

Inhibitory PCSK9 a postavenie evolokumabu v liečbe pacientov s hyperlipoproteinémiou

PCSK9 inhibitors and the role of evolocumab in the therapy for patients with hyperlipoproteinemia

Andrej Dukát¹, Milan Kriška², P. Sabaka³, P. Gavorník⁴, M. Kužma¹, Juraj Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

³Klinika infektológie a geografickej medicíny LF UK, SZU a UNB, Nemocnica akad. L. Dérera, Bratislava

⁴Angiologická sekcia SLK, Bratislava

✉ prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP, FESC, FACP, FEFIM | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Kľúčové slová

aterotrombóza
dyslipidémie
LDL-cholesterol
PCSK9-inhibitory
liečba

Key words

atherothrombosis
dyslipidemias
LDL-cholesterol
PCSK9 inhibitors
therapy

Doručené do redakcie/

Received 13. 12. 2017

Prijaté po recenzii/

Accepted 25. 1. 2018

Abstrakt

Vzťah medzi hladinami LDL-cholesterolu a rizikom závažných kardiovaskulárnych príhod je dnes v medicíne dôkazov už celkom jasne preukázaný. Podobne je tomu aj v určení miesta statínov v liečbe, ako liečiv prvej voľby u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Napriek významným prínosom liečby dyslipidemií v sekundárnej prevencii, ktoré priniesla liečba statínmi, táto liečba má ale stále svoje limitácie. Limitácie hypolipidemickej liečby predstavujú v súčasnosti dva dôležité okruhy problémov: jedným je samotný pacient a druhý predstavuje samotná liečba. Z týchto dôvodov sa stále hľadajú ďalšie možnosti na významnejšie ovplyvnenie hladiny LDL-cholesterolu. V súčasnosti má svoje významné miesto biologická liečba s inhibítormi PCSK9.

Abstract

Relationship between LDL-cholesterol levels and cardiovascular risk is clear nowadays in the evidence-based medicine. Similarly also in the place of statins as the first line therapy among high cardiovascular risk patients. Despite significant improvements in the dyslipidemia therapy for the secondary prevention with statins, this mode of therapy has still certain limitations. Limitations of hypolipidemic treatment have at present two sorts of problems: first is patient and second is the therapy. Therefore new possibilities for significant influence on LDL-cholesterol levels are in research. Nowadays the important place represents the biologic treatment with PCSK-9 inhibitors.

Úvod

Základnom hypolipidemickej liečby v súčasnosti sú statíny, ktoré majú jednoznačne najviac údajov v medicíne dôkazov [1]. Liečba statínmi významne ovplyvnila morbiditu i mortalitu u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom [2]. Avšak aj pri liečbe statínom (dokonca aj pri jej intenzifikovanej forme) stále ostáva u pacientov neuspokojivo vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko [3]. To znamená, že až celé tri štvrtiny pacientov, hoci sú liečení statínom, v nasledujúcich piatich

rokoch predsa len dostane, alebo zomrie na následok závažnej kardiovaskulárnej príhody [4]. U vysoko rizikového pacienta napriek liečbe ďalej progreduje proces aterotrombózy s jej závažnými následkami. Napriek ich možnostiam, ktoré priniesli v liečbe dyslipidemií statíny, táto liečba má stále svoje limitácie. Limitácie tejto liečby predstavujú dva okruhy problémov: pacient samotný (napr. intolerancia statínov) a samotná liečba (napr. nedosiahnutie požadovaných cieľových hodnôt LDL-cholesterolu/LDL-C) [5,6,7]. Z tohto dôvodu sa ne-

ustále hľadajú ďalšie nové možnosti na ovplyvnenie hladiny LDL-C, či už v monoterapii, alebo v kombinovanej hypolipidemickej liečbe so statínom [5]. Významným progresom v hypolipidemickej liečbe pre najrizikovejšiu skupinu pacientov kardiakov predstavuje zavedenie biologickej liečby do klinickej praxe [8].

Inhibítory PCSK 9

Inhibítory PCSK9 (proproteín-konvertázy subtilizín/kexín typ 9), proteínu, ktorý zodpovedá za degradáciu receptorov pre LDL-partikuly na povrchu v pečeni (hepatocyty), predstavujú dnes efektívnu možnosť zníženia hladín LDL-C. Bielikovina proproteín konvertáza subtilizín kexín 9 (PCSK9) bola identifikovaná ako celkovo deviata z celej skupiny serínových proteáz. Ich prehľad je uvedený v tab. 1. Reguluje expresiu (intra aj extracelulárnu) receptoru pre LDL-C hlavne hepatocyty a enterocyty. PCSK9 tvorí komplex s LDL-receptorom a následne dochádza ku jeho internalizácii v endozóme. Tento komplex sa dostáva do lyzozómu, v ktorom sa potom degraduje. Keďže nedochádza ku recyklovaniu receptora na membráne, počet LDL-receptorov na membráne sa znižuje. Tu je teda miesto pre pôsobenie novej možnosti liečby, ktorá vedie ku zníženiu hladín LDL-C. Dnes vieme, že kľúčové faktory pre metabolizmus cholesterolu sú: LDL-receptory, HMGCoA reduk-táza, apolipoproteín E, ABC G8, sortilín 1 a uvedená PCSK9. Veľké pokroky boli dosiahnuté na poli genetiky, ktorých niektoré výsledky sú uvedené v tab. 2.

Cieľovými skupinami pre liečbu by sa mohli stať zatiaľ najzávažnejší pacienti (napr. s familiárnou hypercholesterolémiou) [10]. Spoločnými vlastnosťami biologickej liečby tohto typu sú parenterálna aplikácia (zlepšuje adherenciu aj podaniami 2krát mesačne, či 1krát mesačne – vysoká účinnosť (pokles LDL-C, apoB a LP(a), aj zníženie

koncentrácie intrahepatálneho tuku. Liečba statínom upreguluje hladiny proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9. V klinickej farmakoterapii boli vyvinuté humánne monoklonálne protilátky proti PCSK9, k dispozícii sú humánne monoklonálne protilátky ako evolokumab, či alirokumab. Obe humánne monoklonálne protilátky preukázali svoju účinnosť a bezpečnosť vo viacerých klinických štúdiách [11]. Máme aj definitívne výsledky z hľadiska sledovania tzv. tvrdých (mortalitných) kritérií, napr. štúdia FOURIER [12]. Potvrdil sa teda prínos liečby z hľadiska ovplyvnenia progresie procesu aterosklerózy a výskytu závažných kardiovaskulárnych príhod s evolokumabom. Uvedená biologická liečba teda dokáže znížiť stále veľmi vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. Významnými výsledkami zo štúdií, ktoré sledovali prvé dve liečivá inhibítory PCSK9 evolokumabu, boli štúdie OSLER 1 a 2 a alirokumabu ODYSSEY LONG TERM. Prvý program sledoval celkovo 4 465, druhý celkovo 2 341 vysokorizikových pacientov. Oba dokázali účinnosť a bezpečnosť tejto liečby. V prvom programe v prešpecifikovanom sledovaní skupiny počas 11,1 mesiacov sa vplyv liečby evolokumabom prejavil vo významnom ovplyvnení závažných kardiovaskulárnych príhod HR: 0,47(95 %CI 0,29–0,78; p = 0,003). V druhom programe s alirokumabom počas 78 týždňov analýza ukázala HR: 0,52 (95 %CI 0,31–0,90; p = 0,02). Obe liečby dokázali významné zníženie hladiny LDL-C o 50–60 % a rizikového lipoproteínu Lp(a) o 25–30 % [13,14]. Veľmi významným odkazom je, že uvedená liečba je účinná a bezpečná aj v skupine 1 779 starších pacientov (65 až 75-ročných) liečených evolokumabom [15].

Kým liečba statínmi, zvlášť vo vysokých dávkach, zvyšuje riziko vzniku nového diabetes mellitus [16], liečba inhibítormi PCSK9 toto riziko neprináša a ani nezhoršuje celkový metabolický (glykemický) profil u pacienta

Tab. 1 | Proproteín konvertázové:proteolytické enzýmy, ktoré konvertujú prekursorov bielkovín ako peptidové prohormóny na peptidové hormóny

	hlavné biochemické úlohy	medicínska dôležitosť
PCSK1	spracovanie proinzulínu typu I	regulácia biosyntézy inzulínu
PCSK2	spracovanie viacerých prohormónov	vývoj tumorov a infarkt myokardu
PCSK3	spracovanie prekursorov bunkových proteínov	progresia tumorov a infekcia patogénmi
PCSK4	spracovanie hormónov a ďalších proteínových prekursorov	reprodukcia a transkripcia
PCSK5	posttranslačné endoproteolytické spracovania	rozvoj tehotenstva a vývoj tkanív
PCSK6	štiepenie nodálnych proteínov	progresia tumorov a regulačných osí
PCSK7	spracovanie prealbumínov	regulácia transkripcie
PCSK8	spracovanie transkripčných faktorov	regulácia transkripcie
PCSK9	degradácia LDL-receptorov	regulácia plazmatického cholesterolu

Tab. 2 | Nové dôkazy z oblasti genetiky

PCSK9 gény hrajú kľúčovú úlohu v regulácii LDL-receptorov, potláčajú expresiu receptorov, a tým aj zvýšené hladiny LDL-C mutácie, ktoré vedú ku zvýšenej expresii PCSK9, zvyšujú hladiny LDL-C na hodnoty, aké sú prítomné u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou, naopak mutácie PCSK9 génov zvyšujú expresiu receptorov, vedú ku zníženiu hladín LDL-C (znižujú hladiny LDL-C až o 28 %) u týchto pacientov je potom riziko ICHS nižšie až o 80 % – na porovnanie rovnaký 28% pokles LDL-C v statínových štúdiách znižoval riziko ICHS iba o 25–35 % keďže mutácie PCSK9 sú prítomné už od narodenia, ich vplyv na proces aterotrombózy sa teda podstatne líši od efektu statínovej liečby, ktorá trvá obvykle počas 5–6 rokov trvania randomizovanej klinickej štúdie

[17]. Keďže v súčasnosti žijeme v období hľadania stále nových biomarkerov v medicíne, ukazuje sa užitočnosť nového markera pre stanovenie aj metabolického rizika pre pacienta, ktorým sa stáva určenie pomeru apoB/PCSK9 [18].

Posledné obdobie sme teda svedkami využívania liečebných prístupov, ktoré využívajú tzv. biologické princípy liečby. Používanie monoklonálnych protilátok už prinieslo viaceré pozitívne výsledky v odboroch ako sú reumatológia, gastroenterológia, hematológia, či dermatológia a priniesli tiež zásadné zmeny prognózy pacientov. Tieto princípy liečby sa v súčasnosti teda dostali aj do liečby dyslipidemií.

Farmakokinetika

Evolokumab (Repatha) patrí do farmakoterapeutickej skupiny ATC:C10AX13. Po jednorazovom subkutánnom podaní lieku v dávke 140, alebo 420 mg u zdravých dobrovoľníkov došlo ku dosiahnutiu maximálnych koncentrácií v sére počas 3–4 dní. Pri podaní 3 subkutánnych dávok 140 mg boli dávky biologicky rovnocenné s jednorazovou dávkou 420 mg. Absolútna biologická dostupnosť po podaní subkutánnych dávok bola 72 %, má však iba obmedzenú distribúciu v tkanivách. Keďže je tvorený predovšetkým aminokyselinami, nepredpokladá sa vylučovanie cez metabolické mechanizmy pečene, ale podľa ciest klirensu imunoglobulínu, čo vedie ku degradácii na malé peptidy a aminokyseliny. Odhadovaný polčas je 11–17 dní. V sérových koncentráciách počas obdobia 124 týždňov sa nepozorovali zmeny závislé na čase. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Podobne nie je potrebné upravovať dávky s ohľadom na vek, rasu, alebo pohlavie.

Farmakodynamika

V klinických štúdiách sa potvrdilo zníženie neviazaného PCSK9, LDL-C, celkového cholesterolu, apoproteínu B, non-HDL cholesterolu, pomeru celkový cholesterol ku HDL-C, VLDL (very low-density lipoprotein/veľmi nízko-denzitný lipoproteín), triacylglycerolov a lipoproteínu (a) v skupine pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a so zmiešanou dyslipoproteinémiou. Zároveň došlo ku miernemu zvýšeniu hladín HDL-C a apoproteínu A1. Po jednorazovom podaní evolokumabu v dávke 140 mg, alebo 420 mg došlo ku maximálnemu potlačeniu cirkulujúceho neviazaného PCSK9 do 4 hodín a následnému zníženiu LDL-C do 14 a 21 dní. Zmeny v neviazanom PCSK9 a lipoproteínov séra boli po prerušení liečby evolokumabom reverzibilné. Počas wash-out obdobia sa nepozoroval vzostup neviazaného PCSK9 a LDL-C nad východiskové hodnoty. Po použití dávok 140 mg každé 2 týždne, alebo 420 mg raz mesačne boli z hľadiska priemerného zníženia hladín LDL-C porovnateľné, čo predstavovalo 72–57 % poklesu v porovnaní s placebom. Pritom účinok na zníženie hladín LDL-C bol dlhotrvajúci (až 112 týždňov).

Spôsob použitia

Liečivá majú subkutánny spôsob použitia. Subkutánna injekcia sa podáva do oblasti brucha, stehna, alebo ramena, pričom je vhodné miesto vpichu meniť. Vpich by sa nemal podať do oblastí, v ktorých je koža citlivá, s podliatinami, začervenalá, alebo stvrdnutá. Podanie injekcie ale nesmie byť intravenózne, alebo intramuskulárne. Každá naplnená injekcia je určená iba na jednorazové použitie. Injekciu si zvyčajne podáva buď pacient samotný, alebo osoba vyškolená na podanie lieku. Indikáciami pre liečbu sú homozygotná familiárna hypercholesterolémia a hypercholesterolémia a zmiešaná dyslipidémia ako adjuvantná liečba ku diéte a samotná, alebo v kombinácii so statínom u pacientov, ktorí nedosahujú požadované cieľové hodnoty LDL-C pri maximálnych dávkach statínov, alebo pri intolerancii, alebo kontraindikácii liečby statínmi. Pred začatím liečby je potrebné vylúčiť sekundárne príčiny hyperlipidémie, alebo zmiešanej dyslipidémie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 140 mg každé 2 týždne, alebo 420 mg 1krát mesačne, pričom obe dávky sú klinicky rovnocenné.

Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie v mieste vpichu môžu byť erytém, bolesť a modrina v mieste vpichu. Z ostatných celkových reakcií sú to infekcie horných dýchacích ciest, artralgie a nauzea, avšak ich výskyt je málo častý a nepresahuje 5 %.

Liekové interakcie

V klinických štúdiách sa hodnotila interakcia so statínmi. Zistilo sa, že nie je potrebná úprava dávky statínov pri liečbe inhibítormi PCSK9.

Kontraindikácie

Kontraindikáciami sú precitlivosť na liečivo, alebo na ktorúkoľvek z jej pomocných látok. Liečba počas gravidity sa neodporúča, podobne ani počas laktácie, nakoľko nie je známe, či sa liečivá vylučujú do materského mlieka u ľudí. Nemáme zatiaľ dostatok vedomostí u pediatrických pacientov, naopak ukázalo sa, že liečba u starších pacientov je bezpečná. Opatrnosť pri používaní sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a pečene.

Klinické skúsenosti

V rámci klinických skúšaní s evolokumabom prebehlo viacero štúdií, ktoré dokázali prednosť pred štandardnou liečbou s ezetimibom. V štúdií LAPLACE-2 sa sledovala účinnosť liečby u 1 896 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou, alebo so zmiešanou dyslipidémiou počas 12 týždňov, porovnávala sa liečba evolokumabom oproti štandardnej liečbe statínmi aj s ezetimibom. Liečba preukázala významnejšie zníženie hladín oproti doterajším používaným hypolipidémikám z hľa-

diska ovplyvnenia celkového cholesterolu, apoproteínu B, VLDL, triacylglycerolov a lipoproteínu (a). V štúdiu RUTHERFORD-2 sa sledovala účinnosť liečby u 329 pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou v porovnaní so štandardnou hypolipidemickou liečbou počas 12 týždňov. Aj v tejto skupine pacientov sa preukázala významne lepšia účinnosť pri porovnaní s doterajšími spôsobmi liečby, pričom obe dokázali aj jej bezpečnosť. Štúdia GAUSS-2 bola sledovanou skupinou 307 pacientov, ktorí netolerovali liečbu statínom a u ktorých sa potvrdila výhoda liečby evolokumabom v porovnaní s ezetimibom. Štúdia MENDEL-2 sledovala 614 pacientov 12 týždňov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou, u ktorých sa superiorita liečby oproti liečbe s placebom, alebo s ezetimibom potvrdila štatisticky významne ($p < 0,001$). Štúdia DESCARTES sledovala 901 pacientov s hyperlipidémiami po dobu 52 týždňov, ktorá porovnávala aj vplyv všetkých doterajších štandardných spôsobov liečby – diéty, statínu i v kombinácii statín a ezetimib. Liečba evolokumabom preukázala superioritu a liečebné účinky sa udržali počas obdobia celého jedného roka. V štúdiách OSLER a OSLER-2 sa preukázala bezpečnosť a účinnosť liečby s evolokumabom v dlhšom trvajúcom období 1 rok a 4 roky aj na veľkých počtoch sledovaných pacientov (1 324 a 2 928). Zároveň sa dokázalo, že po prerušení liečby nedochádza ku tzv. rebound fenoménu. Aj v štúdiu TAUSIG (sledované obdobie predstavovalo 5 rokov) sa dokázala bezpečnosť a účinnosť tejto liečby u 198 pacientov so závažnou familiárnou hypercholesterolémiou a homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Významným získaným poznatkom bolo aj to, že sa potvrdila bezpečnosť liečby aj pri pretrvávaní veľmi nízkych hladín LDL-C ($< 0,65$ mmol/l – teda < 25 mg/dl). Dlhodobý liečebný účinok bol dokázaný u skupiny pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, ktorí nie sú liečení aferézou (zníženie hladín o 20–30 %) a u liečených aferézou (15–25 %). V štúdiu TESLA sa sledovalo 49 pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 12–65 rokov po dobu 12 týždňov na liečbe s 420 mg evolokumabu subkutánne raz mesačne ako adjuvantná liečba k inej liečbe, ktorá znižuje hladinu lipidov v sére (statíny, sekvestranty žlčových kyselín). Aj v tomto klinickom sledovaní sa preukázal benefit aj v skupine pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Napokon už bola ukončená aj štúdia FOURIER, ktorá sledovala aj tzv. tvrdé (mortalitné) kritériá. Potvrdila účinnosť, dlhodobú bezpečnosť liečby evolokumabom a aj ovplyvnenie kardiovaskulárnej mortality [11].

Kategorizácia

Vzhľadom na ekonomickú náročnosť tejto liečby sú v našich podmienkach dané indikačné obmedzenia: jednak pre preskripciu pre internistu, kardiológa, diabetológa a endokrinológa, jednak pre hraďenú liečbu pacientov. Ide o pacientov po zlyhaní hypolipidemickej liečby v maximálnych tolerovaných dávkach v trvaní mini-

málne 7 mesiacov (6 mesiacov liečby statínom a 1 mesiac s ezetimibom), alebo v trvaní minimálne 1 mesiac s ezetimibom u pacientov s dokumentovanou intoleranciou, alebo kontraindikáciou na liečbu statínmi. Týka sa 4 skupín pacientov. S nefamiliárnou hypercholesterolémiou, alebo zmiešanou dyslipidémiou s vysokým kardiovaskulárnym rizikom s dokázaným kardiovaskulárnym ochorením, pokiaľ pretrváva hladina LDL-C > 4 mmol/l. Ďalej s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, pokiaľ pretrváva hladina LDL-C $> 3,5$ mmol/l. Potom u familiárnej hypercholesterolémie s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a dokumentovaným kardiovaskulárnym ochorením, pokiaľ pretrváva hladina LDL-C $> 3,5$ mmol/l. Napokon u familiárnej hypercholesterolémie bez prítomného kardiovaskulárneho ochorenia, pokiaľ pretrváva hladina LDL-C > 5 mmol/l. Všeobecnou podmienkou je dodržiavanie nefarmakologického prístupu liečby. Liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie.

Záver

Stratégia znižovania hladín LDL-C statínmi jednoznačne preukázala v medicíne dôkazov významné zníženie rizika aterotrombotických príhod. Zlepšenie prognózy pacientov ďalšou modifikáciou metabolizmu lipoproteínov nad rámec liečby monoterapiou statínom bolo dokázané iba nedávno. Akokoľvek však novou paradigmou hypolipidemickej liečby v súčasnosti sa stáva vysokointenzifikovaná liečba znižovania cholesterolu oproti vysokointenzifikovanej liečbe statínmi. Základom v liečbe globálnej kardiovaskulárnej krízy je kardiovaskulárna (a onkologická) prevencia [20]. Preventívne opatrenia sa musia začať v oveľa skoršom veku. Farmakologická liečba má význam vždy iba pri korektnom zhodnotení rizika/benefitu. Dnes vďaka viacerým pokrokom v tejto oblasti poznáme už aj niekoľko regulačných génov. Je však úplne jasné, že včasná intervencia na zníženie epidémie hyperlipoproteínemíí môže podstatne znížiť riziko výskytu závažných kardiovaskulárných príhod. Pri pohľade do budúcnosti je zrejmé, že kardiovaskulárne ochorenia s najvyššou mortalitou budú aj naďalej dominovať. V súčasnosti sa identifikovali aj nové biomarkery, ktoré pomáhajú v lepšej predikcii kardiovaskulárneho rizika. Regresia aterosklerózy pomocou významného zníženia LDL-C je dnes už dokázaná (napr. IVUS štúdiami). Významnú úlohu však bude predstavovať participácia osôb s vysokým kardiovaskulárnym rizikom na uvedených nových liečebných prístupoch (pre parenterálny spôsob aplikácie liečby, či pre cenu novej liečby).

Literatúra

1. Yusuf S (ed) et al. Evidence based Cardiology. 3rd ed. BMJ Book 2003. ISBN: 978–1405159258.
2. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. ACCE 2017 Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists And American

College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1–87. Dostupné z WWW: <<https://www.aace.com/files/lipid-guidelines.pdf>>.

3. Koenig W. Treating residual cardiovascular risk: will lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibition live up to its promise? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(17): 1642–1644. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.025>>.

4. Dukát A. Reziiduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol Letters* 2008; 17(6): 229–233.

5. Mokáň M, Mokáň M, Galajda P. Problémy manažmentu pacienta s diabetom mellitom a viacerými závažnými komorbiditami. *Int Med* 2014; 14(4): 165–169.

6. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin associated Muscle Symptoms: Impact on Statin Therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): 1012–1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>>.

7. Murín J, Wawruch M, Mikla F et al. Ako zistiť, že diabetik 2. typu je aj kardiovaskulárne chorý? *Diab Obezit* 2017; 17(34): 11–15.

8. Vrablík M, Češka R. Novinky v oblasti hypolipidemické liečby. *Vnitř Lék* 2014; 60(11): 949–957.

9. Vrablík M. Monoklonální protilátky proti PCSK9 v léčbě dyslipidemií. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16(6): 485–488.

10. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013; 228(1): 18–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.044>>.

11. Češka R. Studie FOURIER: Přinesla málo, nebo moc? Nebo jen ne-naplnila přehnaná očekávání? *Forum Diab* 2017; 6(3): 109–114.

12. Raal D. What do the OSLER and ODYSSEY data really show? Expert analysis. ACC 2015 Meeting Report. San Diego 15 March 2015.

13. Koren M, Rosenson R, Khan B et al. LDL cholesterol reduction in elderly patients with the PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG145): a pooled analysis of 1779 patients in phase 2,3 and open label extension studies. ACC 2015 Scientific Sessions, San Diego 14–16 March 2015. Abstract 1107–101.

14. Holman RR, Koren MJ, Roth E et al. Evaluation of the Glycemic Effects and Efficacy and Safety of Evolocumab (AMG 145) in Subjects With or Without Dysglycemia or Metabolic Syndrome. 285-OR. 75th American Diabetes Association scientific session. Boston. June 2015.

15. Cariou B, Si-Tayeb K, Le May C. Role of PCSK9 beyond liver involvement. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(3): 155–161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000180>>.

16. Sattar N, Ginsberg H, Ray K et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis Suppl* 2014; 15(1): 1–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001>>.

17. Fábryová L. Farmakologický manažment diabetickej dyslipidémie. *Forum Diabetol* 2017; 6(3): 155–163.

18. Wassef H, Bissonnette S, Saint-Pierre N et al. The apoB-to-PCSK9 ratio: A new index for metabolic risk in humans. *J Clin Lipidol* 2015; 9(5): 664–675. Dostupné z WWW: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287415002949>. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.06.012>>.

19. Lanzieri M. Global Cardiovascular Crisis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): 2300–2301. Dostupné z DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.027>.

20. Dukát A, Kriška M. Nový prístup v liečbe hyperlipoproteinémií pomocou monoklonálnych protilátok proti proproteínkonvertáze subtilyzín kexin 9 (PCSK9). *Int Med* 2015; 15(10): 441–443.