

Inhibice PCSK9 jako nová naděje pro nemocné s familiární hypercholesterolemií, statinovou intolerancí a posléze pro všechny pacienty v nejvyšším kardiovaskulárním riziku? Zaměřeno na aliokumab – Praluent®

Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie III.interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

V současné době jsou jak celosvětově (aliokumab byl prvním lékem této skupiny na světě registrovaným americkou lékovou agenturou FDA), tak v Evropě registrována zcela nová hypolipidemika, která se v mnoha směrech odlišují od léků do současnosti podávaných. Přináší další významný posun v léčbě poruch tukového metabolismu i v preventivní kardiologii. Aliokumab je plně humánní monoklonální protilátka proti enzymu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9). Enzym PCSK9 hraje významnou roli v metabolismu LDL-cholesterolu tím, že ovlivňuje odbourávání, a posléze pak i počet a aktivitu LDL receptorů. Z klinického hlediska je podstatné, že se léky této skupiny podávají parenterálně, subkutánní injekcí. V případě Praluentu® je interval podání 1krát za 2 týdny. Dávka je potom 75 mg nebo 150 mg v injekci s obsahem 1 ml. Z klinického hlediska je významné především to, že aliokumab snižuje koncentraci LDL-cholesterolu o 50–60 %, snižuje hladinu lipoproteinu a o 25–30 %, pozitivně ovlivňuje i další složky lipidového metabolismu a především má velmi pravděpodobně potenciál ke snížení kardiovaskulárního rizika. I když výsledky morbiditně-mortalitních studií jsou očekávány až v příštích letech, první analýzy vyznívají výrazně ve prospěch klinicky významného snižování KV-příhod. Aliokumab (Praluent®) je možno podávat v monoterapii (zejména u nemocných se statinovou intolerancí), zejména však bude podáván v kombinaci s dalšími hypolipidemiky (zejména statiny) u nemocných, u kterých se nedaří dosáhnout cílových hodnot.

Klíčová slova: aliokumab – familiární hypercholesterolemie – hypercholesterolemie – hypolipidemika – Praluent®

PCSK9 inhibition as the new hope for patients with familial hypercholesterolemia, statin intolerance and eventually for those at the highest cardiovascular risk? Focused on aliocumab, Praluent®

Summary

At the present time there are novel hypolipidemics registered globally (aliocumab was the first drug of this group in the world registered by an American drug agency FDA) and in Europe, which in many ways differ from the medicines administered until now. They are bringing another advancement in the treatment of disorders of lipid metabolism and in preventive cardiology. Aliocumab is a fully human monoclonal antibody to PCSK-9 enzyme (proprotein convertase subtilisin kexin-9). PCSK-9 enzyme plays an important role in the metabolism of LDL-cholesterol through affecting the breakdown and eventually the amount and activity of LDL-receptors. From the clinical point of view it is essential that drugs from this group are administered parenterally, as a subcutaneous injection. In the case of Praluent® the interval between administration is two weeks. The dose is then 75 or 150mg in a 1ml injection. From the clinical point of view it is particularly important that aliocumab decreases LDL-C concentrations by 50–60%, it decreases Lp(a) levels by 25–30%, and it also positively influences other components of lipid metabolism and, above all, is very likely to have a potential to decrease a cardiovascular risk. Although the results of morbidity and mortality studies are expected in the coming years, initial analyses strongly indicate a clinically significant reduction of CV events. Aliocumab, Praluent can be administered as monotherapy (mainly to statin-intolerant patients), however it will be primarily administered in combination with the other hypolipidemic drugs (in particular statins) where the effort to reach target values has not succeeded.

Key words: aliocumab – familial hypercholesterolemia – hypercholesterolemia – hypolipidemics – Praluent®

Úvod

Léčba hyperlipoproteinemií a dyslipidemií (HLP a DLP) je v současné době považována za racionální a obecně akceptovaný přístup v prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) podmíněných aterosklerózou. Navzdory obrovskému pokroku v terapii HLP, který je dokumentován například metaanalýzami statinových studií, ale i pozitivními výsledky studie IMPROVE IT, která potvrdila platnost LDL principu a redukcí KVO na základě „nestatinového“ snížení LDL-cholesterolu, stále existuje významný počet nemocných, u kterých se KVO projeví, a mnozí na něj umírají. Podíváme-li se na výsledky studie POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias – léčba HLP ileálním bypasseem) dokladující regresi aterosklerózy po léčbě LDL aferézou, nemůžeme přehlédnout, že našim zásadním terapeutickým opatřením v prevenci KVO musí být snaha o maximální snížení LDL-cholesterolu (LDL-C). A protože současná léčba (především statiny, vysokodávkovanými statiny a statiny v kombinaci s ezetimibem), jakoliv je velmi účinná, nevede u vysokého procenta nemocných s HLP k dosažení cílových hodnot, nelze se divit snaze o vývoj nových ještě účinnějších hypolipidemik. Toto úsilí o přípravu nových hypolipidemik vedlo k přípravě několika skupin léků, z nichž největší perspektivu lze předpokládat u skupiny PCSK9 inhibitorů. V Evropě i v USA jsou již lékovými agenturami registrovány alirokumab Praluent® společnosti Sanofi, a evolokumab Repatha® společnosti Amgen.

Toto sdělení je zaměřeno na alirokumab a přináší přehled výsledků a prvních zkušeností s tímto přípravkem.

Alirokumab – vývoj a mechanismus účinku

Alirokumab patří do skupiny léků, které blokují enzym PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9). Tento enzym je zodpovědný za degradaci LDL receptorů (LDL-R) v buňce. Jestliže se podaří PCSK9 zablokovat, LDL-R nejsou odbourány v lysosomu, mohou recirkulovat na povrch buňky, kde se zvyšuje jejich počet a zvyšuje se odbourávání LDL částic z plazmy. Následný pokles plazmatických koncentrací celkového i LDL-C je pak samozřejmě logickým důsledkem. Mechanismus účinku alirokumabu je znázorněn na [obr. 1](#) a [obr. 2](#). Alirokumab je plně humánní monoklonální protilátka (monoclonal antibody – MAB) proti PCSK9. Některými autory jsou právě proto léky této skupiny označovány jako protilátky, převažuje však pragmatičtější označení „inhibitory“.

Zajímavostí je i historie, jak byla skupina inhibitorů PCSK9 objevena. Pozoruhodná je rovněž rychlost, s jakou vývoj probíhal. V roce 2003 byla PCSK9 objevena, v roce 2005 byla prokázána vazba na LDL-R a začátek „klinického“ výzkumu a vývoje je spojen s průkazem nízkých koncentrací cholesterolu a především pak poklesem výskytu KVO u skupiny Američanů, kteří měli defekt v tomto enzymu (2006). Od tohoto nálezu se pak odvíjely snahy, jak PCSK9 ovlivnit léčebně. Z několika potenciálních cest postoupila nejdále, nyní již ke klinickému využití, inhibice PCSK9 monoklonálními protilátkami. Jen jako zajímavost uvedu, že první pacient byl MAB proti PCSK9 léčen v roce 2010. Samozřejmě,

že Praluent® byl od počátku vývoje experimentálně testován v rozsáhlém programu studií, který bude popsán níže.

Praluent® ve světle studií

S ohledem na to, že se naše centrum účastnilo celé řady studií, ve kterých byly a jsou ověřovány účinky alirokumabu, uvedu na počátek vlastní zkušenost. Inhibitory PCSK9 nebyly prvními hypolipidemickými léky, které se podávají parenterálně, nicméně musím uvést, že zkušenost s těmito léky byla až překvapivě dobrá (na tomto místě ponechávám trochu stranou subjektivní představu, že pacienti nebudou chtít „kvůli cholesterolu“ aplikovat injekce: opak byl pravdou a za použití aplikátoru jsou pacienti s autoaplikací více než spokojeni). Pacienti tolerují alirokumab (75 mg nebo 150 mg 1krát za 2 týdny, subkutánní injekce 1 ml v předplněné stříkačce/aplikátoru – [obr. 3](#)) velmi dobře, nežádoucí účinky prakticky nejsou. V bezpečnostní laboratoři, pokud jde o vynikající hypoli-

Obr. 1. Mechanismus účinku PCSK9



LDL particle – částice LDL LDL Receptor – receptor LDL-R – receptor LDL Recycling of LDL-R – recyklace LDL receptoru Endocytosis – endocytóza Clathrin-coated vesicle – vezikuly potažené klatrinem Endosome – endosom Lysosome – lysosom Endoplasmic reticulum – endoplazmatické retikulum Nucleus – jádro Hepatocyte – hepatocyt

Obr. 2. Mechanismus účinku PCSK9



LDL particle – částice LDL LDL Receptor – receptor LDL LDL-R – receptor LDL LDL-R/PCSK9 complex – komplex LDL-R/PCSK9 Endocytosis – endocytóza Clathrin-coated vesicle – vezikuly potažené klatrinem Lysosome – lysosom Endoplasmic reticulum – endoplazmatické retikulum Nucleus – jádro Hepatocyte – hepatocyt

pidemický účinek, musím slevit ze subjektivního pohledu a odkázat na oficiální publikovaná data, protože studie jsou zaslepené.

Alirokumab a jeho bezpečnost a účinnost byly a jsou ověřovány v rozsáhlém programu ODYSSEY. Praluent® byl nejdříve ověřován ve studiích na zvířatech, posléze na zdravých dobrovolnících a finálně samozřejmě u indikovaných nemocných.

Nechci čtenáře unavovat podrobným výčtem studií s jejich přesnými výsledky, proto jen pro přehled uvedu, že alirokumab byl ověřován ve studiích:

- u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH), studie ODYSSEY FH I, FH II a high FH
- u nemocných se statinovou intolerancí, ODYSSEY ALTERNATIVE
- v monoterapii, ODYSSEY MONO
- v kombinaci se statiny a ezetimibem, ODYSSEY OPTIONS I a II, ODYSSEY COMBO I a II
- v dlouhodobé studii, ODYSSEY LONG TERM

V každém případě jsou výsledky až neuvěřitelně konzistentní, samozřejmě, s jistou variabilitou odpovídající studované populaci, ale rozhodně jednoznačné. Koncentrace LDL-C se snižuje o 50 až > 60 %, hladina apoB

klesá o 40–50 %, koncentrace non-HDL-C se snižuje o zhruba 50 %. K pozitivním změnám dochází i u parametrů, které nejsou primárním cílem léčby alirokumabem, u HDL-C a triglyceridů.

Při hodnocení výsledků je třeba uvést jednu důležitou metodologickou poznámku. Při interpretaci výsledku je vždy třeba uvést, zda konečnou hodnotu porovnáváme s hodnotou vstupní, nebo se jedná o srovnání placebo vs aktivní léčba na konci studie (častým jevem je totiž vzestup hodnot po placebo, a tím pádem optickému zvýraznění výsledku).

Jiným pohledem na účinnost inhibitorů PCSK9 je zhodnocení procenta nemocných, kteří dosahují cílových hodnot LDL-C. Opět samozřejmě záleží na charakteristice sledované skupiny a také na tom, jakou cílovou hodnotu jsme stanovili na počátku studie. V každém případě ale léčba alirokumabem vedla k výraznému nárůstu nemocných, kteří cíle LDL-C dosáhli. Cílové hodnoty dosahovalo nejčastěji okolo 70 % nemocných (se širším rozmezím od 40 do 80 %).

Protože jsou, jak je uvedeno, výsledky studií velmi homogenní, dovoluji si pro ilustraci uvést výsledky několika studií (graf 1–3).

Graf 1 demonstruje velmi průkazný pokles LDL-C o více než 60 % ve studii ODYSSEY LONG TERM. Pokles LDL-C přitom není závislý na výchozí koncentraci LDL-C.

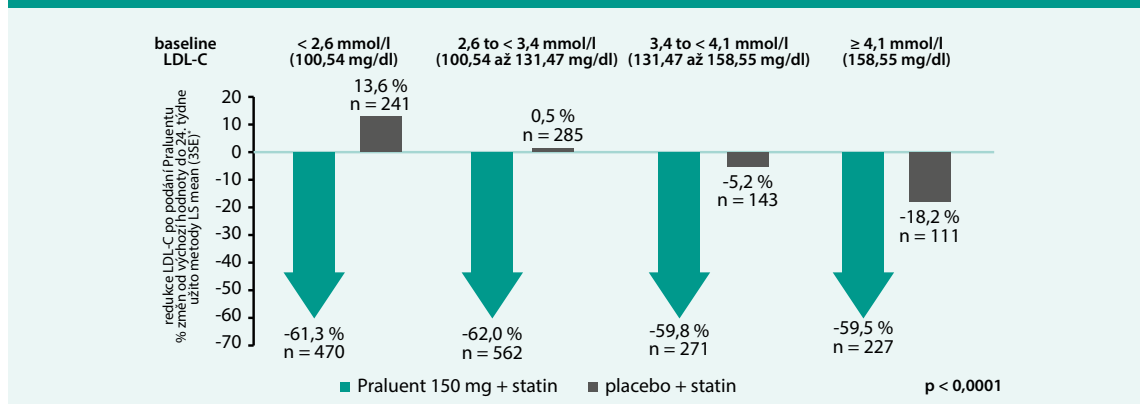
Graf 2 potom ukazuje, že účinek alirokumabu nastupuje velmi rychle, plný účinek je patrný již po několika týdnech léčby. Účinek je potom setrvalý a nedochází k jeho zmenšení v čase.

Graf 3 znázorňuje účinek alirokumabu na sekundární sledované lipidové parametry. Významný pokles non-HDL-C by bylo lze očekávat, podobně jako pokles koncentrace apolipoproteinu B. Poněkud překvapivým, ale o to pozitivnějším nálezem je snížení LP(a), který je, jak známo, samostatným rizikovým faktorem pro rozvoj KVO. Hladiny Lp(a) se dosud nedařilo žádným reálně používaným hypolipidemikem ovlivnit. Alirokumabem dosahovaný pokles Lp(a) ve většině studií zhruba o 30 % může mít z preventivně kardiologického

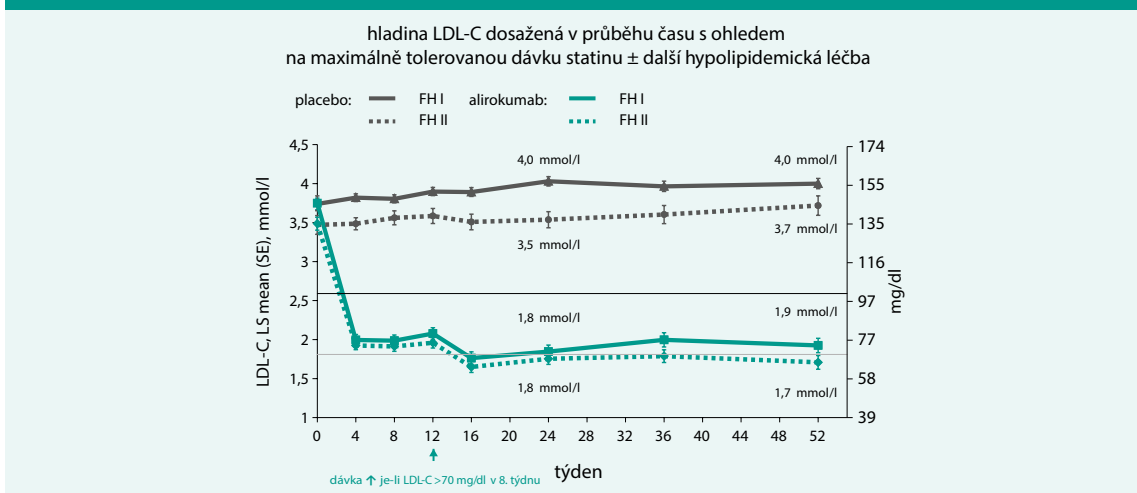
Obr. 3. Předplněné stříkačky, aplikátory pro autoinjekce pro PRALUENT® alirokumab



Graf 1. Pokles LDL-C nezávisí na výchozí koncentraci LDL-C: ODYSSEY LONG TERM



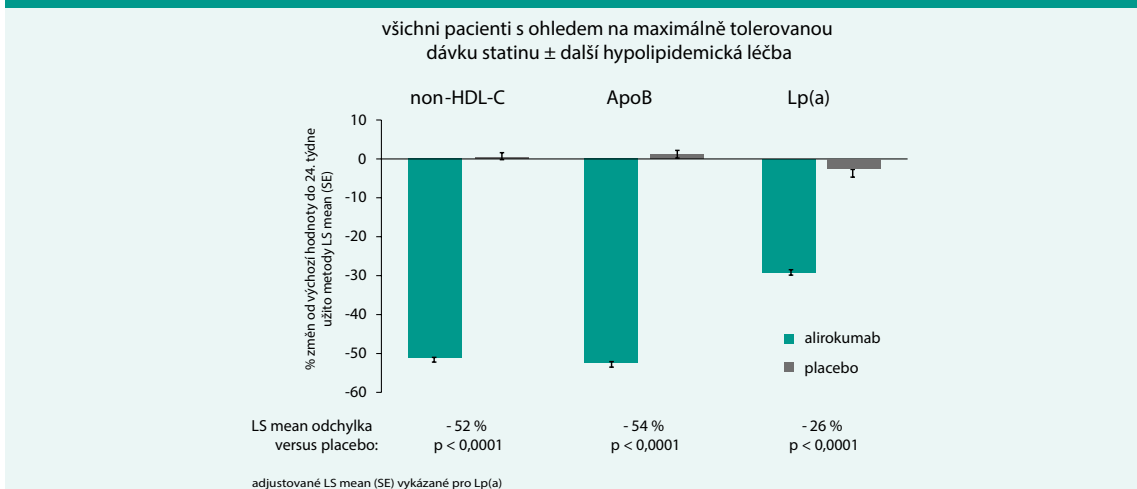
LS mean – metoda nejmenších čtverců (least squares mean)

Graf 2. Rychlé a setrvalé snížení LDL-C po alirokumabu: 52 týdnů

ITT-analýza – analýza podle původního léčebného záměru (intent-to-treat) LLT – hypolipidemická léčba (lipid-lowering therapy)

Graf 3. Pozitivní ovlivnění lipidových parametrů alirokumabem.

% změn od výchozí hodnoty do 24. týdne užito metody LS mean (SE)



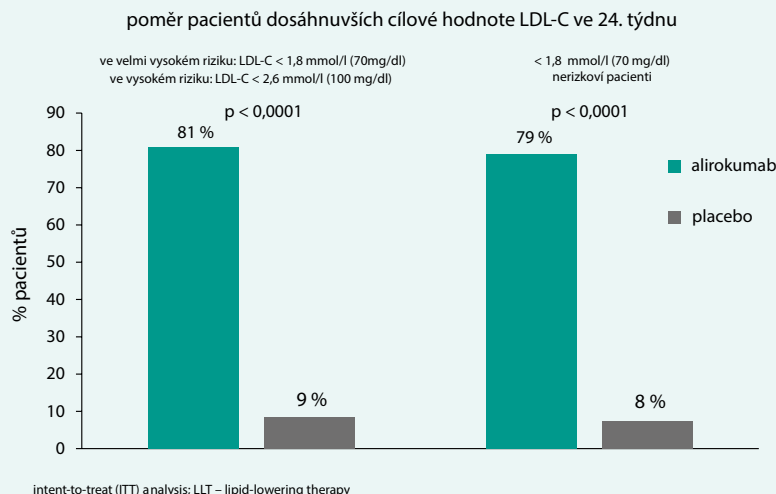
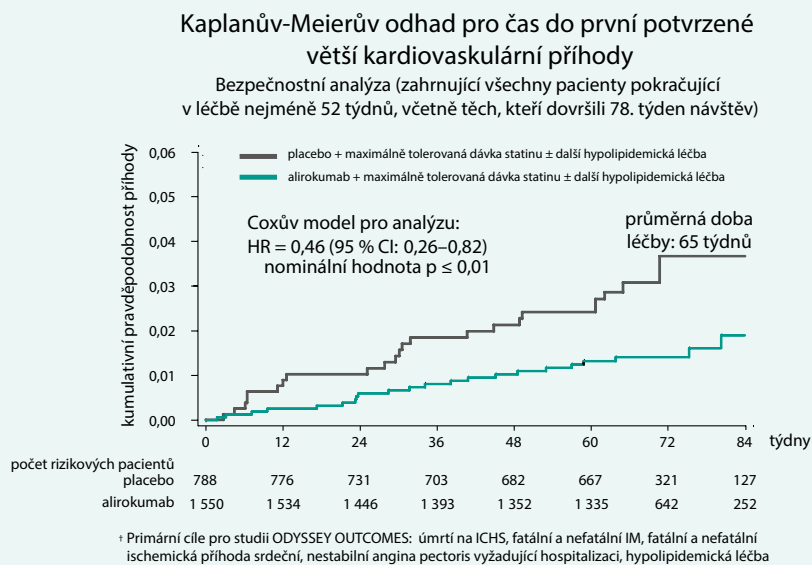
hlediska skutečně velký význam. Ten by mohl být ještě více vyjádřen třeba u nemocných s familiární hypercholesterolemií, u kterých bude Praluent® jistě často indikován. Právě u těchto nemocných se zvýšeným koncentracím Lp(a) připisuje mimořádný nárůst KV rizika. Bude proto mimořádně zajímavé sledovat klinický odraz snížení tohoto významného rizikového parametru.

Trochu odlišným pohledem na problematiku účinnosti hypolipidemik je dosahování cílových hodnot. I když sám jsem zastáncem principu „čím níže, tím lépe“, alespoň pro LDL-C, nemohu přehlédnout výsledky, které znázorňuje [graf 4](#). Převážná většina nemocných, kteří jsou léčeni alirokumabem přidaným k zavedené hypolipidemické léčbě dosahuje cílových hodnot LDL-C. Přitom je samozřejmě jasné, že do klinického sledování byli zařazeni vysoce rizikovní nemocní, kteří měli již

vstupně výrazně zvýšené hodnoty LDL-C a dosažení cílových hodnot bylo standardní léčbou téměř nemožné.

Výsledky studií s alirokumabem prokázaly skutečně mimořádně dobrou toleranci léčby nemocnými. Výskyt nežádoucích účinků je řídký, velmi podrobně byly v tomto směru sledovány skupiny nemocných, u kterých docházelo k velmi výraznému poklesu cholesterolu a ani u nich nebyly hlášeny žádné alarmující signály.

Všechny výše uvedené účinky na lipidový a lipoproteinový metabolismus stejně jako dobrá tolerance nemocnými a praktická absence nežádoucích účinků jsou samozřejmě pozitivní. Na druhé straně je nepopiratelným faktem, že hladiny lipidů ovlivňujeme proto, abychom zlepšili prognózu našich nemocných. Mortalita-morbiditní studie s inhibitory PCSK9 ještě probíhají. Výsledek studie ODYSSEY OUTCOMES s alirokumabem,

Graf 4. Většina nemocných, kterým je přidán alirokumab k zavedené hypolipidemické léčbě, dosáhne cílových hodnot LDL-C**Graf 5. Pokles kardiovaskulárních příhod (data z bezpečnostní analýzy)**

která ověří schopnost Praluentu® ovlivnit KV morbiditu a mortalitu, bude k dispozici až v letech 2017–2018. Musíme tedy počkat. Na druhé straně nelze přehlédnout pozitivní výsledek analýzy bezpečnostních dat při léčbě alirokumabem, který byl v letošním roce publikován v New England Journal of Medicine. Již roční léčba alirokumabem vedla nejen k pozitivním změnám v lipidovém profilu, ale především k poklesu KV rizika (KV příhod) o 54 %! Jakkoliv nelze tento výsledek přeceňovat, nejde opravdu o data z morbiditně-mortalitní studie, je třeba uvést, že výsledky podporují hypotézu, že léčba alirokumabem se ubírá, z hlediska prevence KVO, správným směrem (graf 5).

Závěr

V oblasti prevence KV onemocnění hraje léčba hyperlipoproteinemií zásadní roli. Nová skupina hypolipidemik, která právě vstupuje do klinického používání, tzv. inhibitory PCSK9, mají podle výsledků výzkumu i dosud provedených studií velkou budoucnost. V předloženém sdělení jsou shrnuty některé základní poznatky o alirokumabu, který byl jako Praluent® schválen ke klinickému užívání v EU, samozřejmě včetně České republiky. Zatím je možno uvést schválení alirokumabu Evropskou lékovou agenturou. Podle té je Praluent® schválen pro dospělé nemocné s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární i nefamiliární) nebo se smíšenou DLP jako přidání k dietě:

- v kombinaci se statiny nebo statiny a dalšími hypolipidemiky u nemocných, kteří nedosahují cíle LDL-C při maximální tolerované dávce statinu nebo
- v monoterapii či v kombinaci s další hypolipidemickou terapií u nemocných, kteří netolerují statiny nebo jsou u nich statiny kontraindikovány

Literatura

1. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014; 171 (3): 309–325.
2. Reiner Z, Catapano AL, De BG et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769–1818.
3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–1681.
4. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581–590.
5. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574.
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: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490.
7. 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.
8. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: Design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014; 8(6): 554–561.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397.
10. McKenney J, Swergold G, DiCioccio T et al. Dynamics between the monoclonal antibody sar236553/reg727, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) Levels (Funding: Regeneron/Sanofi) [abstract no. 298]. In: European Atherosclerosis Society Annual Congress 2013.
11. 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.
12. Regeneron Pharmaceuticals Inc, Sanofi-aventis. PRALUENT (alirocumab): US prescribing Information 2015. Dostupné z WWW: <<http://www.regeneron.com/Praluent/Praluent-fpi>>.
13. Rey J, Poitiers F, Paehler T et al. Randomized, partial blind study of the pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple subcutaneous doses of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, administered every 4 weeks alone or in combination with ezetimibe or fenofibrate in healthy subjects [abstract no. 1183–131]. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12 Supplement): A1375.
14. 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.
15. Cannon CP, Cariou 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.
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.
17. Bays H, Gaudet D, Weiss R et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8): 3140–3148.
18. Bays H, Farnier M, Gaudet D et al. Efficacy and safety of combining alirocumab with atorvastatin or rosuvastatin versus statin intensification or adding ezetimibe in high cardiovascular risk patients: ODYSSEY OPTIONS I and II [abstract]. *Circulation* 2015; 130(23): 2118–2119.
19. Roth E, Rader DJ, Moriarty P. Phase 3 randomized trial evaluating alirocumab every four weeks dosing as add-on to statin or as monotherapy: ODYSSEY CHOICE I [abstract no. 0254]. In: 17th International Symposium on Atherosclerosis. 2015.
20. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(25): 2344–2353.
21. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012; 367(20): 1891–1900.
22. Teramoto T, Kobayashi M, Uno K et al. Efficacy and safety of alirocumab in Japanese patients with hypercholesterolemia on stable statin therapy: first data with the 75 mg every two weeks dose [abstract no. 13651]. In: 87th Annual Scientific Sessions of the American Heart Association 2014.
23. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014; 176(1): 55–61.
24. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. ODYSSEY ALTERNATIVE: efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, alirocumab, versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin re-challenge arm. *Circulation* 2014; 130(23): 2108–2109.
25. Strokes E, Guyton J, Farnier M. Alirocumab in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study [abstract no. 0269]. In: 17th International Symposium on Atherosclerosis 2015.
26. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: results of ODYSSEY FH I and FH II studies [abstract no. 2125]. In: European Society of Cardiology 2015.
27. 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.
28. Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9836): 29–36.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

✉ richard.ceska@vfn.cz

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK
a VFN, Praha
www.vfn.cz

Doručeno do redakce 18. 10. 2015

Přijato po recenzi 25. 11. 2015