

# Innovative hypolipidemic therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases – the experience of one centre

## Inovatívna hypolipidemická liečba v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení – skúsenosti jedného centra

Ján Kmec<sup>1</sup>, Martin Kmec<sup>2</sup>, Daniel Alušík<sup>2</sup>, Miroslav Slanina<sup>2</sup>, Michaela Zigová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kardiocentrum FNsP J. A. Reimana Prešov, Fakulta zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity v Prešove, <sup>2</sup>Kardiocentrum FNsP J. A. Reimana Prešov a <sup>3</sup>Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied Prešovskej univerzity, Prešov, Slovenská republika

Kmec J, Kmec M, Alusik D, Slanina M, Zigova M. Innovative hypolipidemic therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases – the experience of one centre. Cardiology Lett. 2025;34(4):210–220

**Abstract.** Elevated LDL cholesterol (LDL-C) levels are among the major risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease. Inclisiran is the first small interfering RNA (siRNA) that reduces plasma LDL-C levels by inhibiting the PCSK9 protein in the liver.

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of inclisiran administered as monotherapy or in combination with other lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk.

**Methods:** An observational, retrospective, monocentric study enrolled 80 consecutive patients at high cardiovascular risk treated with lipid-lowering drugs, including inclisiran. The efficacy of therapy was assessed based on absolute and relative reductions in LDL-C levels after nine months and achievement of target LDL-C values according to ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) recommendations. The safety of therapy was assessed, based on the occurrence of side effects or discontinuation of therapy.

**Results:** The mean baseline LDL-C value was  $3.29 \pm 0.64$  mmol/L and decreased to  $1.42 \pm 0.62$  mmol/L after nine months ( $p \leq 0.001$ ). The mean percentage decrease in LDL-C levels was 56.21% regardless of the therapeutic regimen. Target LDL-C values  $\leq 1.4$  mmol/L were achieved by 52.20% of the entire cohort, with higher success rates in the case of combination therapy. Target values and a reduction of LDL-C  $\geq 50\%$  were achieved in 42.25% of patients, the lowest in the case of inclisiran monotherapy (23.81% of patients). A poor response to treatment was confirmed in 6.25% of patients. Non-serious adverse effects (injection site reactions) were recorded in 6.25% of patients. Adherence to treatment was complete.

**Conclusion:** The results of the study confirm the relatively high efficacy of inclisiran in lowering LDL-C levels, both for monotherapy and combination therapy. The treatment was well tolerated, with minimal incidence of adverse effects and a high rate of adherence. The observed variability in therapeutic response among patients highlights the need for an individualized approach in the management of hyperlipidemia to effectively prevent cardiovascular events. Fig. 1, Tab. 5, Ref. 20, on-line full text (Free, PDF), [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Key words:** cardiovascular risk – inclisiran – LDL-cholesterol – adherence

Kmec J, Kmec M, Alušík D, Slanina M, Zígová M. **Inovatívna hypolipidemická liečba v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení – skúsenosti jedného centra.** *Cardiology Lett.* 2025;34(4):210–220

**Abstrakt.** Zvýšené hladiny LDL cholesterolu (LDL-C) patria medzi hlavné rizikové faktory aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení. Inklisiran je prvá malá interferujúca RNA (siRNA), ktorá inhibíciou proteínu PCSK9 v pečeni znižuje plazmatické hladiny LDL-C.

**Cieľ:** Cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť inklisiranu podávaného v monoterapii alebo v kombinácii s ďalšou hypolipidemickou liečbou u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

**Metodika:** Do observačnej retrospektívnej monocentrickej štúdie bolo zaradených 80 po sebe nasledujúcich pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom liečených hypolipidemikami vrátane inklisiranu. Účinnosť terapie bola vyhodnotená na základe absolútneho a relatívneho zníženia hladín LDL-C po deviatich mesiacoch a dosiahnutia cieľových hodnôt LDL-C podľa odporúčaní ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society). Bezpečnosť terapie bola hodnotená na základe výskytu vedľajších účinkov alebo prerušenia terapie.

**Výsledky:** Priemerná východisková hodnota LDL-C bola  $3,29 \pm 0,64$  mmol/L a po deviatich mesiacoch klesla na  $1,42 \pm 0,62$  mmol/L ( $p \leq 0,001$ ). Priemerný percentuálny pokles hladín LDL-C predstavoval 56,21 % bez ohľadu na terapeutický režim. Cieľové hodnoty LDL-C  $\leq 1,4$  mmol/l dosiahlo 52,20 % pacientov celého súboru, pričom vyššia úspešnosť bola zaznamenaná v prípade kombinovanej terapie. Cieľové hodnoty a zároveň zníženie LDL-C  $\geq 50$  % bolo dosiahnuté u 42,25 % pacientov, v prípade monoterapie inklisiranom v najmenšej miere (23,81 % pacientov). Slabú odpoveď na liečbu sme potvrdili u 6,25 % pacientov. Nezávažné nežiaduce účinky (reakcie v mieste vpichu) boli zaznamenané u 6,25 % pacientov. Adherencia k liečbe bola úplná.

**Záver:** Výsledky štúdie potvrdzujú relatívne vysokú účinnosť inklisiranu pri znižovaní hladín LDL-C, a to v prípade monoterapie, ako aj kombinovanej liečby. Liečba bola dobre tolerovaná, s minimálnym výskytom nežiaducich účinkov a vysokou mierou adherencie. Zaznamenaná variabilita terapeuticko-odpovede medzi pacientmi zdôrazňuje potrebu individualizovaného prístupu v manažmente hyperlipidémie s cieľom účinnej prevencie kardiovaskulárnych príhod. Obr. 1, Tab. 5, Lit. 20, on-line full text (Free, PDF), [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Kľúčové slová:** kardiovaskulárne riziko – inklisiran – LDL-cholesterol – adherencia

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) postihujú viac ako 523 miliónov ľudí a predstavujú hlavnú príčinu chorobnosti a úmrtnosti na celom svete (1). Aterosklerotické ochorenia sa považujú za primárnych mediátorov kardiovaskulárnej záťaže. Odhaduje sa, že približne 50 % úmrtí na KVO je spôsobených ischemickou chorobou

srdca (ICHS) a ďalších 25 % úmrtí sa pripisuje ischemickej cievnej mozgovej príhode (iCMP). Hoci efektívnejší monitoring a redukcia tradičných rizikových faktorov (fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia), spolu s pokrokom v akútnej liečbe a sekundárnej prevencii, umožnili v rozvinutých krajinách relatívne zníženie úmrtnosti na KVO, absolútne

počty pacientov naďalej stúpajú. Príčinou je starnutie populácie, zdravotná záťaž súvisiaca najmä s obezitou a diabetom a demografický rast (1, 2).

Hlavnou stratégiou prevencie KVO je zníženie hladín LDL cholesterolu (LDL-C), pričom rozsiahle dôkazy preukázali, že riziko KVO klesá v závislosti od dĺžky trvania hypolipidemickej liečby. Čím je intervencia zameraná na zníženie LDL-C dlhšia a intenzívnejšia, tým je výraznejší benefit v redukcii kardiovaskulárnych príhod. Metaanalýza 21 štúdií preukázala, že každé zníženie LDL-C o 1 mmol/L sa spája s poklesom rizika závažných kardiovaskulárnych príhod o 12 % (95 % CI: 8 – 16 %) už v prvom roku liečby a postupne sa zvyšuje až po 29 % (14 – 42 %) v siedmom roku liečby. Výsledky tejto štúdie zdôrazňujú dôležitosť nielen iniciácie, ale aj dlhodobého udržiavania cieľových hodnôt LDL-C (3, 4).

V súčasnosti platné ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) odporúčania definujú cieľové hodnoty LDL-C podľa úrovne kardiovaskulárneho rizika, pričom pre pacientov s veľmi vysokým rizikom sa odporúčajú ako cieľové hodnoty  $\text{LDL-C} \leq 1,4 \text{ mmol/l}$  (5). Napriek aplikácii vysokoúčinnnej hypolipidemickej liečby značná časť pacientov nedosahuje alebo si nedokáže dlhodobo udržať tieto cieľové hodnoty, čo zdôrazňuje potrebu inovatívnych terapeutických prístupov.

Inklisiran predstavuje novú triedu hypolipidemickej terapie. Inklisiran je prvá malá interferujúca RNA (siRNA), ktorá inhibuje syntézu proteínu PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) v pečeni potlačením jeho génovej expresie. Výsledkom je dlhodobé zníženie hladín LDL-C (6, 7). Aplikácia inklisiranu predstavuje novú farmakologickú stratégiu zameranú na inhibíciu syntézy PCSK9 na úrovni mRNA v porovnaní s tradičnými metódami, ktoré inhibujú proteín PCSK9 priamo. Štúdie potvrdzujú, že kombinačná hypolipidemická liečba inklisiranu môže dosiahnuť zníženie východiskových hladín LDL-C až na polovicu (8). Zároveň na rozdiel od monoklonálnych protilátok proti PCSK9 (napríklad evolokumab), ktoré si vyžadujú aplikáciu s vyššou frekvenciou, inklisiran sa podáva subkutánne v iniciálnej dávke, po troch mesiacoch a následne len dvakrát ročne. Okrem toho má silný bezpečnostný profil. Randomizované klinické štúdie preukázali vysokú účinnosť a bezpečnosť inklisiranu, no údaje z reálnej klinickej praxe sú stále obmedzené (9).

Z uvedeného dôvodu cieľom našej štúdie bolo zhodnotiť účinnosť inklisiranu v monoterapii a v kombinovanej hypolipidemickej liečbe u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ako aj posúdiť jeho bezpečnostný profil v podmienkach reálnej klinickej praxe.

## Metodika

Do našej observačnej retrospektívnej štúdie bolo zaradených 80 po sebe nasledujúcich pacientov starších ako 18 rokov z Kardiocentra FNŠP J. A. Reimana v Prešove s cieľom posúdiť účinnosť terapie inklisiranom a bezpečnosť tejto terapie. Štúdia sa realizovala v súlade Helsinskou deklaráciou z roku 1964 a jej neskoršími dodatkami. Pacienti sa do štúdie zapojili dobrovoľne po podpísaní informovaného súhlasu. Údaje potrebné pre štúdiu boli získané zo zdravotnej dokumentácie pacientov liečených v období od marca 2023 do januára 2025 a spracované boli anonymne. Od pacientov sa zbierali demografické údaje (vek, pohlavie), údaje o indexoch telesnej hmotnosti (BMI), hodnoty klinických parametrov (markery lipidového profilu), informácie o kardiovaskulárnych ochoreniach, rizikových faktoroch a komorbiditách a zároveň aj údaje o hypolipidemickej terapii a o nežiaducich účinkoch súvisiacich s inklisiranom. Iná hypolipidemická liečba bola definovaná ako súbežná medikácia statínom v maximálne tolerovanej dávke a ezetimibom. Statínová intolerancia bola definovaná ako intolerancia dvoch rozličných statínov, z toho v jednej najnižšej dennej dávke.

Do štúdie boli zaradení pacienti s vekom vyšším ako 18 rokov, ktorým bolo predikované veľmi vysoké KV riziko na základe ESC/EAS odporúčaní (5). U pacientov, ktorí tvorili skúmaný súbor, sa terapeutická intervencia zamerala na hypolipidemickú liečbu, vrátane inklisiranu. Do štúdie mohli byť zaradení len tí pacienti, ktorí splnili inklúzne a exklúzne kritériá na poisťovňou hradenú liečbu PCSK9 inhibítorom inklisiranom v Slovenskej republike (tabuľka 1).

Všetkým pacientom sa pred zvážením liečby inklisiranom prvýkrát odobrala vzorka venóznej krvi na stanovenie lipidového profilu. Analyzovali sa hodnoty: celkový cholesterol (T-C), LDL cholesterol (LDL-C a LDL-C po deviatich mesiacoch), HDL cholesterol (HDL-C) a tria-

**Tabuľka 1 Inklúzne a exklúzne kritériá pre liečbu inkliširanom****Table 1 Inclusion and exclusion criteria for inclisiran treatment**

| Inklúzne kritériá                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Exklúzne kritériá                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Vek &gt; 18 rokov</li> <li>Pacienti so STEMI/NSTEMI, chronickým koronárnym syndrómom po PKI, po prekonanom IM s PKI, po CABG</li> <li>Pacienti s LDL-C <math>\geq 2,6</math> mmol/l po 3- mesačnej liečbe maximálne tolerovaným statínom, pri dokumentovanej kontraindikácii na statíny, pri intolerancii na minimálne 2 rozličné statíny alebo pacienti liečení PCSK9 inhibítorom</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamnéza známej familiárnej hypercholesterolémie</li> <li>Chronický etylizmus</li> <li>Nikotinizmus</li> </ul> |

STEMI – infarkt myokardu s ST eleváciami (*myocardial infarction with ST elevations*), NSTEMI – infarkt myokardu bez ST elevácií (*myocardial infarction without ST elevations*), PKI – perkutánná koronárna intervencia (*percutaneous coronary intervention*), IM – infarkt myokardu (*myocardial infarction*), CABG – aortokoronárny by-pass (*aorto-coronary bypass*), LDL-C – lipoproteín s nízkou hustotou (*low-density lipoprotein cholesterol*), PCSK9 – inhibítory proproteín konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)

cylglyceroly (TAG). Hladiny parametrov lipidového profilu boli stanovené v mmol/L.

Po schválení žiadosti poisťovňou bola zdravotníkom podaná 1. dávka ako subkutánnu injekcia 284 mg inkliširanu na základe harmonogramu. Po troch mesiacoch bola vyhodnotená bezpečnosť 1. dávky a zároveň bola podaná 2. dávka 284 mg inkliširanu. Následná kontrola spojená s podaním 3. dávky 284 mg inkliširanu sa uskutočnila deväť mesiacov od podania 1. dávky. Zároveň bola všetkým pacientom odobratá vzorka krvi na stanovenie zmien LDL-C po podaní 3. dávky inkliširanu (deväť mesiacov  $\pm 15$  dní).

Namerané hodnoty LDL-C sa analyzovali v zmysle dosiahnutia cieľových hodnôt vychádzajúcich z odporúčaní ESC/EAS (5). Účinnosť terapie inkliširanom bola vyhodnotená na základe relatívneho a absolútneho zníženia hladín LDL-C a dosiahnutia cieľových hodnôt LDL-C (dobrá odpoveď na terapiu: LDL-C  $\leq 1,4$  mmol/L a pokles hladín LDL-C o  $\geq 50$  %; slabá odpoveď na terapiu LDL-C  $> 1,8$  mmol/L a pokles hladín LDL-C  $\leq 30$  %). Bezpečnosť terapie bola definovaná ako akékoľvek vedľajšie účinky zistené pri pravidelných kontrolách, prípadne prerušenie terapie siRNA (inkliširanom).

Okrem hlavného cieľa boli stanovené aj nasledovné čiastkové ciele štúdie:

- Detegovať zastúpenie pacientov s veľmi vysokým KV rizikom, ktorí dosiahli cieľové hodnoty LDL-C ( $\leq 1,4$  mmol/L) po podaní minimálne troch dávok inkliširanu, a to v monoterapii alebo v kombinácii so statínom a/alebo ezetimibom.
- Vyhodnotiť podiel pacientov s monoterapiou inkliširanom, u ktorých došlo k poklesu LDL-C o viac ako 50 %.

- Zaznamenať výskyt a charakter nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou inkliširanom.

Získané údaje boli spracované štatisticky pomocou softvéru NCSS v.24.0.5. Vzhľadom na observačný retrospektívny dizajn štúdie analýza na určenie optimálnej veľkosti výberového súboru sa nerealizovala. Na kontrolu normality získaných údajov sa použil Kolmogorov-Smirnovov test. Údaje, ktoré charakterizujú skúmanú skupinu, boli vyjadrené ako frekvencie (%) alebo ako priemer  $\pm$  smerodajná odchýlka (SD), respektíve medián a interkvartálne rozpätie [Q1; Q3]. Získané údaje sa štatisticky porovnávali v podskupinách pacientov rozdelených podľa pohlavia (muži vs. ženy) a podľa terapie (monoterapia inkliširanom vs. kombinovaná liečba inkliširanom a statínom v maximálne tolerovanej dávke, respektíve inkliširanom a ezetimibom, respektíve inkliširanom a statínom v maximálne tolerovateľnej dávke a ezetimibom). Na porovnanie priemerných hodnôt analyzovaných premenných medzi pohlavím (muži, ženy) sa použil T-test, na porovnanie priemerných hodnôt analyzovaných premenných medzi viacerými skupinami v závislosti od aplikovanej terapie sa použil test ANOVA a na analýzu kategorických údajov o zastúpení kardiovaskulárnych komplikácií medzi mužmi a ženami Fisherov exaktný test. Štatistická významnosť v zmenách LDL-C po deviatich mesiacoch sa vypočítala párovým T-testom. Výsledky štatistických testov s  $p < 0,05$  sa považovali za štatisticky významné. Vzhľadom na zameranie výskumu na základné rozdiely medzi skupinami a posúdenie zmien LDL-C po časovom úseku deviatich mesiacov sa nerealizovala multivariačná logistická regresia na identifikáciu nezávislých prediktorov účinnosti liečby.

## Výsledky

V sledovanom období bolo do štúdie zaradených 80 po sebe nasledujúcich pacientov s veľmi vysokým KV rizikom, ktorí splnili inklúzne kritériá na schválenie liečby inkulisiranom zo zdravotného poistenia. Priemerný vek pacientov zapojených do štúdie bol  $66,01 \pm 9,44$  rokov. Najmladší pacient mal 44 rokov a najstarší pacient, ktorému bola schválená liečba inkulisiranom mal 88 rokov. Počas sledovaného obdobia zo štúdie nebol vylúčený žiaden pacient. Charakteristika skúmaného súboru je uvedená v **tabuľke 2**.

V skúmanom súbore dominovali muži (67,5 %) a mali nižší priemerný vek v porovnaní so ženami. Vzhľadom na výskyt kardiovaskulárnych ochorení 78 pacientov (97,50 %) malo stanovenú diagnózu koronárna artériová choroba (KACH). V tomto podsúbore dominovali pacienti s chronickým koronárnym syndrómom (CHKS; 58 pacientov). Akútny koronárny syndróm (AKS) bol

**Tabuľka 2** Základná charakteristika pacientov zapojených do štúdie

**Table 2** Baseline characteristics of patients enrolled in the study

| Parameter                                                     | Pacienti<br>(n = 80) |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Kvantitatívne premenné, priemer <math>\pm</math> SD</b>    |                      |
| Vek (roky)                                                    | $66,01 \pm 9,44$     |
| BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )                                | $29,72 \pm 3,16$     |
| <b>Kardiovaskulárne ochorenia, n (%)</b>                      |                      |
| AKS – STEMI                                                   | 14 (17,50 %)         |
| AKS – NSTEMI/NAP                                              | 6 (7,50 %)           |
| CHKS s PKI                                                    | 25 (31,25 %)         |
| CHKS s prekonaným IM s PKI                                    | 29 (36,25 %)         |
| CHKS s CABG                                                   | 4 (5,00 %)           |
| iCMP                                                          | 4 (5,00 %)           |
| <b>Kardiovaskulárne rizikové faktory a komorbidity, n (%)</b> |                      |
| Artériová hypertenzia                                         | 55 (68,75 %)         |
| Cerebrovaskulárne ochorenia                                   | 7 (8,75 %)           |
| Periférne artériové ochorenie                                 | 14 (17,50 %)         |
| Diabetes mellitus                                             | 23 (28,75 %)         |
| Chronické ochorenie obličiek                                  | 6 (7,50 %)           |
| Exnikotinizmus                                                | 27 (33,75 %)         |

AKS – akútny koronárny syndróm (*acute coronary syndrome*), CHKS – chronický koronárny syndróm (*chronic coronary syndrome*), STEMI – infarkt myokardu s ST eleváciami (*myocardial infarction with ST elevations*), NSTEMI – infarkt myokardu bez ST elevácií (*myocardial infarction without ST elevations*), PKI – perkutánná koronárna intervencia (*percutaneous coronary intervention*), IM – infarkt myokardu (*myocardial infarction*), iCMP – ischemická cievna mozgová príhoda (*ischemic stroke*), CABG – aortokoronárny by-pass (*aorto-coronary bypass*), SD – smerodajná odchýlka – (*standard deviation*)

diagnostikovaný v 20 prípadoch (25,00 % pacientov skúmaného súboru). Ischemickú cievnu mozgovú príhodu (iCMP) prekonal 5 % pacientov skúmaného súboru. Vzhľadom na komorbidity a kardiovaskulárne rizikové faktory bola v najvyššej miere zastúpená artériová hypertenzia (68,75 %), nasledoval diabetes mellitus (28,75 %), periférne artériové ochorenie (17,50 %) a cerebrovaskulárne ochorenia (8,75 %). Diagnóza chronické ochorenie obličiek bola stanovená u najnižšieho počtu pacientov, len v 7,50 % prípadov. Nikotinizmus bol vylučujúcim kritériom na schválenie inkulisiranu zdravotnou poisťovňou. V čase zaradenia pacientov do štúdie žiaden pacient aktívne nefajčil, exnikotinizmus sa zistil u 27 pacientov, čo predstavovalo 33,75 % z celkového súboru.

Zastúpenie kardiovaskulárnych ochorení, komorbidít a kardiovaskulárnych rizikových faktorov vzhľadom na pohlavie je uvedené v **tabuľke 3**. Po analýze

**Tabuľka 3** Charakteristika skúmaného súboru vzhľadom na pohlavie

**Table 3** Characteristics of the research group based on gender

| Parameter                                                     | Muži<br>(n = 54) | Ženy<br>(n = 26) | p-hodnota       |
|---------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| <b>Kvantitatívne premenné, priemer <math>\pm</math> SD</b>    |                  |                  |                 |
| Vek (roky)                                                    | $64,65 \pm 9,18$ | $68,85 \pm 9,69$ | *a              |
| BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )                                | $29,83 \pm 3,22$ | $29,48 \pm 3,14$ | *a              |
| <b>Kardiovaskulárne ochorenia, n (%)</b>                      |                  |                  |                 |
| AKS – STEMI                                                   | 7 (12,96 %)      | 7 (26,92 %)      | ns <sup>b</sup> |
| AKS – NSTEMI/NAP                                              | 6 (11,11 %)      | 0 (0,00 %)       | ns <sup>b</sup> |
| CHKS s PKI                                                    | 17 (31,48 %)     | 8 (30,77 %)      | ns <sup>b</sup> |
| CHKS s prekonaným IM s PKI                                    | 21 (37,89 %)     | 8 (30,77 %)      | ns <sup>b</sup> |
| CHKS s CABG                                                   | 3 (5,56 %)       | 1 (3,85 %)       | ns <sup>b</sup> |
| iCMP                                                          | 3 (5,56 %)       | 1 (3,85 %)       | ns <sup>b</sup> |
| <b>Kardiovaskulárne rizikové faktory a komorbidity, n (%)</b> |                  |                  |                 |
| Artériová hypertenzia                                         | 34 (62,96 %)     | 21 (80,77 %)     | ns <sup>b</sup> |
| Cerebrovaskulárne ochorenia                                   | 6 (11,11 %)      | 1 (3,85 %)       | ns <sup>b</sup> |
| Periférne artériové ochorenie                                 | 6 (11,11 %)      | 8 (30,77 %)      | *b              |
| Diabetes mellitus                                             | 12 (22,22 %)     | 11 (42,31 %)     | ns <sup>b</sup> |
| Chronické ochorenie obličiek                                  | 4 (7,41 %)       | 2 (7,69 %)       | ns <sup>b</sup> |
| Exnikotinizmus                                                | 21 (38,89 %)     | 6 (23,08 %)      | ns <sup>b</sup> |

AKS – akútny koronárny syndróm (*acute coronary syndrome*), CHKS – chronický koronárny syndróm (*chronic coronary syndrome*), STEMI – infarkt myokardu s ST eleváciami (*myocardial infarction with ST elevations*), NSTEMI – infarkt myokardu bez ST elevácií (*myocardial infarction without ST elevations*), PKI – perkutánná koronárna intervencia (*percutaneous coronary intervention*), IM – infarkt myokardu (*myocardial infarction*), iCMP – ischemická cievna mozgová príhoda (*ischemic stroke*), CABG – aortokoronárny by-pass (*aorto-coronary bypass*), SD – smerodajná odchýlka – (*standard deviation*), \* – štatisticky významný výsledok ( $p \leq 0,05$ ) (\* – statistically significant result ( $p \leq 0,05$ )), <sup>a</sup> – T-test, <sup>b</sup> – Fisherov exaktný test (<sup>b</sup> – Fisher's exact test)

**Tabuľka 4** Hypolipidemická liečba u pacientov zapojených do štúdie**Table 4** Hypolipidemic treatment in patients enrolled in the study

| Liečba | Pacienti<br>(n = 80) | Muži<br>(n = 54) | Ženy<br>(n = 26) | p-hodnota <sup>b</sup> |
|--------|----------------------|------------------|------------------|------------------------|
| I      | 21 (26,25 %)         | 16 (29,63 %)     | 5 (19,23 %)      | ns                     |
| I+S    | 22 (27,5 %)          | 13 (24,07 %)     | 9 (34,62 %)      | ns                     |
| I+E    | 12 (15,00 %)         | 7 (12,96 %)      | 5 (19,23 %)      | ns                     |
| I+S+E  | 25 (31,25 %)         | 18 (33,33 %)     | 7 (26,92 %)      | ns                     |

I – inklisiran (*inclisiran*), I+S – inklisiran + statín v maximálne tolerovanej dávke (*inclisiran + statin at the maximum tolerated dose*), I+E – inklisiran a ezetimib (*inclisiran and ezetimibe*), I+S+E – inklisiran a statín v maximálne tolerovateľnej dávke a ezetimib (*inclisiran and statin at the maximum tolerable dose and ezetimibe*), <sup>b</sup> – Fisherov exaktný test (*Fisher's exact test*), ns – štatisticky nesignifikantný výsledok (*statistically nonsignificant result*)

skúmaného súboru vzhľadom na pohlavie, AKS bol stanovený u 24,07 % mužov, z toho prípady STEMI predstavovali 53,85 % a prípady NSTEMI 46,15 %. U žien bol AKS diagnostikovaný častejšie (26,92 %) a vo všetkých prípadoch išlo o infarkt myokardu s ST eleváciami (STEMI). V prípade CHKS bola frekvencia u mužov vyššia v porovnaní so ženami (75,93 % vs. 65,38 %). Ischemickú cievnu mozgovú príhodu (iCMP) prekonalo viac mužov ako žien (5,56 % vs. 3,85 %). Rozdiely v zastúpení kardiovaskulárnych ochorení, rizikových faktorov a komorbidít medzi mužmi a ženami neboli štatisticky významné okrem výskytu periférneho artériového ochorenia ( $p = 0,03$ ) v prípade veku ( $p = 0,03$ ) a hodnôt indexu telesnej hmotnosti ( $p = 0,03$ ). V podsúbore žien dominovali všetky komorbidity a rizikové faktory okrem cerebrovaskulárnych ochorení

a exnikotinizmu, ktoré boli častejšie u mužov (3,85 % vs. 11,11 % a 23,08 % vs. 38,89 %).

Aplikovaná hypolipidemická liečba u všetkých pacientov zapojených do štúdie a rozdelenie vzhľadom na pohlavie sú uvedené v **tabuľke 4**. Štatisticky významný rozdiel v hypolipidemickej terapii vzhľadom na pohlavie sa nepotvrdil ( $p > 0,05$ ).

Z celkového súboru 80 pacientov v monoterapii inkisiranom bolo 21 pacientov (26,25 %). Ostatní pacienti podstúpili kombinovanú liečbu s inkisiranom, tak ako to bolo uvedené v **tabuľke 4** s najvyšším zastúpením pacientov s kombinovanou terapiou inkisiran, statín v maximálne tolerovateľnej dávke a ezetimib (31,25 %). Z celkového počtu pacientov u 6,25 % z nich bola liečba inkisiranom indikovaná po vysadení PCSKA9 inhibítorov.

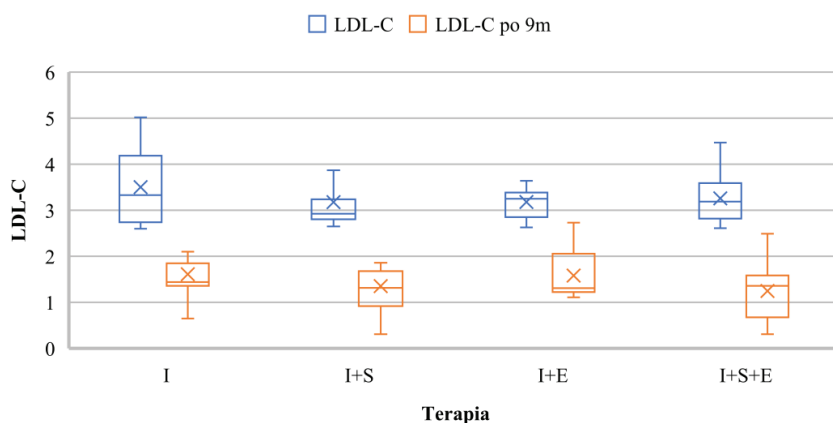
U pacientov zaradených do štúdie boli vyhodnotené vstupné laboratórne hodnoty lipidových parametrov (T-C, LDL, HDL, TAG) a hodnoty LDL-C po deviatich mesiacoch terapie inkisiranom (**tabuľka 5**). Štatisticky významný rozdiel medzi mužmi a ženami v hodnotách markerov lipidového profilu sa potvrdil len v prípade celkového cholesterolu (T-C;  $p = 0,02$ ) a pri hodnotení hladín LDL-C po dobe deviatich mesiacov ( $p = 0,03$ ). Priemerné hodnoty parametrov lipidového profilu boli vyššie u žien v porovnaní s mužmi. Po porovnaní priemerných vstupných a výstupných (po deviatich mesiacoch) hodnôt LDL-C bol zaznamenaný štatisticky významný pokles ( $p \leq 0,001$ ) v celom súbore a aj v podsúbore mužov a žien.

Účinnosť terapie inkisiranom bola vyhodnotená na základe posúdenia relatívneho a absolútneho zníženia hladín LDL-C a dosiahnutia cieľových hodnôt LDL-C podľa odporúčaní ESC/EAS (5).

**Tabuľka 5** Hodnoty analyzovaných lipidových parametrov u pacientov**Table 5** The values of analyzed lipid parameters in patients

| Parameter             | Pacienti<br>(n = 80) | Muži<br>(n = 54) | Ženy<br>(n = 26) | p-hodnota <sup>a</sup> |
|-----------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------------|
| T-C (mmol/L)          | 5,03 ± 0,83          | 4,89 ± 0,73      | 5,32 ± 0,96      | *                      |
| LDL-C (mmol/L)        | 3,29 ± 0,64          | 3,23 ± 0,57      | 3,41 ± 0,77      | ns                     |
| HDL-C (mmol/L)        | 1,20 ± 0,29          | 1,19 ± 0,30      | 1,24 ± 0,29      | ns                     |
| TAG (mmol/L)          | 1,76 ± 0,79          | 1,77 ± 0,67      | 1,74 ± 1,01      | ns                     |
| LDL-C po 9 m (mmol/L) | 1,42 ± 0,62          | 1,33 ± 0,53      | 1,62 ± 0,76      | *                      |

T-C – celkový cholesterol (*total cholesterol*), LDL-C – lipoproteín s nízkou hustotou (*low-density lipoprotein cholesterol*), LDL-C po 9m – lipoproteín s nízkou hustotou po deviatich mesiacoch (*low-density lipoprotein after nine months*), HDL-C – lipoproteín s vysokou hustotou (*high-density lipoprotein*), TAG – triacylglyceroly (*triglycerols*), <sup>a</sup> – T-test, \* – štatisticky významný výsledok ( $p \leq 0,05$ ) (*statistically significant result* ( $p \leq 0,05$ )), ns – štatisticky nesignifikantný výsledok (*statistically nonsignificant result*)



**Obrázok 1** Zmeny LDL-C po deviatich mesiacoch v závislosti od terapie

*Figure 1* Changes in LDL-C after nine months depending on therapy

LDL-C – lipoproteín s nízkou hustotou v mmol/L (*low density lipoprotein*), LDL-C po 9m – lipoproteín s nízkou hustotou po 9 mesiacoch v mmol/L (*low density lipoprotein after 9 months*), I – inkliširan (*inclisiran*), I+S – inkliširan + statín v maximálne tolerovanej dávke (*inclisiran + statin at the maximum tolerated dose*), I+E – inkliširan a ezetimib (*inclisiran and ezetimibe*), I+S+E – inkliširan a statín v maximálne tolerovateľnej dávke a ezetimib (*inclisiran and statin at the maximum tolerable dose, and ezetimibe*)

Priemerné hodnoty LDL-C pred liečbou bez ohľadu na terapiu alebo pohlavie boli  $3,29 \pm 0,64$  mmol/L a priemerné hodnoty LDL-C po liečbe  $1,42 \pm 0,62$  mmol/L. Absolútne zníženie hladiny LDL-C v celom súbore na základe mediánu bolo o 1,73 mmol/L [1,66; 1,87]. Priemerný percentuálny pokles hladiny LDL-C v celom súbore bol  $56,21 \pm 17,81\%$  (medián 57,63 % [45,60; 65,67]). Pokles o  $\geq 50\%$  bol zaznamenaný u 62,50 % pacientov (36 mužov a 14 žien). Priemerné absolútne a relatívne zníženie LDL-C po deviatich mesiacoch bolo výraznejšie u mužov v porovnaní so ženami (1,9 mmol/L vs. 1,79 mmol/L a 58,82 % vs. 52,49 %).

Následne boli posúdené hodnoty LDL-C vzhľadom na terapiu (**obrázok 1**). Priemerné východiskové hodnoty LDL-C a hodnoty po deviatich mesiacoch boli najvyššie v skupine pacientov liečených monoterapiou inkliširanom ( $3,50 \pm 0,82$  mmol/L). Po deviatich mesiacoch liečby došlo k signifikantnému poklesu hladín LDL-C vo všetkých skupinách v závislosti od terapie ( $p \leq 0,001$ ), ale priemerné hodnoty LDL-C sa v jednotlivých skupinách vzhľadom na terapeutický režim od seba signifikantne neodlišovali ( $p = 0,37$ ).

Percentuálny pokles  $\geq 50\%$  sa potvrdil v každom podsúbore rozdelenom na základe terapie (13 pacientov s monoterapiou inkliširanom, 12 pacientov s inkliširanom a statínom v maximálne tolerovanej dávke, 8 pacientov s inkliširanom a ezetimibom a 17 pacientov s kombi-

novanou terapiou inkliširanom, statínom v maximálne tolerovateľnej dávke a ezetimibom). Najvyšší priemerný percentuálny pokles hladín LDL-C bol zaznamenaný v prípade kombinovanej terapie inkliširanom, statínom v maximálne tolerovateľnej dávke a ezetimibom ( $-60,47\%$ ). Naopak, najnižší pokles bol zaznamenaný v skupine pacientov s kombináciou inkliširanu a ezetimibu ( $-50,79\%$ ).

Priemerný percentuálny pokles hladiny LDL-C v monoterapii inkliširanom po deväťmesačnej liečbe bol 53,14 %, čo bolo menej ako pri súbežnej terapii inkliširanom a statínom v maximálne tolerovateľnej dávke ( $-57,26\%$ ). Absolútne zníženie hladiny LDL-C u pacientov s monoterapiou bolo 1,89 mmol/L [1,37; 2,22].

Najlepšia odpoveď na hypolipidemickú terapiu bola zaznamenaná u pacientov, ktorým sa podával inkliširan, statín v maximálne tolerovateľnej dávke a ezetimib, kde až 68 % pacientov dosiahlo pokles hodnôt LDL-C minimálne o 50 %. V prípade monoterapie sa  $\geq 50\%$  pokles LDL-C po deviatich mesiacoch potvrdil u 61,90 % pacientov z tejto terapeutickej skupiny. Menej výrazný pokles hladín LDL-C len o  $\leq 30\%$  sa potvrdil u piatich pacientov celého skúmaného súboru (6,25 %).

Cieľové hodnoty LDL-C  $\leq 1,4$  mmol/L sa dosiahli celkovo u 52,50 % pacientov (29 mužov a 13 žien), frekventovanejšie u pacientov s kombinovanou liečbou ako u tých na monoterapii. V najvyššej miere sa dosiahli v prípade

kombinovanej liečby inkisiranom a ezetimibom (66,67 % týchto pacientov). Monoterapia inkisiranom umožnila dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C  $\leq 1,4$  mmol/L u 38,10 % tejto terapeutickú skupiny.

Obidve kritériá, t. j. cieľové hodnoty LDL-C  $\leq 1,4$  mmol/L a zároveň aj pokles hladín LDL-C o  $\geq 50$  % sme zaznamenali u 42,25 % pacientov a v jednotlivých terapeutických skupinách nasledovne: 23,81 % pacientov pri monoterapii inkisiranom; 50 % pacientov pri kombinovanej terapii inkisiran a statín v maximálne tolerovanej dávke; 66,67 % pacientov pri kombinovanej terapii inkisiran a ezetimib a 52 % pri kombinovanej terapii inkisiran a statín v maximálne tolerovateľnej dávke a ezetimib.

Pacienti s nepriaznivou odpoveďou na liečbu ( $\leq 30$  % pokles hladín LDL-C a LDL-C  $> 1,8$  mmol/L) predstavovali 6,25 % celkového súboru. Hodnoty LDL-C zostali vyššie ako 1,8 mmol/L aj po deviatich mesiacoch terapie u 21,25 % celého súboru.

Vzhľadom na to, že štatistická analýza pomocou ANOVA testu nepreukázala signifikantné rozdiely v poklese LDL-C medzi jednotlivými skupinami rozdelenými na základe terapie ( $p = 0,37$ ), naše výsledky môžu naznačovať, že prínos liečby inkisiranom na hodnoty LDL-C po deviatich mesiacoch liečby bol v rámci jednotlivých terapeutických režimov porovnateľný. Napriek tomu možno pozorovať trend lepšej odpovede na liečbu pri kombinovaných režimoch v porovnaní s monoterapiou.

Ďalším parciálnym cieľom štúdie bolo zaznamenať výskyt a charakter nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou inkisiranom a adherenciou k liečbe. Počas sledovaného obdobia boli nežiaduce účinky súvisiace s terapiou inkisiranom evidované len u piatich pacientov (6,25 % pacientov). Vo všetkých prípadoch išlo o krátkotrvajúcu lokálnu kožnú reakciu v mieste vpichu prejavujúcu sa začervenaním a bolesťou. U štyroch pacientov sa táto reakcia objavila po 1. dávke inkisiranu. U jedného pacienta bol takýto nežiaduci účinok zaznamenaný po aplikácii 2. dávky inkisiranu. Adherencia pacientov k liečbe bola 100 %.

## Diskusia

### Účinnosť terapie

Cieľom každého hypolipidemického terapeutického režimu je dosiahnuť dlhodobé a zároveň stabilné zníženie

expozície LDL cholesterolu pri zachovaní bezpečnosti liečby. Statíny sa považujú za farmakoterapiu prvej línie, avšak z klinickej praxe vieme, že mnohí pacienti na monoterapiu neodpovedajú dostatočne. To si vyžaduje potrebu znižovať hladiny LDL-C prostredníctvom kombinovanej liečby hypolipidemikami. Cieľom našej štúdie bolo posúdiť účinnosť monoterapie inkisiranom a terapie inkisiranu v kombinácii so súbežnou hypolipidemickou liečbou a bezpečnosť terapie inkisiranom u 80 pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Výsledky klinických štúdií preukázali signifikantné zníženie hladín LDL-C približne o 50 % u pacientov, ktorí napriek štandardnej liečbe nedosiahli cieľové hodnoty (10, 11). Naša štúdia potvrdzuje štatisticky významné zmeny hladín LDL-C po časovom úseku deväť mesiacov v celom súbore pacientov. Absolútne zníženie LDL-C dosiahlo hodnotu 1,73 mmol/L [1,66; 1,87].

U pacientov v monoterapii inkisiranom sme zaznamenali priemerný pokles o 1,89 mmol/L [1,37; 2,22], čo bolo porovnateľné so štúdiou Tóth et al. (pokles o 2,1 mmol/L) (12). Priemerný percentuálny pokles dosiahol 53,14 %, čo približne zodpovedá výsledkom, ktoré potvrdili klinické štúdie ORION-10 (52,3 %) a ORION-11 (49,9 %) (10).

Aj napriek tomu výraznejší efekt sa pozoroval v prípade kombinovanej liečby, kde sa častejšie dosiahli aj cieľové hodnoty LDL-C. Absolútne aj relatívne zníženie hladín LDL-C dosiahlo najvyššiu hodnotu v prípade kombinovanej terapie inkisiran, statíny v maximálnej tolerovanej dávke a ezetimib. Napriek tomu, že sme v štúdiu nepreukázali štatisticky významné rozdiely v účinnosti terapeutických režimov, naše údaje poukazujú na trend, že najväčší terapeutický benefit možno dosiahnuť v rámci kombinačného prístupu. Zároveň inkisiran môže predstavovať účinný doplnok k existujúcim hypolipidemickým terapiám. Tieto zistenia sú v zhode s údajmi z klinických štúdií (13 – 15).

Pacienti zapojení do štúdie boli retrospektívne rozdelení podľa odpovede na liečbu a potvrdili sme, že nie všetci pacienti profitovali z terapie rovnako. Za optimálnu odpoveď sa považovala redukcia LDL-C o  $\geq 50$  % a zároveň dosiahnutie cieľovej hodnoty LDL-C ( $\leq 1,4$  mmol/L) vychádzajúc z odporúčaní ESC/EAS (5). Tieto kritériá splnilo 42,25 % pacientov prevažne s kombinovanou terapiou.

Za slabú odpoveď na liečbu sa považoval pokles hodnôt LDL-C o menej ako 30 % a pretrvávajúce hodnoty LDL-C vyššie ako 1,8 mmol/L napriek hypolipidemickej terapii. Nižšia odpoveď na liečbu sa zistila u 6,25 % pacientov. Z celého skúmaného súboru u 21,25 % pacientov nebol zaznamenaný pokles hladín LDL-C pod hodnotu 1,8 mmol/L.

Variabilita odpovede na hypolipidemickú liečbu bola potvrdená aj v iných štúdiách, čo podporuje potrebu personalizovaného prístupu (13, 16). K nižšej účinnosti môžu prispievať viaceré faktory, ako napríklad genetické pozadie ovplyvňujúce odpoveď na inhibíciu proteínu PCSK9, východiskové hodnoty LDL-C, vek pacienta, komorbidity, adherencia k liečbe, ale aj dodržiavanie všeobecných odporúčaní týkajúcich sa životného štýlu (13, 17). Dôležitým aspektom je aj dĺžka trvania liečby. V štúdii ORION-1 bolo zaznamenané priemerné zníženie LDL-C počas dvoch mesiacov po podaní inkisiranu o 50 % a o 45 % po troch mesiacoch (18).

V slovenskej pilotnej štúdii bol potvrdený pokles LDL-C o 57,46 % po 3 + 1 mesiacoch terapie inkisiranom (12). V našom súbore sme potvrdili priemerné zníženie o 53,14 % po deväťmesačnej monoterapii inkisiranom a o 56,21 % bez ohľadu na terapeutický režim. Uvedené výsledky môžu naznačovať schopnosť inkisiranu stabilizovať a udržať účinok kontinuálnejšie, čo je dôležité vzhľadom na dlhodobú prevenciu (7).

Naše výsledky teda nielen poukazujú na účinnosť inkisiranu ako monoterapie, ale najmä na jeho prínos v rámci kombinovanej liečby. Variabilita odpovede naprieč pacientmi zdôrazňuje potrebu individualizovaného prístupu a komplexného hodnotenia pri nastavovaní liečby.

## Bezpečnosť terapie

Inkisiran je relatívne nový liek, preto jednou z diskutovaných otázok je jeho dlhodobá bezpečnosť. K najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom inkisiranu patria mierne krátko trvajúce reakcie, predovšetkým lokálne prejavy v mieste podania (24,9 % prípadov), myalgie (18,5 % prípadov) a gastrointestinálne poruchy spojené s hnačkou (8,7 % prípadov) (19).

V našej štúdii bola incidencia nežiaducich účinkov nízka, zaznamenaná u 6,25 %. Nežiaduce účinky súviseli s miernymi, krátkodobými lokálnymi kožnými reakciami a bolesťivosťou v mieste aplikácie. Podobné výsledky

boli evidované aj v štúdiách ORION-3, -9, -10 a -11, kde sa frekvencia lokálnych reakcií v mieste podania pohybovala v rozpätí 3 – 17 % (10, 14). Iná štúdia udávala krátkodobé pálenie v mieste vpichu v relatívne väčšej skupine pacientov -38,23 % prípadov (12).

Dlhodobé štúdie ORION-3 a ORION-8 potvrdili priaznivý bezpečnostný profil inkisiranu, bez štatisticky významného nárastu závažných nežiaducich účinkov počas dlhodobejšieho sledovania (14, 18). Napriek týmto priaznivým výsledkom zostáva bezpečnosť liečby založenej na princípe interferujúcej RNA z dlhodobého hľadiska predmetom ďalšieho skúmania. Na definitívne zhodnotenie bezpečnostného profilu inkisiranu sú potrebné rozsiahlejšie štúdie realizované na väčšej populácii pacientov s dlhším obdobím sledovania.

## Adherencia k liečbe

Nenáročnosť liečebného režimu, ako aj adherencia pacienta sú kľúčovými faktormi ovplyvňujúcimi dlhodobú účinnosť hypolipidemickej liečby. Dodržiavanie hypolipidemickej liečby má zásadnú úlohu v prevencii kardiovaskulárnych komplikácií. U pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom sa táto liečba stáva nevyhnutnou a trvalou súčasťou sekundárnej prevencie (7).

Adherenciu môžu ovplyvniť viaceré faktory súvisiace napríklad s vedľajšími účinkami a komplexnosťou liečby, ale aj individuálny prístup pacienta (17). V prípade inkisiranu je miera adherencie mimoriadne vysoká (20). V našej retrospektívnej štúdii bola adherencia k liečbe úplná. Štúdie opakovane potvrdzujú, že vysoká adherencia významne znižuje výskyt kardiovaskulárnych príhod a zvyšuje pravdepodobnosť dosiahnutia cieľových hodnôt LDL-C.

Súvisí to najmä s nízkou frekvenciou dávkovania (len dvakrát ročne), jednoduchou aplikáciou v ambulantnom prostredí, priaznivým bezpečnostným profilom a preukázateľným znížením hladín LDL-C. Napriek tomu aj pri optimálnej terapii môže pretrvávajúce zvyškové riziko, čo zdôrazňuje potrebu pravidelného monitorovania a dlhodobého manažmentu (6, 7, 9).

## Limitácie

Naša štúdia prináša cenné údaje o účinnosti a bezpečnosti inkisiranu v reálnej klinickej praxi, avšak je limitovaná retrospektívnym dizajnom a relatívne malým počtom pacientov, predovšetkým v niektorých skúmaných

kategóriách (napríklad CABG, iCMP, chronické ochorenie obličiek a periférne artériové ochorenie). Preto je potrebné vykonať ďalšie prospektívne štúdie, ktoré by overili dlhodobé prínosy a potenciálne riziká tejto liečby. Absencia ramena s placebom počas longitudinálneho sledovania obmedzuje interpretáciu pozorovaní bezpečnosti, znášanlivosti a účinnosti počas trvania štúdie. Štúdia je založená na informáciách hlásených pacientmi, preto nemôžeme vylúčiť, že u niektorých pacientov zmeny LDL-C mohli byť spôsobené nedodržiavaním sprievodnej hypolipidemickej liečby. Kohorta liečených pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom zapojená do štúdie bola vysoko heterogénna a zahŕňala pacientov s rôznymi komorbiditami na rôznych základných hypolipidemických terapiách.

## Záver

Na základe výsledkov našej štúdie a predchádzajúcich randomizovaných klinických skúšaní môžeme konštatovať, že samotná liečba statínmi alebo ich kombinácia s ezetimibom často nemusí postačovať na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C. Pridanie nestatínového hypolipidemika k statínom môže významne prispieť k ďalšiemu zníženiu LDL-C a zároveň k novej redukcii rizika budúcich aterosklerotických kardiovaskulárných ochorení.

Výsledky našej štúdie potvrdzujú pomerne vysokú účinnosť a bezpečnosť inkisiranu, či už v monoterapii, alebo v kombinácii s inými hypolipidemikami. Realizovaný bol štandardný režim podávania, ktorý viedol k významnému poklesu LDL cholesterolu vo všetkých liečebných skupinách. Zároveň inkisiran preukázal vynikajúcu adhérenciu a perzistenciu k liečbe.

Pozorovali sme trend vyššej účinnosti kombinovaných terapeutických režimov oproti monoterapii. Na základe našich zistení predpokladáme, že širšia dostupnosť a implementácia tejto liečby u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom by mohli prispieť k efektívnejšiemu manažmentu hyperlipidémie a k významnému zníženiu morbidít a mortality z kardiovaskulárných príčin.

## Literatúra

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;22;76:2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1958–1959. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.039.
- Nedkoff L, Briffa T, Zemedikun D, Herrington S, Wright FL. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clinical Therapeutics*. 2023;45:1087–1091. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.020>
- Banach M, Surma S, Toth PP; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease – the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023;19:1602–1615. doi: 10.5114/aoms/174743. PMC10696981.
- Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer – even at low risk. *BMC Med*. 2020;18:320. doi: 10.1186/s12916-020-01792-7.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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) *Eur Heart J*. 2019;41:111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *NEJM*. 2017;376:1430–1440.
- Šoóšová I. Hypolipidemická terapia v sekundárnej prevencii kardiovaskulárných udalostí v súlade s európskymi a slovenskými odporúčaniami. *Cardiology Lett*. 2024;33:259–265. doi:10.4149/Cardiol\_2024\_4\_5
- Di Giacomo-Barbagallo F, Andreychuk N, Scicali R, Gonzalez-Lleó A, Piro S, Masana L, et al. Inclisiran, Reasons for a Novel Agent in a Crowded Therapeutic Field. *Current atherosclerosis reports*. 2025;27:25.
- Basit J, Ahmed M, Singh P, Ahsan A, Zulfiqar E, Iqbal J, et al. Safety and Efficacy of Inclisiran in Hyperlipidemia: An Updated Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2025;8:e70039. doi: 10.1002/edm2.70039.
- Ray KK, Phil M, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–19. doi:10.1056/NEJMoa1912387
- Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44:129–138. doi: 10.1093/eurheartj/ehac594.
- Tóth Š, Buček P, David R, Šajty M. Prvé klinické skúsenosti s inklisiranom na Slovensku – skúsenosti s podávaním, manažmentom a efektívnosťou z jedného centra. *AtheroRev* 2024;9:27–34.
- Wright RS, Raal FJ, Koenig W, Landmesser U, Leiter LA, Vikarunnessa S, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. *Cardiovascular research*. 2024;120:1400–1410.
- Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of incli-

- siran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*. 2023;11:109-119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9)
15. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1182-1193.
16. Makhmudova U, Schatz U, Perakakis N, Kassner U, Schumann F, Axthelm C, et al. High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2023;112:1639-1649. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02247-8>
17. Said AH, Abd Rahim IS, Mohamad Zaini NNB, Saiful Nizam NIB. Factors Affecting Adherence to Lipid-lowering Drugs: A Scoping Review. *Oman Med J*. 2023;38:e523. doi: 10.5001/omj.2023.67.
18. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, 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;4:1067-1075.
19. Huang ZT, Zhang WH, Wang DZ, Zhang YJ, Duan YB, He XY, et al. Major adverse events associated with lipid reduction in inclisiran: a pharmacovigilance research of the FAERS database. *Expert Opin Drug Saf*. 2024; doi: 10.1080/14740338.2024.2446407. Epub ahead of print
20. Rosenson R, Shafrin J, Niu X, Zawadzki N, Spurrier K, Ali Y, et al. The impact of adherence to ldl-c lowering therapies on cardiovascular events among adults with atherosclerotic cardiovascular disease, heterozygous familial hypercholesterolemia and primary hyperlipidemia. *JACC*. 2025;85(12\_Supplement)426. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(25\)00910-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(25)00910-6)