

# Komentář k nejdůležitějším a nejnovějším studiím s inhibitory PCSK9

Richard Česka

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

Předložená práce podává stručný přehled o klíčových studiích s inhibitory PCSK9. Zabývá se především pozitivními výsledky studií FOURIER s evolokumabem, studie SPIRE s bococizumabem a studií ODYSSEY Outcomes s alirokumabem. Všechny tyto studie prokázaly nejen významný pokles LDL-cholesterolu, ale právě s touto hodnotou korelující redukcí kardiovaskulárních příhod. Léčba, vedoucí k dramatickému poklesu LDL-cholesterolu, byla bezpečná a nemocnými dobře tolerovaná. Všechny komentované studie prokazují pozitivní dopady biologické léčby hypercholesterolemie na kardiovaskulární onemocnění, potvrzují platnost hypotézy „čím níže, tím lépe“, alespoň pro LDL-cholesterol. V závěru je pak zmíněna hypotéza profesora Braunwalda, že tato léčba by mohla posléze vést dokonce až k eradikaci atherotrombotických kardiovaskulárních onemocnění.

**Klíčová slova:** alirokumab – bococizumab – evolokumab – FOURIER – kardiovaskulární onemocnění – LDL-cholesterol – ODYSSEY Outcomes – SPIRE

## Comments on the most important and recent studies involving PCSK9

### Summary

The paper provides a brief overview of the key studies focused on PCSK9 inhibitors. It mainly examines positive results of the FOURIER studies on evolocumab, the SPIRE study on bococizumab and the ODYSSEY Outcomes study on alirocumb. All these studies have not only shown a significant decrease in LDL-cholesterol levels, but also the reduction of cardiovascular events just correlating with these levels. The treatment leading to a dramatic drop in LDL-cholesterol levels was safe and well tolerated by patients. All the studies provided with comments demonstrate a positive impact of biological treatment of hypercholesterolemia on cardiovascular disease and confirm validity of the hypothesis saying “the lower the better”, at least for LDL-cholesterol. In conclusion, Professor Braunwald’s hypothesis is mentioned saying that this treatment might eventually lead to as much as eradication of atherothrombotic cardiovascular diseases.

**Key words:** alirocumb – bococizumab – evolocumab – FOURIER – cardiovascular disease – LDL-cholesterol – ODYSSEY Outcomes – SPIRE

### Úvod

Proč má právě dnes význam vrátit se k výsledkům zásadních studií s PCSK9 inhibitory (PCSK9i)? No jistě je to především proto, že tato biologická léčba je dostupná už i v ČR. A dnes již opravdu můžeme použít alirokumab (Praluent) nebo evolokumab (Repatha) u našich nemocných. A právě proto je dobře se alespoň stručně ohlédnout za výsledky klíčových studií. Žijeme přece v době Evidence Based Medicine a chceme mít jejich podání podložené důkazy z kontrolovaných klinických studií.

Naproti tomu praktickým návodem, jak využít biologickou léčbu hypercholesterolemie v každodenní praxi, je stanovisko odborných společností (České internistické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně, České kardiologické společnosti a České společnosti pro aterosklerózu) k terapii PCSK9i ve světle doporučení SÚKL

a úhradových podmínek pojišťoven (toto stanovisko je publikováno v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství). To je přece jen trochu zjednodušeným pohledem na možnost využití inhibitorů PCSK9 v realitě zdravotního systému.

**Zcela zásadním principem podávání biologické léčby je,** že inhibitory PCSK9 nejsou náhradou za stávající hypolipidemika, představují jen rozšíření našeho armamentária pro nejtěžší nemocné a pro nemocné, kteří nemohou standardní léčbu užívat a nedosahují příslušných cílových hodnot.

**Indikace** pro tuto léčbu jsou dvě:

- hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie
- sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění

Koncentrace **LDL-cholesterolu** (LDL-C), od které lze předepisovat PCSK9i s úhradou z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jsou následující:

- familiární hypercholesterolemie 4,0 mmol/l
- sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění (KVO) 3,0 mmol/l

**Ale!** Toto je koncentrace LDL-C při maximální (tolerované), vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako kombinace atorvastatinu 40–80 mg nebo rosuvastatinu 20–40 mg s ezetimibem.

Léčba PCSK9i je nákladnější než současná léčba hypercholesterolemie, která po generifikaci ezetimibu představuje měsíční nákladovost ve stokorunách, ročně potom v řádu tisíců korun. Přesto bychom si měli připomenout, že léčba inhibitory PCSK9 se počítá v tisících měsíčně a desetitisících ročně. Tuto, z hlediska centrové léčby relativně příznivou cenu, je ovšem třeba vidět v souvislosti s počtem pacientů s indikací k léčbě, který je samozřejmě výrazně vyšší, než je tomu např. v oblasti onkologie, vzácných onemocnění a jejich léčby.

O inhibitech proproteinkonvertázy subtilizin kexin 9 (PCSK9i) píšeme a samozřejmě máme zásadní informace již několik let. Jedna injekce za 2–4 týdny snižuje LDL-C v monoterapii, ale především přidána k maximální hypolipidemické léčbě (statin + ezetimib) o 50–60 %. Léčba je velmi dobře tolerovaná a je bezpečná.

V naší zemi bylo PCSK9i léčeno poměrně dost pacientů (několik tisíc) v rámci klinických studií. Proto má celá řada našich lékařů s touto terapií vlastní, poměrně bohaté zkušenosti.

Předložené sdělení má za cíl shrnout výsledky 3 největších a zásadních studií s PCSK9i do současnosti.

## FOURIER byl první

Studie FOURIER byla prezentována na sjezdu American College of Cardiology na podzim roku 2017 jako první megastudie s touto novou skupinou léků. Současně byla publikována v NEJM. Její výsledky jsou stále velmi často diskutovány. Jedná se o skutečně „megastudii“, do které bylo zařazeno více než 27 500 nemocných

s prokázaným KVO, kteří byli léčeni statiny a navzdory maximální tolerované hypolipidemické léčbě měli LDL-C > 1,8 mmol/l případně non-HDL-C > 2,6 mmol/l. Reálný LDL-C na počátku léčby byl 2,38 mmol/l, celkový cholesterol pak 4,34 mmol/l, HDL-C 1,14 mmol/l a TG 1,51 mmol/l. Uvedením těchto čísel chci demonstrovat, jak poměrně málo rizikový byl lipidový profil celého souboru. (I když samozřejmě by nemocní v sekundární prevenci měli dosahovat hodnot ještě nižších, a nebylo tedy dosaženo cílových hodnot.)

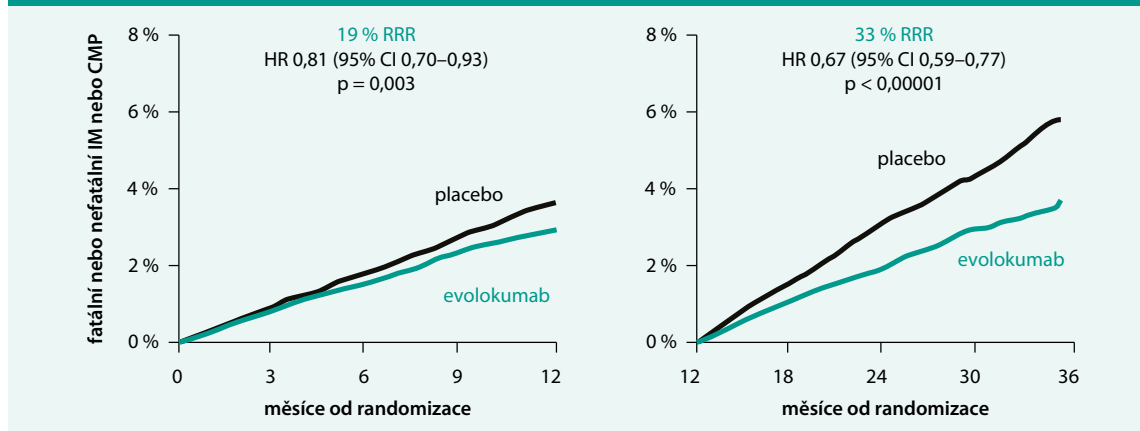
Pacienti měli současně další významný kardiovaskulární rizikový faktor. Užívali maximální tolerovanou statinovou (+ ezetimib) hypolipidemickou léčbu v kombinaci s evolokumabem nebo s placebem. Je třeba zmínit, že vysoce intenzivní léčbu statiny mělo 69 % nemocných, 30–31 % mělo střední dávku statinu a jen minimum nízkodávkovaný statin. Naproti vynikající léčbě statiny trochu překvapuje velmi nízké využití ezetimibu pouze u 5 % nemocných. Samozřejmě, že byla pravidelně monitorována i bezpečnost podávání a tolerance léčby (přeci jen si připomeňme, že evolokumab je podáván parenterálně – v intervalu 2 a 4 týdnů). Součástí sledování bezpečnosti byla i studie EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence On Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects), která se zaměřila na sledování neurokognitivních funkcí.

## Z výsledků

Výsledky studie FOURIER byly již publikovány a opakovaně prezentovány. Shrňme je jako výsledky jednoznačně pozitivní. Nikoho asi nepřekvapí, že došlo k výraznému, samozřejmě statisticky (což je pochopitelné, při téměř třech desítkách tisíc zařazených osob) i klinicky významnému poklesu LDL-C o téměř 60 %.

Z klinického hlediska byl však nejvíce očekáván dopad na KVO. Shrňme si výsledky. Primární cílový ukazatel (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a nutnost revaskularizace) se snížil o 15 %. Sekundární

**Graf 1. Fatální či nefatální IM nebo CMP po 12 a po 36 měsících. Upraveno podle [1]**



RRR – poměr relativního rizika/Relative Risk Ratio

cílový ukazatel (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) byl redukován o 20 %. Samozřejmě, že oba výsledky byly statisticky významné. Léčba byla dobře tolerována a byla prakticky bez nežádoucích účinků.

To, že nebylo dosaženo výsledků historických studií se statiny (např. přelomové studii 4S), není těžké vysvětlit. V 90. letech minulého století byla populace nesrovnatelně rizikovější a nebyla zdaleka tak dobře předléčena. Jednalo se tehdy také o aktivní léčbu versus placebo. Vstupní hodnoty LDL-C ve studii 4S byly prakticky dvojnásobné ve srovnání s populací studie FOURIER (4,7 mmol/l proti 2,38 mmol/l).

Snad vůbec nejvýznamnějším faktorem je ale čas. Délka sledování nemocných ve studii FOURIER byla jen něco přes 2 roky. Medián sledování byla 2,2 roku. Velké statinové studie trvaly většinou okolo 6 let a po 2 letech sice již byly patrné pozitivní trendy, nicméně výsledky byly zásadně vzdáleny od výsledku na konci studie. U pacientů, kteří byli ve studii FOURIER 36 měsíců, byl prokázán pokles infarktů myokardu a cévních mozkových příhod o 33 %. Ve srovnání s tím byl pokles po jednom roce o 19 % opravdu významně nižší (graf 1). Je třeba akceptovat další princip. Platí nejen „čím níže, tím lépe“, ale stejně tak „čím déle, tím lépe“.

Z hlediska srovnávání s dalšími současnými studiemi si musíme uvědomit, že dnes je považován za pozitivní výsledek dosažení „non-inferiority“ nové léčby v porovnání s léčbou standardní. Nová léčba pak obvykle přináší určité nové benefity jako jsou bezpečnost, snadnější podávání a podobně. To vše nabízí léčba evolokumabem rovněž. Např. i když je problém statinové myopatie podle mého názoru v současnosti nadhodnocován (hlavně v laických médiích), jistě je možno uvést i pozitivní výsledky s evolokumabem u nemocných, kteří netolerují statiny. Ale opravdu hlavní a zásadní je redukce KV příhod po krátké době podávání.

Zajímavá data přinesla prezentace, která se zabývala účinností a bezpečností evolokumabu u nemocných, kteří ve studii FOURIER dosáhli velmi nízkých hodnot. Populace studie byla rozdělena na quintily (tab.) podle dosaženého LDL-C. Při analýze poklesu KV příhod (KV úmrtí, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody) můžeme sledovat s klesajícím poklesem LDL-C redukcí příhod přesně podle principu „čím níže, tím lépe“. Ve srovnání se skupinou nemocných, kteří měli konečný LDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l,

došlo k redukcí příhod o 31 % ve skupině s nejnižší sledovanou hladinou LDL-C  $< 0,5$  mmol/l. Samozřejmě, že součástí sledování byla i bezpečnost. Ta byla prokázána i v těch nejnižších skupinách podle LDL, dokonce s hladinou  $< 0,26$  mmol/l.

## Studie ODYSSEY Outcomes

Na sjezdu American College of Cardiology v březnu tohoto roku v Orlandu byla prezentována studie ODYSSEY Outcomes. (Bohužel, s ohledem na dlouhé recenzní řízení nebyla až dosud publikována.) Od doby prezentace byly zveřejněny i další výsledky jako subanalýzy podskupin a další, kterým se budeme také částečně věnovat. Zařadila téměř 19 000 nemocných (přesně 18 924). Zařazení byli nemocní 1–12 měsíců po akutním koronárním syndromu, ve věku vyšším než 40 let, kteří užívali vysoce intenzivní statinovou terapii (20–40 mg rosuvastatinu nebo 40–80 mg atorvastatinu po dobu nejméně 2 týdny) a jejichž lipidy byly LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l nebo non-HDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l, či apolipoprotein B  $\geq 80$  mg/dl.

Zařazovací kritéria byla poměrně přísná především z hlediska hodnot lipidů. Primární cílový ukazatel (velká srdeční příhoda/Major Adverse Cardiovascular Event – MACE) se skládal z úmrtí na ICHS, nefatálních IM, ischemických CMP nebo nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci. Byla samozřejmě sledována celá řada dalších parametrů.

## Z výsledků

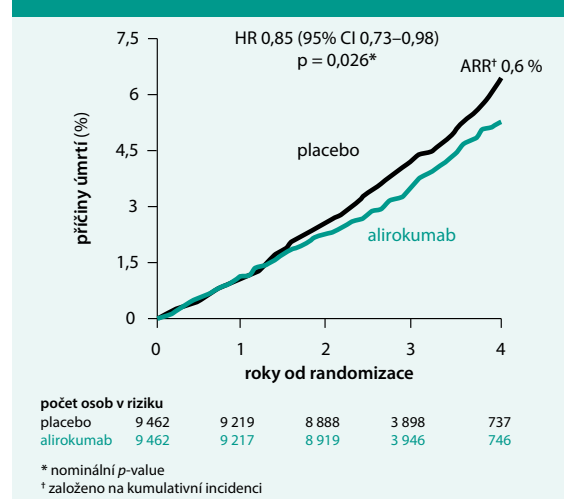
Prvním výsledkem, který je obvykle zmiňován u hypolipidemické léčby, alirokumab nevyjímaje, je vždy pokles LDL-C. Tento pokles je trvalý, LDL-C se snížil o více než 50, resp. 60 %.

Největší očekávání jsou však vkládána do vyhodnocení ovlivnění výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Primární cílový ukazatel byl ovlivněn statisticky (i klinicky) významně. Percentuální pokles úmrtí na ICHS, nefatálních

**Tab. Rozdělení nemocných podle quintilů a výskyt KV příhod ve skupinách**

LDL-C (mM)	Adj HR (95% CI)
< 0,5	0,69 (0,56–0,85)
0,5–1,3	0,75 (0,64–0,86)
1,3–1,8	0,87 (0,73–1,04)
1,8–2,6	0,90 (0,78–1,04)
> 2,6	referent

**Graf 2. Celková mortalita ve studii ODYSSEY Outcomes**



ARR – redukce absolutního rizika/Absolute Risk Reduction

IM, ischemických CMP nebo nestabilní anginy pectoris vyžadující hospitalizaci byl 15 %. Je zajímavé (těžko říci jaká náhoda to způsobila, protože o sofistikovaném vysvětlení hovořit nemůžeme), že poklesu o 15 % v primárním cílovém ukazateli dosáhla i před rokem „konkurenční“ studie FOURIER s evolokumabem. Jakkoliv jsou si obě molekuly blízké, jejich mechanismus účinku je stejný, opravdu téměř totožný výsledek bychom asi neočekávali. Další parametry už se potom u obou zmíněných studií liší.

Autoři studie ODYSSEY Outcomes s dalších hodnocených parametrů zdůrazňují především statisticky významný pokles celkové mortality. 15% pokles celkové mortality dokumentuje [graf 2](#).

Ve stručném komentáři je zbytečné se zabývat analýzou jednotlivých sledovaných parametrů, které byly vesměs ovlivněny jednosměrně, a to v pozitivním směru.

Zajímavá je analýza, která vychází ze vstupní hodnoty LDL-C. Ta prokazuje, že pacienti, kteří měli nejvyšší hodnoty LDL-C, konkrétně  $> 2,6$  mmol/l. U těchto nemocných došlo k poklesu složeného primárního cílového parametru o 24 %. Ještě výraznějšího výsledku bylo u této skupiny pacientů dosaženo v redukci celkové mortality. Ta se snížila o 29 %. Tyto výsledky jednoznačně potvrzují fakt, že nejvíce profitují z léčby ti, kteří mají nejvyšší hodnoty LDL-C a také obecně nejvyšší kardiovaskulární riziko.

### Poznámky k léčbě nemocných v nejvyšším KV riziku

Na sjezdu Evropské kardiologické společnosti v Mnichově byly prezentovány výsledky dvou zajímavých analýz vycházejících ze studie ODYSSEY Outcomes. První z nich byl nazván „Lipoprotein(a) a kardiovaskulární výstupy“. První závěr demonstruje fakt, že lipoprotein(a)/Lp(a) je nezávislým (myšleno na LDL-C nezávislým) prediktorem primárního cílového ukazatele a také infarktu myokardu. U nemocných s vyšším Lp(a) je výraznější účinek terapie

alirokumabem na redukcí výskytu IM i MACE. Pozitivní účinek léčby je navíc nezávislý na ovlivnění LDL-C.

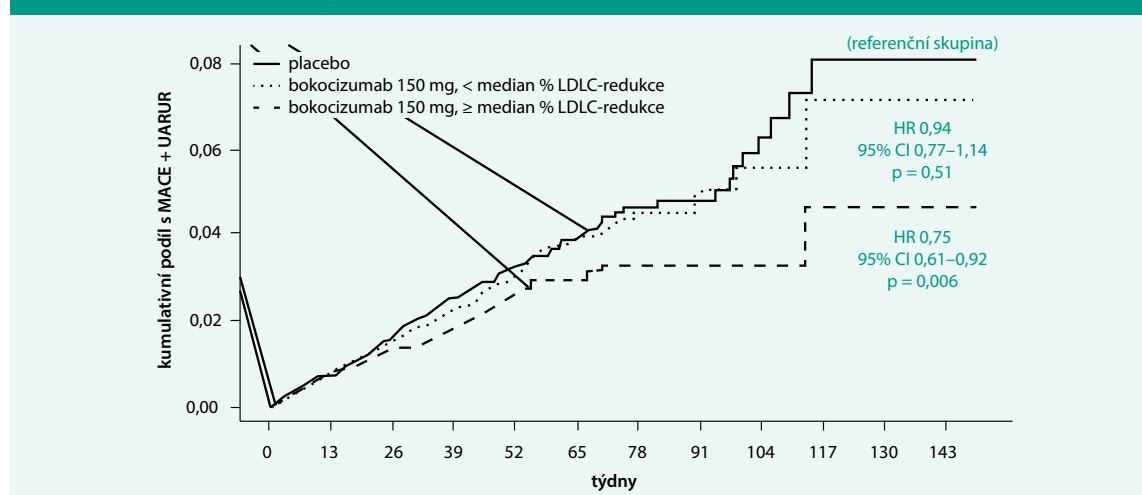
Vysoce rizikovou skupinu z hlediska KVO představují diabetici. Data a jejich srovnání u diabetiků a nediabetiků ve studii ODYSSEY Outcomes tento fakt jen potvrzuje. Důsledkem je potom velmi pozitivní působení alirokumabu na kardiovaskulární příhody u podskupiny diabetiků. Ano, pozorovaný pokles u diabetiků a nediabetiků je procentuálně stejný. Pokles v absolutních číslech je však u diabetiků (samozřejmě s ohledem na jejich vysoké riziko) opravdu dramaticky vyšší než u nediabetiků. Dokumentována je redukce o 28 příhod u nediabetiků proti zabránění 72 příhod u nemocných s diabetes mellitus v obdobně velkých skupinách. Možná je to opět jen potvrzení známého faktu, že pacienti v nejvyšším riziku profitují z léčby rizikových faktorů nejvíce.

### Studie SPIRE potvrzuje LDL hypotézu

Vývoj bokocizumabu byl zastaven, molekula končí v propadlišti dějin. Důvodem byla nižší účinnost než u evolokumabu a alirokumabu, nikoliv nějaké nežádoucí účinky. Bokocizumab nebyla plně humánní, ale „pouze“ humanizovaná protilátka. Proti této protilátce vznikaly další protilátky, které pak snižovaly účinnost u významné části pacientů. Výsledkem, pokud jde o LDL-C, bylo to, že zatímco dramatický pokles hladiny na počátku léčby evolokumabem a alirokumabem je trvalý, u bokocizumabu dochází již po několika měsících k mírnému, ale klinicky relevantnímu vzestupu hodnot.

Autoři studií SPIRE 1 a SPIRE 2 dále analýzovali data a výsledky pak rozhodně obohatily naše znalosti o aterogenezi. U pacientů, kteří dosahovali nižších hodnot LDL-C a tento pokles přetrvával dlouhodobě, byla významně nižší frekvence KV příhod ve srovnání s těmi, u nichž se LDL-C postupně zvyšoval. V zásadě logický výsledek, především ale jednoznačná podpora LDL principu „čím níže, tím lépe“ ([graf 3](#)).

**Graf 3. SPIRE 1 a SPIRE 2: větší pokles LDL-C = redukce KVO**



HR – poměr rizik/Hazard Ratio MACE – velká KV příhoda/Major Adverse Cardiovascular Event UARUR – nestabilní angina pectoris vzniklá po akutní revaskularizaci/Unstable Angina Requiring Urgent Revascularization

## Závěr

Celkově můžeme výsledky velkých kontrolovaných studií s inhibitory PCSK9, tedy FOURIER, ODYSSEY Outcomes a SPIRE, shrnout takto:

Všechny studie prokázaly

- účinnou redukci KV příhod inhibicí PCSK9
- platnost LDL principu (čím níže, tím lépe)
- pozitivní lipidové účinky léčby PCSK9i
- bezpečnost léčby PCSK9i
- dobrou toleranci léčby PCSK9i

Můžeme tedy uzavřít, že studie s inhibitory PCSK9 představuje obrovský milník a zásadní přelom v prevenci KVO, v preventivní kardiologii, v léčbě HLP a DLP podobně jako před více než 20 lety studie 4S. Ostatně, nejrenomovanější kardiolog současnosti, Eugene Braunwald, označil ovlivnění PCSK9 za jeden ze tří největších pokroků v kardiologii. Zda tato léčba povede až k eradikaci ischemické choroby srdeční a dalších kardiovaskulárních onemocnění podmiňených aterosklerotickým procesem, jak Braunwald optimisticky předpovídá, ukáže čas.

## Literatura

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
3. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al. Evaluation of cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 633–643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>>.
4. Caswell J. Why Cholesterol Matters. Dostupné z DOI: <<http://heartinsight.heart.org/Summer-2017/Why-Cholesterol-Matters>>.
5. Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E et al. Low Rates of Both Lipid-Lowering Therapy Use and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Individuals at High-Risk for Cardiovascular Disease across Europe. *PLoS One* 2015; 10(2): e0115270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115270>>.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial Hypercholesterolaemia is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population: Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>>.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>>.
8. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23): 2531–2540. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.018>>.
9. Blom DJ, Hala T, Bolognese M et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809–1819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>>.
10. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ et al. Efficacy and Safety of Long-Term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients With Hypercholesterolemia: 52-Week Results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) Randomized Trial. *Circulation* 2014; 129(2): 234–243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007012>>.
11. Češka R et al. Familiární hypercholesterolemie. Triton: Praha 2015. ISBN 978–80–7387–843–6.
12. Robinson JG, Farnier M, Krempf M. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>>.
13. Lunven C, Paehler T, Poitiers F et al. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. *Cardiovasc Ther* 2014; 32(6): 297–301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1755-5922.12093>>.
14. Kereikes 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.004>>.
15. Cannon CP, Cario B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36(19): 1186–1194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv028>>.
16. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>>.
17. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ. ODYSSEY HIGH FH: efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; 130(23): 2119.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM  
✉ [richard.ceska@vfn.cz](mailto:richard.ceska@vfn.cz)

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK  
a VFN v Praze  
[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

Doručeno do redakce 4. 11. 2018

Přijato po recenzi 15. 11. 2018