in both patients with atherosclerotic cardiovascular disease and those with a high cardiovascular risk, including patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Additional phase 3 clinical trials aimed at providing evidence on long-term safety and efficacy of treatment with inclisiran and the ORION-4 trial focused on assessing the impact on cardiovascular morbidity and mortality are currently underway.

Key words: cholesterol, pharmacotherapy, LDL cholesterol metabolism, inclisiran.

Úvod

Důsledná kontrola a snaha o redukci low-density lipoprotein-cholesterolu (LDL-C) patří mezi nejúčinnější dostupné nástroje ke snížení výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Léčba statiny tvoří standardní základ farmakoterapie a její účinnost byla prověřena v řadě klinických studií. Někteří léčení pacienti však nedosáhli adekvátního snížení LDL-C. Přes veškeré důkazy a doporučení prokázala recentní celoevropská observační studie DA VINCI (1), že u pacientů léčených vysoce intenzivní monoterapií statiny dosáhlo pouze 33 % jedinců

příslušného léčebného cíle dle recentních doporučení odborných autorit z roku 2019 (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) (2). Navíc použití kombinací hypolipidemik, jako jsou ezetimib a monoklonálními protilátkami typu inhibitorů proproteinových konvertáz subtilisin/kexinového typu 9 (PCSK9), bylo na velice nízké úrovni (9, respektive 1 %), ačkoliv je známo, že dosažení lipidových cílů je výrazně vyšší než při monoterapii statiny. S postupným zpřísňováním doporučených cílových hodnot LDL-C je zřejmé, že použití aktuálně dostupných hypolipidemik bude vyžadovat jejich kom-

binaci, má-li těchto cílů dosáhnout co největší počet pacientů. Kombinační léčbou lze dosáhnout dalšího snížení LDL-C o přibližně 20–25 % (ezetimib a kyselina bempedová), nebo v případě nutnosti ještě větší redukce o cca 50–60 % (při léčbě inhibitory PCSK9).

Bylo zjištěno, že inhibice cirkulujících PCSK9 je cenným novým přístupem ke snižování lipidemie. Jsou účinné i v případě pacientů s geneticky podmíněnou familiární hypercholesterolemií (3). Také důkazy z meadelovských randomizačních studií naznačují pozitivní vliv na redukci kardiovaskulární morbidity a mortality (4, 5).

Mezi první dostupné molekuly, které lze využít v klinické praxi a které účinně snižují koncentrace cirkulujících PCSK9, patří evolucumab a alirocumab – monoklonální protilátky proti PCSK9. Tyto monoklonální protilátky se vážají na cirkulující PCSK9 a blokují jejich účinek. Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9 je protein rozhodujícího významu v metabolismu LDL cholesterolu, neboť má klíčovou úlohu v procesu degradace LDL receptoru (6). Jedná se o enzym – proteázu, která je přítomná v řadě tkání (játra, střevo, ledviny, nervový systém), predominantně v játrech. PCSK9 po vazbě na LDL receptor navozuje degradaci LDL receptoru v lysosomech. Blokem účinku PCSK9 následně dochází ke snížení degradace LDL receptorů, stoupá jejich recyklace a tím se také posiluje efektivní obrát LDL receptorů. Tento přístup má za následek značné snížení LDL-C a odpovídající redukci výskytu kardiovaskulárních příhod, ať už při současné terapii statiny, nebo bez ní. Lék je aplikován subkutánní injekcí každé dva týdny nebo jedenkrát měsíčně. Léčba je relativně nákladná (7). Nicméně u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, resp. vysokou koncentrací LDL-C, se monoklonální protilátky ukázaly jako nákladově efektivní a navíc s nízkým indexem number needed to treat (NNT) (8).

Vzhledem k podobnému účinku, který má inclisiran na snížení LDL-C, lze očekávat, že nová technologie využívající syntetickou siRNA bude alternativou k léčbě monoklonálními protilátkami. Současná cena monoklonálních protilátek v poměru k jejich nákladově efektivitě je zdrojem poměrně vysoké prahové hodnoty LDL-C, při které je lék hrazen plátcí zdravotního pojištění. Naproti tomu je výroba inclisiranu relativně mnohem jednodušší, a proto se dá očekávat, že bude i levnější, a tudíž léčba inclisiranem bude více tzv. cost-efektivní. Je to dáno tím, že konjugované oligonukleotidy mohou být syntetizovány ve vybavené laboratoři během jednoho dne. Jsou vytvářeny ze standardních surovin, automaticky, a cena výroby je dána zejména náklady na prekursor. Odhaduje se, že komerční náklady na výrobu dosáhnou několika stovek dolarů na gram. A jestliže předpokládáme roční dávku 300–500 mg, je jasné, že celková cena bude výrazně nižší než v případě monoklonálních

protilátek proti PCSK9. A to samozřejmě vytváří podmínky pro mnohem širší využití v populaci (9). Proto, pokud by cena inclisiranu byla skutečně nižší než současná cena monoklonálních protilátek, dalo by se jednoduchým výpočtem dojít k závěru, že léčba inclisiranem bude nákladově efektivnější, tedy potenciálně dostupnější, a navíc s nižší prahovou hodnotou LDL-C pro případnou úhradu. Inclisiran byl v Evropě schválen k užívání odbornými autoritami v říjnu 2020 (Committee for Medicinal Products for Human Use) a v současné době byl předložen požadavek ke schválení léčby inclisiranem v USA (FDA).

Inclisiran se podává subkutánně. Skládá se z dsRNA konjugované s triantenárním acetylgalaktosaminem (GalNAc). Terminální část GalNAc zprostředkovává rychlé a specifické vychytávání v játrech prostřednictvím asialoglykoproteinových receptorů (10). Inclisiran je dlouhodobě působící molekula a patří mezi syntetické tzv. malé interferující RNA (small-interfering RNA, siRNA) namířené proti PCSK9. Koncept siRNA využívá přirozenou dráhu interferujících RNA, které vazbou na RNA vytvářejí inaktivující komplex (RNA-induced silencing complex, RISC), vážící se na mRNA (messenger RNA) kódující tvorbu PCSK9. Komplex jedné siRNA ve vazbě na RNA inaktivující komplex funguje jako katalytický a váže se na více transkribovaných produktů. Pokud se dostane siRNA do buňky, proniká do RISC a naprogramuje mocný přirozený mechanismus RNA interference, umlčující různé geny. Komplex RISC má dlouhý poločas a k eliminaci exprese cílového genu postačí méně než 100 až 200 komplexů RISC na jednu buňku. Komplex RISC hybridizuje prostřednictvím doplňkového vodícího řetězce RNA, konkrétně s PCSK9 kódující mRNA. To vede ke katalytickému štěpení transkribované mRNA prostřednictvím Argonaut 2 (AGO 2 je složkou RISC) (11). Tento proces se opakuje několikrát, což vyvolává další degradaci mRNA specifické pro tvorbu PCSK9. Ve srovnání s monoklonálními protilátkami, které se vážají na cirkulující PCSK9 v plazmě, inclisiran specificky inhibuje proces translace s následnou inhibicí syntézy proteinu PCSK9 v játrech. Snížení syntézy PCSK9 vede ke snížení jaterních intracelulárních hladin PCSK9, což zase snižuje množství cirkulujících PCSK9 v plazmě, protože přibliž-

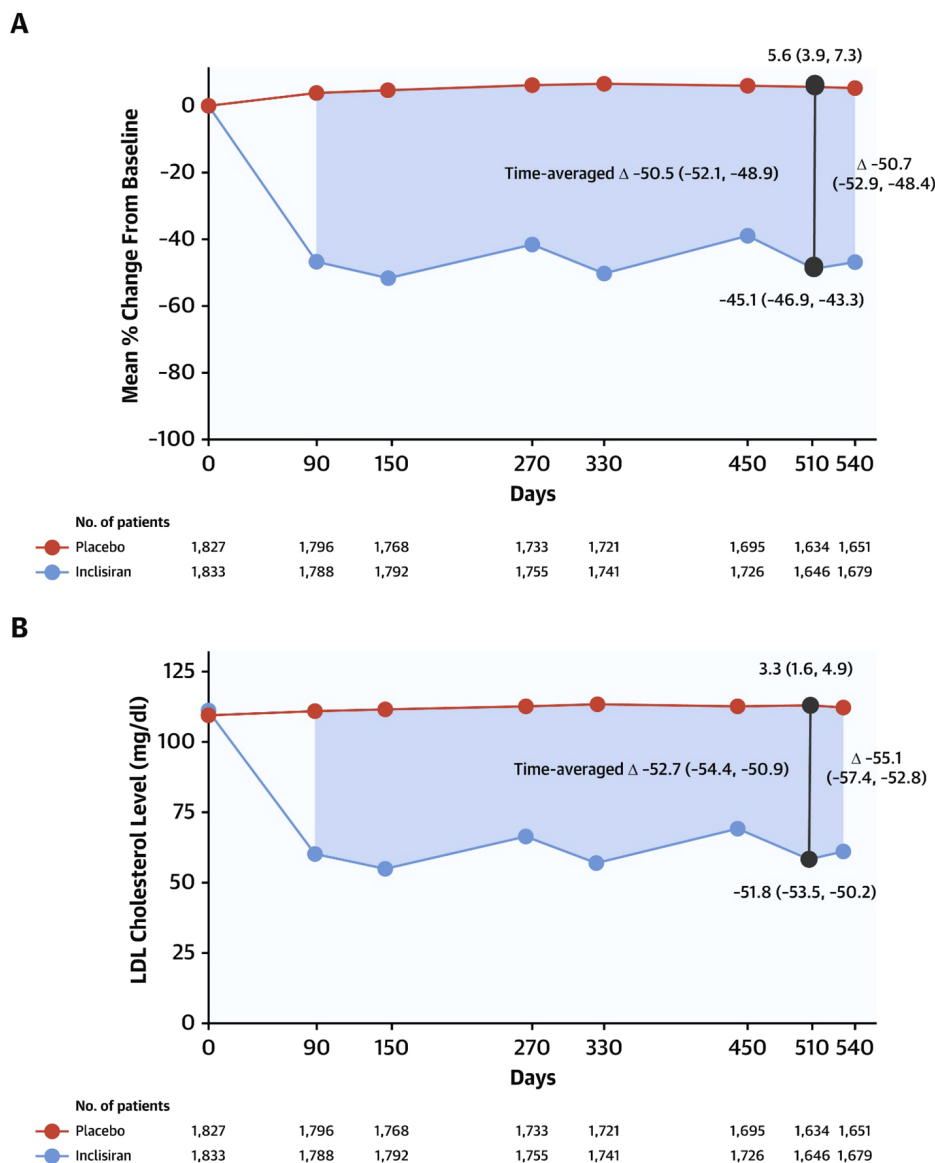
ně 70 % pochází z tvorby v játrech. Redukce množství cirkulujících PCSK9 v plazmě poté snižuje degradaci LDL receptoru, čímž se zvyšuje počet jaterních LDL receptorů. Dosud není známo, jaké důsledky bude mít snížení intrahepatální koncentrace PCSK9. Stabilita komplexu inclisiran-RISC vede k prodlouženému účinku na clearance LDL-C, proto je aplikace inclisiranu jedenkrát za 6 měsíců dostatečná k průměrnému snížení LDL-C o přibližně 50 % (12).

Zkraje roku 2021 publikoval Wright et al. (13) souhrnnou metaanalýzu 3 studií fáze III (ORION-9, -10 a -11), která zahrnuje 3 660 účastníků s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASKVO) nebo ekvivalenty rizika ASKVO randomizované do skupiny léčených inclisiranem (n = 1 833) nebo placebem (n = 1 827) při současné medikaci maximálně tolerované dávky statinu event. dalších hypolipidemik snižujících hladinu LDL-C. Celkem 84,9 % pacientů s ASKVO a 15,1 % mělo rizikový ekvivalent ASKVO, včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie (HeFH). Prakticky všichni pacienti (91,8 %) byli na začátku sledování léčeni statiny, a z toho 73,8 % bylo léčeno statiny ve vysoké dávce. Přibližně jedna třetina se léčila s diabetem, bezmála 80 % mělo hypertenzi a méně než 20 % bylo aktivních kuřáků. Celkem 93,5 % pacientů dokončilo kompletní sledování. Průměrná koncentrace LDL-C při zahájení studie byla $2,90 \pm 1,16$ mmol/l ve skupině léčené inclisiranem a $2,87 \pm 1,13$ mmol/l v placebové větvi. Ve srovnání s léčbou placebem došlo při léčbě inclisiranem v 510. dni léčby ke snížení LDL-C o 50,7 % (95 % konfidenční interval: 52,9–48,4 %; $p < 0,0001$). Tomu odpovídalo snížení LDL-C mezi 90.–540. dnem léčby o 50,5 % (95 % konfidenční interval: 52,1–48,9 %; $p < 0,0001$) (obrázek 1).

Inclisiran snížil LDL-C konzistentně ve všech léčených podskupinách, nezávisle na BMI (body mass index) či výchozí hypolipidemické léčbě (obrázek 2).

Bezpečnostní parametry byly srovnatelné v obou skupinách. Hodnoceno bylo 3 655 pacientů ze třech klinických studií ORION fáze 3, kde bylo 1 833 pacientů léčeno inclisiranem, a 1 822 dostávalo placebo, a sledované období zahrnuje celkem 5 274 paciento-roků

Obr. 1. (A) Průměrná procentuální změna low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C) od zahájení sledování do 510. dne a průměrná časová změna LDL-C mezi 90. a 540. dnem léčby. (B) Průměrná absolutní změna low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C) od zahájení sledování do 510. dne a průměrná časová změna LDL-C mezi 90. a 540. dnem léčby. Šedá vertikální linie představuje procentuální změnu LDL-C mezi inclisiranem a placebem v 510. dni léčby ($p < 0,0001$). Hodnoty p pro srovnání placebo-inclisiran byly ve všech obdobích $< 0,001$



sledování. S léčbou spojené nežádoucí účinky, které vedly k vysazení léčby, se vyskytly u 45 (2,5 %) pacientů léčených inclisiranem a u 35 (1,9 %) jedinců dostávajících placebo. Lokální reakce v místě vpichu byly častější u pacientů léčených inclisiranem než při léčbě placebem (5,0 % vs. 0,7 %), ale byly predominantně mírné a žádné nebyly závažné ani perzistující. Parametry jaterních a ledvinových testů, hodnoty kreatininy a počet trombocytů se mezi oběma skupinami nelišily. Dále je zajímavé, že ve studiích nedošlo k žádnému zvýšení incidence muskuloskeletální bolesti, přičemž bylo 92 % účastníků léčeno statiny. To je příslibem pro skupinu statin-intolerantních pacientů.

Vedle lokálních reakcí v místě vpichu patřila mezi nejčastější nežádoucí účinky bronchitida (4,3 % vs. 2,7 %).

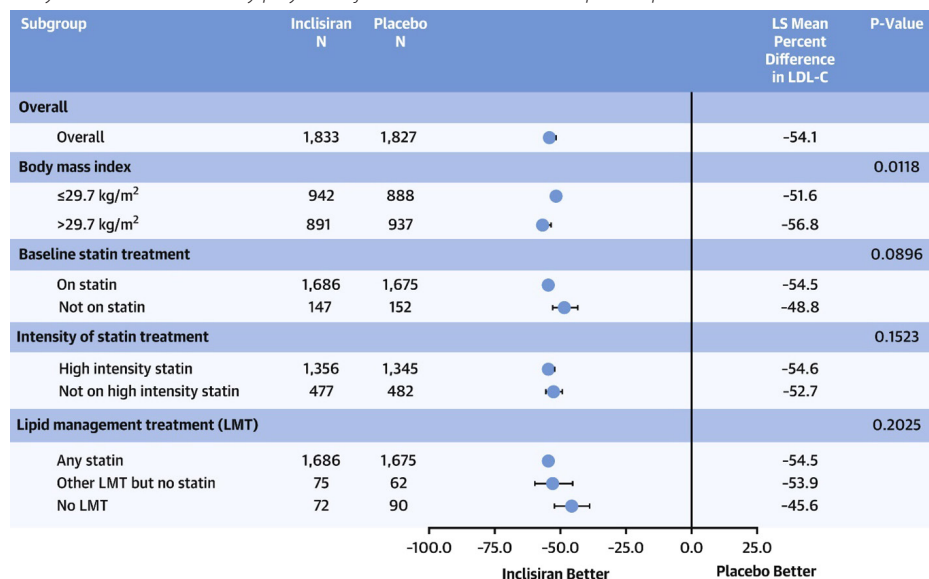
Co lze tedy předpokládat za přínosné při léčbě novým konceptem v inhibici PCSK9 inclisiranem? Inhibitory PCSK9 jsou velmi účinná hypolipidemika, která vedou nejen ke snížení LDL-C, ale zejména ASKVO. Krátkodobější bezpečnostní data, která hodnotí již etablované iPCSK9, jako je evolocumab a alirocumab s inclisiranem, jsou srovnatelná a nadějná (tabulka 1).

Podobně jako u každé inovativní terapie je ke zhodnocení nejen účinnosti, ale i bezpečnostního profilu nutná déleodobá observace, neboť některé nežádoucí účinky se

mohou projevit až po delším čase. Například přítomnost mutace v genu pro PCSK9 zvyšuje riziko diabetu, které prozatím nebylo při léčbě inhibitory PCSK9 pozorováno. Existují také teoretické obavy z nežádoucích účinků využívajících siRNA-triantennární N-acetylgalactosamin, zejména co do výskytu neuropatií a trombóz, které však ve studiích ORION nebyly dosud pozorovány (17). Konečně existují obavy z narušení kognitivních funkcí vlivem dosahovaných velmi nízkých koncentrací LDL-C, i když z krátkodobějších sledování nemáme žádné takové signály. Bezpečnostní data, která dosud o inclisiranu máme, jsou velmi nadějná, nicméně přesto potřebujeme dlouhodobé údaje ke zhodnocení všech očekávatelných i mimořádných vedlejších účinků léčby. Je také třeba poznamenat, že numericky zvýšenou incidenci infekcí horních cest dýchacích, nasofaryngitid, resp. bronchitid (dokonce i v krátkodobém sledování) již známe při léčbě všemi inhibitory PCSK9. Protože mají inhibitory PCSK9 neutrální efekt na parametry zánětu (hodnocené pomocí změn C-reaktivního proteinu, CRP), lze předpokládat, že výskyt infekcí horních cest dýchacích a bronchitid nebude mít zásadní dopad na využití inclisiranu s cílem snižování LDL-C a zejména redukci ASKVO.

Dlouhodobá klinická studie ORION-8

ORION-8 je otevřená (open-label extension) studie s cílem posoudit účinnost a bezpečnost léčby inclisiranem u pacientů s vysokým rizikem nebo již přítomným ASKVO (Trial to assess the effect of long term dosing of inclisiran in subjects with high CV risk and elevated LDL-C). Ve studii je sledováno celkem 2 991 pacientů ze studií ORION-9, -10, -11 a 5. Jedinci, kteří byli v původních studiích léčeni placebem, jsou nyní léčeni inclisiranem každých 6 měsíců. Následné sledování (follow-up) je plánováno na celkem 3 roky a primárním cílem je proporce pacientů, kteří dosáhnou koncentraci LDL-C pod 2,6 mmol/l, resp. 1,8 mmol/l a dosáhnou na konci studie definované lipidové cíle ve vztahu k jejich kardiovaskulárnímu riziku. Klíčovými sekundárními cíli jsou změna LDL-C a dalších lipidových parametrů, jako je celkový cholesterol, triglyceridy a HDL-C. Studie ORION-8 v sou-

Obr. 2. Analýza procentuální změny LDL-C v jednotlivých podskupinách od zahájení léčby do 510. dne léčby inclisiranem. Hodnoty p vyznačují interakce mezi léčbou a podskupinami

LMT = hypolipidemická léčba (lipid management treatment); LS = nejmenší čtverce (least squares)

časné době nadále probíhá a očekává se její ukončení v prosinci roku 2023.

Studie ORION-4 hodnotí kardiovaskulární konsekvence

Studie ORION-4 (A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease) hodnotí kardiovaskulární konsekvence snižování LDL-C pomocí léčby inclisiranem. Metaanalýza, která hodnotila výskyt ASKVO ze studií ORION-1, -9, -10 a 11, neprokázala signifikantní snížení výskytu

ischemických kardiovaskulárních příhod (fatální a nonfatální infarkt myokardu, fatální a nonfatální cévní příhoda mozková nebo úmrtí na kardiovaskulární onemocnění) při léčbě inclisiranem ve srovnání s placebem. Průměrné trvání těchto studií bylo však příliš krátké na to, aby spolehlivě dokázaly kardiovaskulární benefit. Naproti tomu ve studii ORION-4 jsou pacienti randomizováni k léčbě inclisiranem či placebem na dobu až 5 let, protože je tato studie postavena na počtu příhod, bude probíhat do dosažení 1 500 doložených kardiovaskulárních příhod, a tak

poskytne zcela jistě robustní data k posouzení kardiovaskulárních benefitů léčby inclisiranem. Studie bude zahrnovat 15 000 pacientů z Velké Británie a USA se stabilním ASKVO (anamnéza infarktu myokardu, ischemické cévní příhody mozkové nebo periferního aterosklerotického onemocnění a stavu po revaskularizaci tepen dolních končetin, nebo s léčeným aneurysmatem aorty) a věkem nad 55 let. Primárním cílem studie je sledování doby do první velké kardiovaskulární příhody, definované jako úmrtí na ischemickou chorobu srdeční, infarkt myokardu, fatální či nefatální cévní příhodu mozkovou nebo urgentní koronární revaskularizace. Hlavní sekundární cíle zahrnují počet pacientů se sdruženým výskytem úmrtí na ischemickou chorobu srdeční nebo infarkt myokardu, nebo počet pacientů, kteří zemřeli na kardiovaskulární úmrtí. V současné době studie nabírá pacienty a předpokládané datum ukončení studie je rok 2024.

Závěr

Program studií fáze III ORION nepochybně poskytne konzistentní důkaz efektivity snižování LDL-C léčbou inclisiranem u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem ASKVO, včetně pacientů s geneticky podmíněnou elevací LDL-C na podkladě heterozygotní familiární hypercholesterolemie. Pokud bude potvrzena bezpečnost a tolerabilita léčby, bude inclisi-

Tab. 1. Porovnání bezpečnosti PCSK9 inhibitorů. Upraveno podle (16)

| | Inclisiran (ORION Meta-Analysis) | Alirocumab (ODYSSEY Outcomes) | Evolocumab (FOURIER) |
|---|---|--|---|
| Reakce v místě vpichu injekce | 3,1 % (inclisiran) vs. 0,1 % (placebo); RR: 27,8 (95 % CI: 6,8–113,9) | 3,8 % (alirocumab) vs. 2,1 % (placebo) (p < 0,001) | 2,1 % (evolocumab) vs. 1,6 % (placebo) |
| Bronchitida | 4,3 % (inclisiran) vs. 2,7 % (placebo); RR: 1,55 (95 % CI: 1,1–2,2) | 5,2 % (alirocumab) vs. 2,0 % (placebo) (from ODYSSEY CHOICE I (7))* | 1,6 % (evolocumab) vs. 1,4 % (placebo) (from a meta-analysis (8))† |
| Vznik nového diabetu | 11,6 % (inclisiran) vs. 11,4 % (placebo); RR: 1,02 (95 % CI: 0,9–1,2) | 9,6 % (alirocumab) vs. 10,1 % (placebo) | 8,1 % (evolocumab) vs. 7,7 % (placebo); HR: 1,05 (95 % CI: 0,94–1,17) |
| Neurokognitivní onemocnění | Not provided | 1,5 % (alirocumab) vs. 1,8 % (placebo) | Neurocognitive event: 1,6 % (evolocumab) vs. 1,5 % (placebo) |
| Muskuloskeletální postižení | Musculoskeletal pain: 2,0 % (inclisiran) vs. 2,1 % (placebo); RR: 0,94 (95 % CI: 0,60–1,47) | Not provided | Muscle-related event: 5,0 % (evolocumab) vs. 4,8 % (placebo) |
| Zvýšení kreatininkinázy (5× ULN) | 1,3 % (inclisiran) vs. 1,2 % (placebo); RR: 1,08 (95 % CI: 0,61–1,93) | CK 10× ULN: 0,5 % (alirocumab) vs. 0,5 % (placebo) | 0,7 % (evolocumab) vs. 0,7 % (placebo) |
| Zvýšení AST nebo ALT (3× ULN) | ALT 3× ULN: 0,5 % (inclisiran) vs. 0,4 % (placebo); RR: 1,3 (95 % CI: 0,5–3,4) AST 3× ULN: 0,4 % (inclisiran) vs. 0,5 % (placebo); RR: 0,80 (95 % CI: 0,31–2,01) | ALT 3× ULN: 2,3 % (alirocumab) vs. 2,4 % (placebo) AST 3× ULN: 1,7 % (alirocumab) vs. 1,8 % (placebo) | AST 3× ULN: 1,8 % (evolocumab) vs. 1,8 % (placebo) |

Doba následného sledování (follow-up): ORION metaanalýza (13): 540 dní; ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) (14): 2,8 let (medián); FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) (15): 2,2 let (medián).

ALT = alanin aminotransferáza; AST = aspartát aminotransferáza; CI = konfidenční interval; HR = poměr šancí (hazard ratio); ODYSSEY CHOICE I = Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Every Four Weeks Treatment Regimen of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Primary Hypercholesterolemia; RR = relativní riziko (risk ratio); ULN = horní limit normálu (upper limit of normal)

ran patřit mezi další aditivní léčebné strategie do kombinační léčby zaměřené na snižování LDL-C, spolu se statiny a dalšími malými molekulami, jako je ezetimib. Vzhledem k tomu, že dávka 2x za rok umožní dosáhnout konzistentního snížení LDL-C o 50 %, lze si v budoucnosti také představit možnost monoterapie inclisiranem u pacientů se zvýšeným rizikem ASKVO

nebo u intolerance statinů. Kromě toho bude mít výhodné dávkovací schéma příznivý dopad na adherenci v léčbě, a tím pádem také na kardiovaskulární komplikace. Je však ještě nezbytné potvrdit, že dlouhodobé snížení LDL-C při léčbě inclisiranem bude spojeno se signifikantním snížením kardiovaskulární morbidity a mortality. V současné době za tímto účelem

probíhají jednak otevřené studie, a jednak rozsáhlá mortalitní studie, která hodnotí ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění u cca 15 000 pacientů léčených 4–5 let.

Poděkování:

Práce byla podporována

výzkumnými projekty NU22-01-00151 AZV MZ ČR, Progres Q40 LF UK Hradec Králové.

LITERATURA

1. Ray KK et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020.
2. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2019; 41(1): 111–188.
3. Bláha V. Evolocumab pro léčbu familiární hypercholesterolemie. *Evolocumab for the treatment of familial hypercholesterolemia*. 2017; 16(4): 158–164.
4. Zhao Z et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet*. 2006; 79(3): 514–523.
5. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009; 50(Suppl): S172–S177.
6. Bláha V. Perspektivy dalšího snižování cholesterolu pomocí blokády PCSK9. *Clinical Pharmacology and Pharmacy*. 2013; 27(3): 114–118.
7. Kazi DS et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *Jama*. 2017; 318(8): 748–750.
8. Robinson JG et al. Enhancing the value of PCSK9 monoclonal antibodies by identifying patients most likely to benefit. A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019; 13(4): 525–537.
9. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017; 376(1): 4–7.
10. Nair JK et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*. 2014; 136(49): 16958–16961.
11. Kim B, Park JH, Sailor MJ. Rekindling RNAi Therapy: Materials Design Requirements for In Vivo siRNA Delivery. *Adv Mater*. 2019; 31(49): e1903637.
12. Ray KK et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(11): 1067–1075.
13. Wright RS et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(9): 1182–1193.
14. Schwartz GG et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2097–2107.
15. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(18): p. 1713–1722.
16. Nambi V, Agha A. Inclisiran: A Game Changer in a Changing Game? *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 77(9): p. 1194–1196.
17. Dyrbuš K et al. Inclisiran – New hope in the management of lipid disorders? *Journal of Clinical Lipidology*. 2020; 14(1): 16–27.