

Inklisiran – rewolucja w leczeniu hipercholesterolemii?

Inclisiran: a revolution in the treatment of hypercholesterolemia?

STRESZCZENIE

Obniżanie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) jest niezwykle istotnym elementem prewencji miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, która stanowi główną przyczynę zgonów na świecie. Pomimo szeroko dostępnych efektywnych leków hipolipemizujących cele leczenia są rzadko osiągnane. Powodami tego są inercja terapeutyczna, niechęć pacjenta do statyn oraz niska adherencja. Przełom w terapii hipolipemizującej mogą stanowić leki będące syntetycznymi siRNA. Jeden z siRNA — inklisiran — interferuje z mRNA białka PCSK9, zwiększając liczbę receptorów dla LDL-C na powierzchni wątroby. Wyniki badań ORION wykazały, że obniża długotrwale stężenie LDL-C o około 50% przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa. Schemat dawkowania raz na 6 miesięcy w terapii podtrzymującej oraz podanie podskórnie w iniekcji wyłącznie przez personel medyczny dają nadzieję na znaczną poprawę adherencji. Trwające badania ORION-4 oraz VictORION 2 PREVENT mają na celu potwierdzenie skuteczności inklisiranu w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym. Aktualne rekomendacje polskich grup eksperckich wskazują, że można rozważyć zastosowanie inklisiranu u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego nieosiągających celu terapii, pomimo maksymalnej terapii statyną z ezetimibem oraz u osób nietolerujących statyn. Inclisiran może też znaleźć zastosowanie u pacjentów obarczonych ekstremalnie wysokim ryzykiem, wymagających jeszcze niższych celów dla LDL-C: po co najmniej 2 incydentach sercowo-naczyniowych w ciągu 2 lat, z wielopoziomową miażdżycą czy wielonaczyniową chorobą wieńcową.

Słowa kluczowe: inklisiran, hipercholesterolemia, adherencja
Kardiol. Inwazyjna 2021, 16 (4), 150–154

ABSTRACT

Decreasing LDL-C concentration is an important part of atherosclerotic cardiovascular disease prevention. Nevertheless, despite widely available effective hypolipidemic medications, treatment goals are rarely achieved. The reason can be a therapeutic inertia, the patient's negative attitude to statins and low adherence. The revolution in lipid-lowering therapy is associated with novel drugs: synthetic siRNA (*silencing RNA*). siRNA, called inclisiran interferes with mRNA of PCSK9, thus inhibiting its production and increasing the number of LDL receptors on hepatocytes. The results of the ORION trials showed that inclisiran reduces LDL-C concentration by 50% with excellent safety profile. Dosing twice in a year and subcutaneous injections given only by medical staff give a hope to significantly improve the adherence. Ongoing ORION-4 oraz VictORION 2 PREVENT trials aim to show the reduction in the rate of cardiovascular events. According to the current Polish recommendations inclisiran can be considered in patients with familial hypercholesterolemia and atherosclerotic cardiovascular disease not achieving the therapeutic goal on maximally tolerated statins and ezetimibe, as well as in subjects intolerant to statins. Inclisiran can be recommended in patients at extremely high CV risk, i.e. after second CV event in a period of 2 years while taking maximal statin, with advanced atherosclerosis or multivessel coronary artery disease.

Key words: inclisiran, hypercholesterolemia, adherence
Kardiol. Inwazyjna 2021, 16 (4), 150–154

Agnieszka Mickiewicz¹, Joanna Marłęga¹,
Marcin Fijałkowski¹, Filip M. Szymański²,
Krzysztof J. Filipiak³, Marcin Gruchała¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Wydział Medyczny
Collegium Medicum, Uniwersytet
Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

³Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp

Farmakoterapia hipolipemizująca stanowi niezwykle istotny element kompleksowego postępowania w prewencji pierwotnej i wtórnej, którego głównym celem jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące prewencji oraz dyslipidemii rekomendują u chorych obarczonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym obniżenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) o co najmniej 50% oraz poniżej 55 mg/dl. Co więcej, u osób z kolejnym incydemem naczyniowym w ciągu 2 lat można rozważyć redukcję LDL-C poniżej 40 mg/dl [1–3]. Rekomendacje Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) zawarte w III i IV Deklaracji Sopockiej wyodrębniają grupę pacjentów obarczonych ekstremalnie wysokim ryzykiem, u których zaleca się osiągnięcie jeszcze niższego celu terapii dla LDL-C — poniżej 35 mg/dl. Należą do niej osoby po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach, z wielonaczyniową chorobą wieńcową, po angioplastyce pnia lewej tętnicy wieńcowej, z miażdżycą wielu tętnisk naczyniowych lub progresją choroby wieńcowej pomimo utrzymywania LDL-C < 55 mg/dl [4, 5]. Podobnie Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL) wyróżnia kategorię ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i wskazuje, analogicznie jak ESC, na osobę po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z innym incydemem naczyniowym w ciągu 2 lat, ale dodatkowo także po OZW z: chorobą tętnic obwodowych/innych tętnisk naczyniowych; z rodzinną hipercholesterolemią (FH, *familial hypercholesterolemia*); cukrzycą i minimum jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka [lipoproteina (a) > 50 mg/dl, hsCRP (*high-sensitive C-reactive protein*) > 3 mg/L, GFR (*glomerular filtration rate*) < 60 ml/min/1,73 m²].

W terapii hipolipemizującej w polskich warunkach wykorzystuje się obecnie statyny, ezetimib i inhibitory PCSK-9. Zastosowanie statyn o wysokiej skuteczności (atorwastatyna 40–80 mg/d. oraz rosuvastatyna 20–40 mg/d.) pozwala uzyskać około 50–60% redukcji stężenia LDL-C [6]. Dołączenie ezetimibu do statyny o wysokiej skuteczności obniża stężenie LDL-C łącznie o 65–70% [7]. Trzecia linia farmakoterapii hipolipemizującej — terapia skojarzona inhibitorami PCSK9 ze statyną i ezetimibem redukuje stężenie LDL-C o około 85% [8–10].

Niestety, pomimo coraz większej dostępności wymienionych leków hipolipemizujących, w codziennej praktyce efektywne obniżanie stężenia LDL-C i osiągnięcie zakładanych celów terapii stanowi ogromne wyzwanie. Dobitnie wykazały to wyniki

wieloośrodkowego badania DA VINCI przeprowadzonego w 18 krajach w latach 2017–2018, które objęło łącznie 5888 pacjentów [11]. Cel terapii dla LDL-C, według obowiązujących wtedy wytycznych z 2016 roku, osiągnięto zaledwie u 54% uczestników (22% w prewencji pierwotnej i 45% we wtórnej). Jeśli wziąć pod uwagę obecnie zalecane cele LDL-C, osiągnięto je zaledwie u 33% chorych, w tym zaledwie u 18% u chorych bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*). Przyczyną tak niezadowolających wyników bez wątplenia było zbyt rzadkie stosowanie skutecznych statyn oraz leczenia skojarzonego z ezetimibem i inhibitorami PCSK9. Monoterapia statyną o wysokiej skuteczności została zastosowana zaledwie u 20% pacjentów w prewencji pierwotnej i 38% z prewencji wtórnej. Zalety 9% pacjentów przyjmowało dodatkowo ezetimib, a 1% — inhibitory PCSK9. Wyniki tego rejestru wskazują, iż w codziennej praktyce, aby osiągnąć cel terapii niezbędne jest stosowanie terapii skojarzonej ze statyną z innymi lekami hipolipemizującymi. Pośród innych potencjalnych przyczyn tak niskiego odsetka osiągniętych celów terapii dla LDL-C można wskazać: po stronie lekarza — inercję diagnostyczną i terapeutyczną, a po stronie pacjenta — niską adherencję, niechęć do stosowania dużych dawek statyn oraz terapii skojarzonej, obawę o wystąpienie działań niepożądanych związanych ze statynami oraz wysoki koszt leków, takich jak inhibitory PCSK9.

Ostatnie lata przyniosły jednak nowe rozwiązania i nowe technologie lekowe. Odkrycie zjawiska interferencji mRNA przez dwóch amerykańskich uczonych — Andrew Z. Fire’a oraz Craiga C. Mello bez wątpienia stanowiło przełom w medycynie. W 2006 roku przyznano im za to nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii. Otworzyło to drogę do nowych terapii lekowych i powstania leków zwanych siranami. Mechanizm działania siranów polega na post-transkrypcyjnym wyciszaniu genów przez krótkie, interferujące RNA (siRNA, *small interfering RNA*) [12]. Zapobiega to produkcji białek biorących udział w patomechanizmie chorobowym.

Sirany znajdują już zastosowanie w terapii wielu jednostek chorobowych — patisiran w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, *hereditary transthyretin amyloidosis*) u dorosłych pacjentów z polineuropatią, lumasiran w terapii pierwotnej hiperoksalurii typu 1, givosiran w ostrej porfirii wątrobowej. Trwają badania nad fitusiranem u dorosłych z hemofilią A i B oraz cemdisiranem w nefropatii IgA czy zespole hemolityczno-mocznicowym. Kolejny badany siran — olpasiran — testowany jest również w lipidologii i może stać się przełomową substancją, bardzo istotnie obniżającą stężenie lipoproteiny (a).

Inklisiran jest pierwszym lekiem z grupy siranów, który obniża stężenie LDL-C. Lek ten naśladuje szlak zakłócenia RNA, aby zapobiec wytwarzaniu białka PCSK9 poprzez degradację jego mRNA. Ponieważ białko PCSK9, wiążąc się z receptorami LDL, prowadzi do ich internalizacji oraz degradacji w lizosomach komórek wątroby, jego unieczynnienie skutkuje zwiększeniem liczby czynnych receptorów dla LDL, zwiększając w ten sposób usuwanie LDL-C z krążenia [13, 14]. Inklisiran jest podawany podskórnie w jednorazowej iniekcji w dawce 300 mg. Trafia do hepatocytów w sposób celowany, dzięki koniugacji z trójantenową N-acetylogalaktozaminą (GalNAc, *N-acetylgalactosamine*) zapewniającą szybkie wiązanie z receptorami asialoglikoproteinowymi występującymi wyłącznie na komórkach wątroby.

Maksymalne stężenie w osoczu inklisiran osiąga około 4 godziny po podaniu [15]. W większości jest wydalany przez nerki i przestaje być wykrywalny w osoczu 24–48h od podania. Po pojedynczym podaniu obniżenie stężenia LDL-C było widoczne w ciągu 14 dni od podania dawki. Średnia redukcja stężenia LDL-C o 49–51% było obserwowane po 30 do 60 dniach od podania dawki. Co ważne, w 180. dniu leczenia stężenie LDL-C było jednak nadal obniżone o około 53% [16].

Pierwsze wyniki badania nad tym lekiem, jeszcze pod roboczą nazwą ALN-PCS, opublikowano na łamach czasopisma „Lancet” w 2014 roku [17]. Badaniu poddano 32 dorosłych ochotników ze stężeniem LDL-C > 3 mmol/l, z czego 24 otrzymało lek w dawkach od 0,015 do 0,4 mg/kg, a 8 pacjentów — placebo. Wyniki wykazały, że ALN-PCS ulega szybkiej dystrybucji i jego szczytowe stężenie jest zależne od dawki. W grupie pacjentów, która otrzymała najwyższą dawkę na kilogram masy ciała (0,4 mg) uzyskano średnio 70-procentową redukcję krążącego białka PCSK9 oraz 40-procentową LDL-C w porównaniu z placebo. Działania niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach i miały charakter łagodny do umiarkowanego. Najczęściej obserwowano niebolesną, przejściową wysypkę.

Kolejne badania o akronimie ORION dotyczyły zastosowania inklisiranu u pacjentów z FH, ASCVD i jej ekwiwalentem.

Inklisiran u osób obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz podwyższonym stężeniem LDL-C

Do pierwszego badania o akronimie ORION-1 włączono 501 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z podwyższonym stężeniem LDL-C, tj. > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) w grupie z dodatnim wywiadem sercowo-naczyniowym oraz > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) w przypadku chorych nieobciążonych [18]. Wyniki badania opublikowano

w 2017 rok w „New England Journal of Medicine” — obserwowano zależną od dawki redukcję stężenia białka PCSK9 oraz LDL-C. W 180. dniu badania średnia redukcja LDL-C wynosiła 27,9–41,9% w przypadku podania jednej dawki leku oraz 35,5–52,6% w przypadku otrzymania dwóch dawek. Podanie dwóch dawek inklisiranu (po 300 mg) było schematem najskuteczniej obniżającym LDL-C. U 48% spośród pacjentów, którzy je otrzymali, odnotowano stężenie LDL-C poniżej 50 mg/dl (1,3 mmol/l). Kontrolne oznaczenie w 240. dniu potwierdziło niskie stężenia zarówno PCSK9, jak i LDL-C.

Inklisiran w hipercholesterolemii rodzinnej

W 8 krajach u pacjentów z FH przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby badanie z randomizacją ORION-9 [19]. Rozpoznanie FH stawiano na podstawie badań genetycznych lub przy użyciu kryteriów klinicznych Simon Broome [20]. Kryterium włączenia do badania było stężenie LDL-C > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) pomimo stosowania statyny w maksymalnej, tolerowanej dawce lub ewentualnie ezetimibu, natomiast pacjenci otrzymujący inhibitory PCSK9 zostali wyłączeni z badania. Grupa badana otrzymywała inklisiran w dawce 300 mg. Wyniki udowodniły istotne 48-procentowe obniżenie stężenia LDL-C w dniu 510. u pacjentów przyjmujących inklisiran w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Działania niepożądane były obserwowane na podobnym poziomie w obu grupach.

Inklisiran w chorobie sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy oraz jej ekwiwalencie

Badania ORION-10 i 11 objęły pacjentów z ASCVD i stężeniem LDL-C > 70 mg/dl (ORION-10), a także LDL-C > 100 mg/dl i ekwiwalentem ryzyka ASCVD, czyli cukrzycą typu 2, FH oraz 10-letnim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych według skali SCORE > 20% (ORION-11) [15]. Co ważne, pacjenci włączeni do badania otrzymywali maksymalną, tolerowaną dawkę leków hipolipemizujących z wyjątkiem inhibitorów PCSK9, przez okres co najmniej 30 dni przed włączeniem. Wyjściowe średnie stężenie LDL-C wynosiło odpowiednio 104,7 ± 38,3 mg/dl (2,71 ± 0,99 mmol/l) dla badania ORION-10 oraz 105,5 ± 39,1 mg/dl (2,73 ± 1,01 mmol/l) dla badania ORION-11. Wyniki wykazały istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C o około 50% u pacjentów otrzymujących inklisiran w stosunku do grupy otrzymującej placebo.

Docelową wartość LDL-C < 70 mg/dl w badaniu ORION-10 osiągnięto u 84% pacjentów otrzymujących inklisiran. Podobnie prezentowały się wyniki badania ORION-11 — docelową wartość LDL-C

< 70 mg/dl osiągnięto u 82% pacjentów z ASCVD otrzymujących lek, natomiast u pacjentów z ekwiwalentem ryzyka ASCVD docelowa wartość LDL-C < 100 mg/dl została osiągnięta u 78% leczonych pacjentów [16].

Obecnie trwają wieloośrodkowe badania z randomizacją: ORION-4 oraz VictORION 2 PREVENT, których celem jest ocena skuteczności inkłisiranu u pacjentów z ASCVD i podwyższonym stężeniem LDL-C > 70 mg/dl pomimo stosowania maksymalnych, tolerowanych dawek statyn w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym [21, 22].

Bezpieczeństwo inkłisiranu

Większość raportowanych reakcji niepożądanych miała łagodny charakter, bez tendencji do zaostrzania się i przewlekania. Najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczyły miejsca wkłucia: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (2,2%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (1,6%) i wysypka w miejscu wstrzyknięcia (0,7%) [16] (tab. 1).

Wszystkie inne raportowane działania niepożądane, między innymi mialgia, ból głowy, męczliwość, bóle pleców czy zawroty głowy nie występowały istotnie częściej w stosunku do grupy przyjmującej placebo. Nie obserwowano też istotnych odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych powodowanych przyjmowaniem inkłisiranu.

Wskazania do zastosowania inkłisiranu — rekomendacje

Aktualne rekomendacje SFSN PTK pozycjonują inkłisiran wysoko, na równi z przeciwciałami monoklonalnymi anti-PCSK9. Wytyczne PTL, PTK, a także Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego

Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego wskazują, że można rozważyć zastosowanie inkłisiranu u pacjentów z FH i ASCVD nieosiągających celu terapii, pomimo maksymalnej terapii statyną z ezetimibem oraz u osób nietolerujących statyn. Ciekawym i godnym uwagi zaleceniem jest możliwość włączenia tego leku u osób obarczonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie przestrzegają zaleconego leczenia hipolipemizującego lub nie wyrażają zgody na to leczenie [1].

Bez wątplenia lek ten może znaleźć zastosowanie u pacjentów z ekstremalnie wysokim ryzykiem wymagających jeszcze niższych celów dla LDL-C, nawet poniżej 35 mg/dl, przykładowo po co najmniej 2 incydentach sercowo-naczyniowych w ciągu 2 lat, z wielopoziomową miażdżycą czy wielonaczyniową chorobą wieńcową.

Wnioski

Obniżanie stężenia LDL-C jest niezwykle istotnym elementem prewencji miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, która stanowi główną przyczynę zgonów na świecie. Pomimo dostępności coraz skuteczniejszych leków hipolipemizujących cele leczenia są rzadko osiąmane, z powodu inercji terapeutycznej oraz niechęci pacjenta do statyn, a także niskiej adherencji. Przełom w terapii hipolipemizującej mogą przynieść leki będące syntetycznymi siRNA, które są podawane raz na pół roku. Inkłisiran interferuje z mRNA białka PCSK9, obniżając długotrwale stężenie LDL-C o około 50% przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa. Schemat dawkowania oraz wymóg podawania leku wyłącznie przez personel medyczny dają nadzieję na znaczną poprawę adherencji. Trwające badania ORION-4 oraz VictORION 2 PREVENT mają na celu potwierdzenie skuteczności inkłisiranu w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym.

Tabela 1. Działania niepożądane po podaniu inkłisiranu

Reakcja miejscowa	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Inkłisiran	Placebo	Inkłisiran	Placebo	Inkłisiran	Placebo
Łagodna	15,4%	1,7%	1,7%	0,9%	2,8%	0,4%
Umiarkowana	1,7%	0	0,9%	0	1,8%	0,1%
Ciężka	0	0	0	0	0	0
Utrwalona	0	0	0	0	0	0

Konflikt interesów

Honoraria wykładowe, uczestnictwo w Advisory Board następujących producentów leków modulujących PCSK9: Amgen, Novartis, Sanofi

Piśmiennictwo:

- Banach M. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Lekarz POZ Supplement*. 2021; 1.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455, indexed in Pubmed: 31504418.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–3337, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484, indexed in Pubmed: 34458905.
- Szymański F, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Leczenie dyslipidemii w Polsce — interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *IV Deklaracja Sopotka. Choroby Serca i Naczyń*. 2021; 18(3): 95–120, doi: 10.5603/chsin.2021.0011.
- Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Management of dyslipidemia in Poland. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy - The Fourth Declaration of Sopot. *Cardiol J*. 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.5603/CJ.a2021.0147, indexed in Pubmed: 34811718.
- Feingold KR, Cholesterol Lowering Drugs NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/> (18.01.2022).
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007; 99(5): 673–680, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022, indexed in Pubmed: 17317370.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(19): 1809–1819, doi: 10.1056/NEJMoa1316222, indexed in Pubmed: 24678979.
- Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015; 169(6): 906–915.e13, doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.004, indexed in Pubmed: 26027630.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 40–51, doi: 10.7326/M14-2957, indexed in Pubmed: 25915661.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28(11): 1279–1289, doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047, indexed in Pubmed: 33580789.
- Alshaer W, Zureigat H, Al Karaki A, et al. siRNA: Mechanism of action, challenges, and therapeutic approaches. *Eur J Pharmacol*. 2021; 905: 174178, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174178, indexed in Pubmed: 34044011.
- Tsouka AN, Tellis CC, Tselepis AD. Pharmacology of PCSK9 Inhibitors: Current Status and Future Perspectives. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(31): 3622–3633, doi: 10.2174/1381612824666181010144823, indexed in Pubmed: 30317986.
- Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics - A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017; 376(1): 4–7, doi: 10.1056/NEJMp1614154, indexed in Pubmed: 28052224.
- Ray KK, Phil M, Wright RS. Faculty Opinions recommendation of Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *NEJM*. 2020; 382(16): 1507–1519, doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
- CHMP, Aneks i charakterystyka produktu leczniczego”.
- Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet*. 2014; 383(9911): 60–68, doi: 10.1016/s0140-6736(13)61914-5.
- Ray K, Landmesser U, Leiter LA. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *NEJM*. 2017; 376(15): 1430–1440, doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *NEJM*. 2020; 382(16): 1520–1530, doi: 10.1056/NEJMoa1913805.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004; 160(5): 407–420, doi: 10.1093/aje/kwh236, indexed in Pubmed: 15321837.
- A Randomized Study to Evaluate the Effect of an ‘Inclisiran First’ Implementation Strategy Compared to Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated LDL-C Despite Receiving Maximally Tolerated Statin Therapy (VICTORION-INITIATE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04929249> (18.01.2022).
- A Randomized Study to Evaluate the Effect of an ‘Inclisiran First’ Implementation Strategy Compared to Usual Care in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated LDL-C Despite Receiving Maximally Tolerated Statin Therapy (VICTORION-INITIATE). <https://www.recruiting-trials.novartis.com/clinicaltrials/study/nct04929249> (18.01.2022).

Adres do korespondencji:

Agnieszka Mickiewicz
I Katedra i Klinika Kardiologii GUMed
ul. Dębinki 7, 80–952
e-mail: amickiewicz@gumed.edu.pl