

PCSK9-inhibitory (přechodně) v široké praxi ambulantních specialistů: krátká pozitivní zkušenost

PCSK9 inhibitors (temporarily) in the broad practice of outpatient specialists: short but positive experience

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. | michal.vrablik@lf1.cuni.cz | www.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 7. 2. 2024

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 12. 4. 2024

Abstrakt

Monoklonální protilátky proti proprotein konvertáze subtilizin-kexin 9 představují velmi účinná hypolipidemika s ověřeným příznivým vlivem na prognózu nemocných. Jedná se o velmi dobře tolerovaná a bezpečná léčiva. Od 1. ledna 2024 dochází ke změně v systému jejich preskripce, která je nově umožněna řadě specialistů a v systému delegované preskripce i lékařům primární péče. Přestože šlo jistě o krok správným směrem, neboť dosavadní praxe umožňující preskripci pouze vyjmenovaným centřům představovala zbytečnou bariéru v dostupnosti těchto léčiv, bylo rozhodnutí SUKL zrušeno Ministerstvem zdravotnictví. Lze ale předpokládat, že se v budoucnu rozšíření preskripce uskuteční, a proto přinášíme komentář k nejdůležitějším otázkám, s nimiž jsme se v průběhu 5 let od zavedení PCSK9-inhibitorů do klinické praxe v Česku setkávali.

Klíčová slova: alirokumab – evolokumab – PCSK9-inhibitory – podmínky úhrady

Abstract

Monoclonal antibodies against proprotein convertase subtilisin-kexin 9 are very effective hypolipidemics with a proven positive effect on the prognosis of patients. These are very well tolerated and safe medicines. As of January 1, 2024, there is a change in their prescription system, which is now available to a number of specialists and in the delegated prescription system to primary care physicians as well. This is a step in the right direction, as the previous practice of allowing prescription only to the listed centers represented an unnecessary barrier to the availability of these drugs. However, reimbursement restrictions continue to apply in terms of the definition of patient populations for whom PCSK9 inhibition brings the greatest benefit. Despite the clarification of the terms of reimbursement in their latest version, it is not easy to find your way around the individual aspects, which is why we present a commentary on the most important questions that we have encountered in the course of five years since the introduction of PCSK9 inhibitors into clinical practice in the Czech Republic.

Key words: alirocumab – evolocumab – PCSK9 inhibitors – reimbursement conditions

Úvod

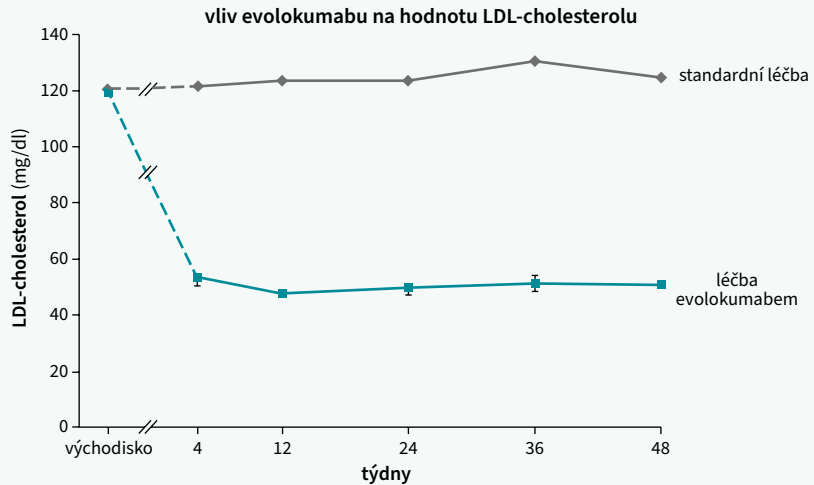
Od roku 2018 máme v Česku k dispozici monoklonální protilátky inhibující biologickou aktivitu proprotein konvertázy subtilizin kexin 9 (PSCK9), které byly až do 1. ledna 2024 předepisovány v systému specializovaných center. Do konce března 2024 se otevřela možnost využití této moderní hypolipidemické léčby širokému spektru specialistů a prostřednictvím delegované preskripce i dalším odborníkům včetně lékařů primární péče. Tento krok byl přivítán odborníky, protože centra představují významnou bariéru dostupnosti

a jejich existence není zdůvodnitelná odbornými medicínskými důvody. Detailně definované skupiny pacientů, jimž je léčba hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, představují takové počty nemocných, že je obtížně představitelné zajistit péči v systému necelých 30 center pro celou republiku. Tomu odpovídá i relativně malý počet léčených osob – v Česku bylo PCSK9-inhibitory (PCSK9i) na sklonku roku 2023 léčeno necelých 3 500 pacientů. Přestože se rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví situace od 1. dubna 2024 vrací do původního stavu, věříme, že lze

předpokládat v budoucnu rozšíření preskripce PCSK9-inhibitorů tak, jak jsme si prakticky vyzkoušeli. V následujícím textu se zamyslíme nad vybranými podstatnými aspekty použití těchto léčiv a upozorníme na nejčastější úskalí i z ad-

ministrativního hlediska hlediska na základě zkušeností z krátkého období uvolnění preskripce do praxí ambulantních specialistů.

Graf. 1 | Evolokumab a jeho vliv na hladiny lipoproteinů. Upraveno podle [3]



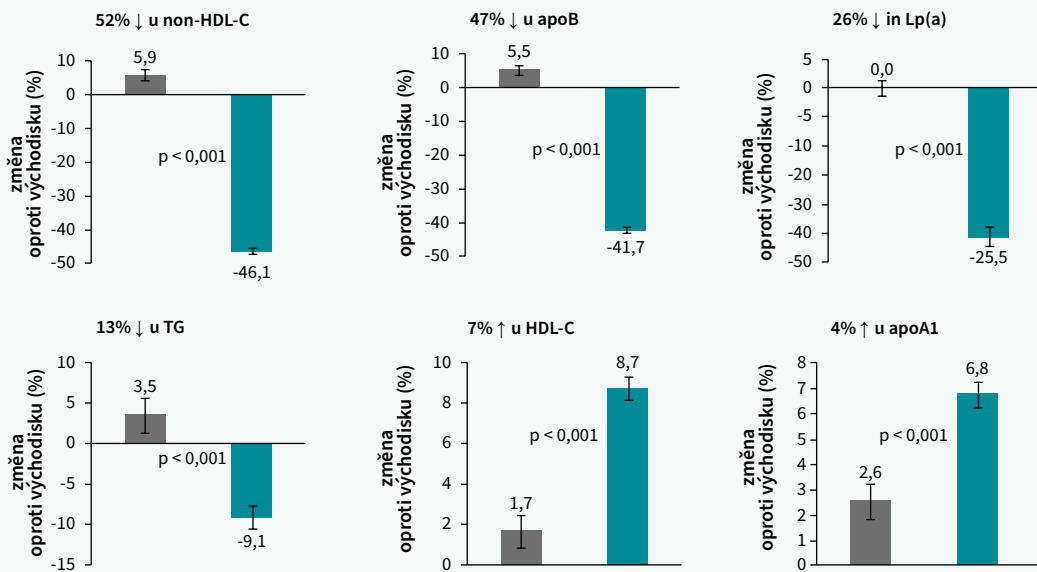
počet pacientů v riziku

standardní léčba	1 489	394	1 388	1 376	402	1 219
léčba evolokumabem	2 976	864	2 871	2 828	841	2 508

hodnoty HDL-C

absolutní snížení (mg/dl)	60,4	73,4	70,4	72,7	70,5
percentuální snížení	45,3	60,9	58,8	54,0	58,4
p-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

vliv evolokumabu na ostatní lipidové parametry*



*údaje po 12 týdnech podávání; hodnoty představují průměr vyjma hodnot TG a Lp(a), které reprezentují medián

■ pouze standardní léčba

■ evolokumab a standardní léčba

apoB/A1 – apolipoprotein B/A1 Lp(a) – lipoprotein(a) (non)-HDL-C – (non) HDL-cholesterol TG – triglyceridy

Mechanismus účinku

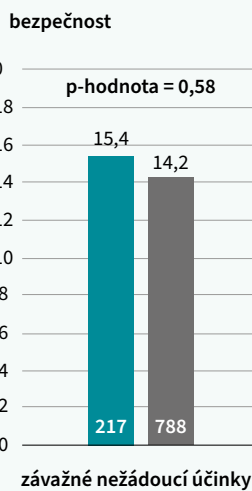
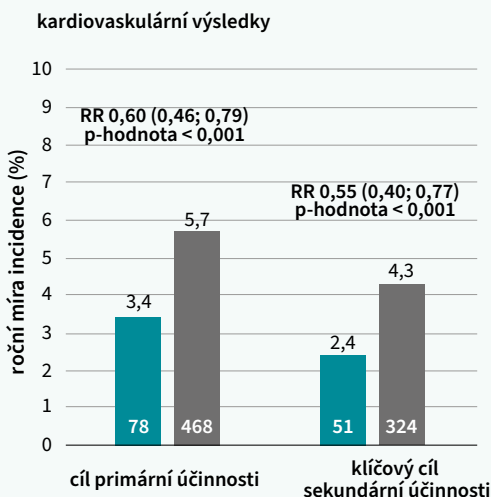
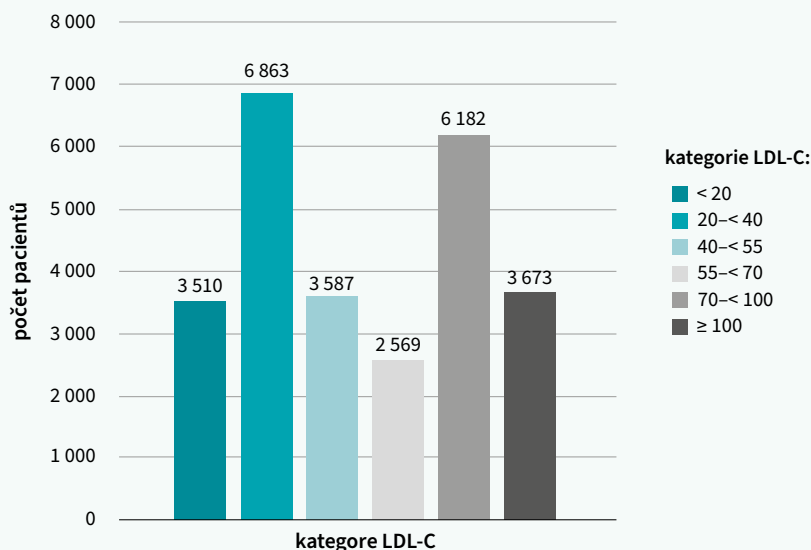
PCSK9 je proteinová konvertáza, která omezuje životnost LDL-receptoru, a tím svou aktivitou zvyšuje koncentraci LDL-cholesterolu (LDL-C) v plazmě. Pro regulaci hladin LDL-C je zásadní tento proces na úrovni jaterní buňky. PCSK9 se sdruží s proteinem LDL-receptoru, který po zachycení LDL-částice pronikne do cytoplazmy hepatocytu. V přítomnosti PCSK9 celý komplex (LDL-receptor + LDL-částice a PCSK9) podléhá degradaci v lyzozomu. Není-li PCSK9 přítomna, LDL-receptor uvolní LDL-částici, ta podlehe lyzozomální degradaci a LDL-receptor se vrací na povrch hepatocytu [1]. PCSK9i (alirokumab a evolokumab) jsou humánní monoklonální protilátky, které vazbou na PCSK9 brání její interakci s LDL-receptorem. Tímto princi-

pem zvyšuje blokáda PCSK9 denzitu LDL-receptorů na povrchu hepatocytu a zvyšuje katabolismus LDL-částic [2]. Tento mechanismus účinku je v konečném důsledku stejný jako u statinů, ezetimibu či bempedoové kyseliny. Vždy se jedná o zvýšení vychytávání LDL-částic z cirkulace. Kromě poklesu LDL-C o 50–60 % ovlivňuje podávání monoklonálních protilátek proti PCSK9 také koncentrace ostatních lipoproteinů včetně lipoproteinu(a) [3], graf. 1.

Účinnost a bezpečnost léčby

PCSK9i byly testovány v rozsáhlých studiích, které zařadily prakticky celé spektrum pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Konzistentně prokázaly stabilní a velmi

Graf 2 | Bezpečnost nízkých hladiny LDL-C ve studii FOURIER s evolokumabem. Upraveno podle [7]



příznivý vliv na parametry lipidogramu [4,5]. Po iniciaci léčby se efekt dostavuje rychle (4. den po aplikaci jednotlivé dávky detekujeme pokles LDL-C o 35 %, 8. den je redukce LDL-C již více než 50%) [6]. Efekt je velmi stabilní, máme k dispozici data z 8leté extenze studie FOURIER OLE, jež dokumentují, že redukce koncentrací LDL-C přetrvává [7]. Bezpečnost a toleranci léčby lze označit za mimořádně dobrou. Řada pacientů indikovaných k léčbě PCSK9i v běžné praxi má anamnézu intolerance statinů a jsou možná citlivější k vnímání nežádoucích účinků. V našem vlastním souboru pacientů měla alespoň parciální intoleranci statinů více než polovina, a přesto nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby zaznamenalo méně než 5 % z nich [8]. Zásadním faktem z hlediska klinického použití je, že většina léčených pacientů dosahuje při léčbě PCSK9i cílových hodnot LDL-C [8–10]. U obtížných léčitelných pacientů, které ve své podstatě definují úhradová kritéria, je to zvláště významný aspekt. Před érou PCSK9i titi nemocní vyžadovali opakované kontroly, pokusy o nastavení účinnější léčby při (parciální) intoleranci statinů, či zkoušení kombinačních režimů u nemocných s vysokými iniciačními hladinami LDL-C, u nichž jsme nebyli schopni kontroly dosáhnout ani při dobré toleranci léčby maximální dávkou statinů. Lze říci, že při zařazení PCSK9i do léčby je problém dyslipidemie uspokojivě vyřešen a lze se věnovat jiným oblastem snižování rizika ASKVO.

Velmi nízké hladiny LDL-cholesterolu při léčbě PCSK9-inhibitory

Alirokumab i evolokumab snižují LDL-C u dobře reagujících pacientů i o více než 60 %. Proto není divu, že řada pacientů se při takové léčbě dostává do pásma velmi nízkých hladin LDL-C (< 0,5 mmol/l). Právě data z klinického výzkumu PCSK9i poskytla další podporu konceptu „čím níže, tím lépe“, protože poprvé v historii máme několik tisíc účastníků klinických studií dosahujících tak úspěšné kontroly dyslipidemie [11,12].

K tomu jen několik poznámek. V první řadě si připomeňme, že hypocholesterolemii navozují PCSK9i mechanismem zvýšení vychytávání LDL-částic z cirkulace – celkový pool cholesterolu v organismu se nemění. Pacienti s koncentracemi LDL-C pod hodnotu 0,5 mmol/l ve studii FOURIER měli stejné spektrum i četnost nežádoucích účinků jako ti, kteří měli LDL-C nad hodnotu 2, 6 mmol/l. První jmenovaní ale zaznamenali další snížení rizika ASKVO (graf 2).

Další důležitou praktickou poznámkou je, že v případech, v nichž hodnota LDL-C při léčbě klesá pod 1 mmol/l přestávají fungovat výpočty LDL-C. Musíme se tak řídit podle přímo stanovených koncentrací LDL-C nebo pomocí koncentrací apolipoproteinu B.

Jestliže pacient dosahuje při léčbě hodnoty LDL-C < 1 mmol/l není důvod k deeskalaci léčby, protože zejména u osob s manifestním aterosklerotickým cévním onemocněním se jedná o zásadní prostředek omezení progresu aterosklerózy. A připomeňme, že dosud nemáme žádné zprávy o škodlivosti nízkých hladin LDL-C a považujeme je za bezpečné [13].

Nyní se pojďme podívat na několik otázek praktického použití PCSK9i z hlediska stanovených podmínek úhrady se zaměřením na úskalí, která v této oblasti lze očekávat.

Podmínky úhrady uvádějí různé zdroje (např. stránky Státního ústavu pro kontrolu léčiv nebo aplikace Databáze léčiv) a jsou poměrně komplexní. Reflektují nutnost personalizovat léčbu a směřovat úhradu k těm, kteří z léčby budou mít nejvyšší profit. Obecně jsou to ti nemocní, kteří mají nejvyšší riziko ASKVO a současně vysoké hladiny LDL-C, jakoli snížení LDL-C prospívá univerzálně. U osob s nízkým rizikem a nízkými koncentracemi aterosklerotických lipoproteinů však zisk z intervence bývá výrazně menší.

Indikace PCSK9-inhibitorů

Začneme možná zbytečným zopakováním faktu, že PCSK9i jsou hypolipidemika a jejich základní indikací je léčba izolované hypercholesterolemie (familiární i nefamiliární) a smíšené dyslipidemie. Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je přiznána dvěma základními skupinám pacientů.

První jsou nemocní s familiární hypercholesterolemií. Ta je definována na základě skórovacího systému pravděpodobnosti onemocnění tzv. holandskými kritérii (Dutch Lipid Clinic Network kritéria) a pacient musí dosáhnout alespoň 6 bodů, což znamená, že diagnóza je pravděpodobná [14]. Pro účely úhrady bylo s plátcí dohodnuto, že do tohoto bodového skóre nebude započítávána přítomnost šlachových xantomů (ty jsou sice pro FH patognomické, ale velmi vzácné, a proto zástupci odborných společností s tímto postojem plátců souhlasili) [15]. Pro kalkulaci DLCN-skóre je možné využít aplikaci v Databázi léčiv <<https://mediately.co/cz/tools/FH>>, která nabízí možnost rychlého výpočtu při zadání rozhodných parametrů.

Další skupina pacientů, jimž jsou PCSK9i hrazeny, zahrnuje pacienty ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (KVO). Definiční manifestního KVO poprvé zpřesnilo výše citované memorandum mezi Všeobecnou zdravotní pojišťovnou a zástupci odborných společností a našťastí tuto definici převzala aktualizovaná verze úhradových podmínek.

Za manifestní kardiovaskulární onemocnění pro účely úhrady léčby PCSK9i považujeme tato onemocnění:

- infarkt myokardu v anamnéze
- přítomnost ischemické choroby srdeční
- přítomnost ischemické choroby dolních končetin
- cévní mozková příhoda v anamnéze
- tranzitorní ischemická ataka v anamnéze
- tepenná revaskularizace v jakémkoli povodí v anamnéze
- aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou ≥ 50 % dokumentovanou zobrazovací metodou.

PCSK9i tedy nejsou vyhrazeny pouze pacientům po dokumentovaných atherotrombotických cévních příhodách, ale všem, kteří mají prokazatelně pokročilé aterosklerotické změny, jak definují kategorie pacientů uvedené výše.

Na druhou stranu, pacienti, kteří mají velmi vysoké riziko (např. nemocní s diabetem, hypertenzí, chronickým onemocněním ledvin), ale nebylo u nich dokumentováno tepenné postižení, a nelze je tedy zařadit do žádné z výše uvedených kategorií, nemohou mít úhradu léčby PCSK9i přiznání.

Hladiny LDL-cholesterolu pro přiznání úhrady PCSK9-inhibitorů

PCSK9i hradí plátcí péče u výše uvedených skupin pacientů, pakliže konvenční perorální léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu (případně v kombinaci s ezetimibem) nevede k uspokojivé kontrole hodnoty LDL-C.

Neuspokojivá kontrola je definována jako hodnota LDL-cholesterolemie $> 3,1$ mmol/l u pacientů s FH a $> 2,5$ u pacientů s manifestním KVO. Nejjednodušší situace nastává, pakliže u pacienta (spadající do výše uvedených kategorií pacientů) i při léčbě maximální dávkou účinného statinu (atorvastatin 80 mg denně nebo rosuvastatinu 40 mg denně) v kombinaci s ezetimibem přetrvávají stále koncentrace LDL-C nad výše uvedenými limity. Toto platí také u nemocných, kteří jsou léčeni nejvyšší dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu v monoterapii. Nastavení úhradových limitů LDL-C totiž vždy vede ke splnění medicínského důvodu pro nevyužití ezetimibu. Za takový důvod jeho intolerance nebo kontraindikace považujeme také stav, v němž je pacient příliš (o více než 20 %) vzdálen od cílové hodnoty odpovídající jeho kategorii rizika. V takovém případě nelze předpokládat, že by samotné přidání ezetimibu vedlo k uspokojivé kontrole dyslipidemie. Tato podmínka je při hladinách, při nichž můžeme indikovat PCSK9i, splněna vždy. Důvod, proč nebyl ezetimib využit, je nutné uvést do dokumentace.

Intolerance statinů u pacientů léčených PCSK9-inhibitory

Klinický výzkum i naše vlastní zkušenosti dokumentují úspěšné použití PCSK9i u pacientů s anamnézou úplné nebo parciální statinové intolerance [16,17].

Titraci léčby statiny do maximálních dávek podporují výsledky klinického výzkumu i doporučené postupy [18]. V případě, že pacient maximální dávkou statinu neužívá, je třeba doložit v dokumentaci důvody. Může se jednat o kontraindikaci statinu (např. u osob s anamnézou závažných nežádoucích účinků, případně komorbidit, jako je myasthenia gravis nebo jiné primární svalové onemocnění). Nejčastěji je důvodem podávání submaximální dávky statinu jeho intolerance. Tu většinou definují subjektivní obtíže nemocného. V praxi musíme vyzkoušet alespoň dva statiny (atorvastatin a rosuvastatin) a zaznamenat charakter obtíží, jejich časovou souvislost s nasazením, resp. titrací dávky statinu. Právě dokumentace toho, jak byla identifikována nižší než maximální dávka statinu jako nejvyšší tolerovaná, bývá nejčastěji kamenem úrazu při zdůvodňování indikace PCSK9i. Podobně je to u pacientů s úplnou statinovou intolerancí. Pomineme-li klinickou situaci, v níž intoleranci doložíme vzestupem hladin kreatinínů nad 4násobek horního limitu

normy provázený klinickou symptomatologií, je nutné vždy pečlivě popsat počátek obtíží, jejich charakter a ústup obtíží při vysazení léčby. Tyto skutečnosti bychom ovšem měli doložit i pro nízkou dávku statinu, ev. pro další zkoušený statin. V těchto situacích používáme často fluvastatin s relativně nižší hypolipidemickou účinností a lepší tolerancí. Zkoušení 3. typu statinů není pro průkaz statinové intolerance povinné a přistupujeme k němu v případě, že pacient je ochoten takovou zkoušku podstoupit. V případě, že pacient uvádí symptomy i při všech těchto pokusech o nastavení léčby, můžeme případ uzavřít konstatováním, že se jedná o úplnou statinovou intoleranci. Připomeňme, že intolerance představuje pouze podmínku, při níž postižení snáze splní úhradové podmínky ve smyslu snižování hladin LDL-cholesterolu. Sama statinová intolerance není žádnou podmínkou pro úhrady léčby PCSK9i.

Dalším praktickým poznatkem je, že někteří pacienti reportují nežádoucí účinky léčby, a přitom si předepsaná léčiva ani nevyzvedli v lékárně. To si dnes můžeme snadno ověřit v lékovém záznamu. Při revizní činnosti je tento aspekt rovněž ověřován.

Adherence k léčbě PCSK9-inhibitory

Ve srovnání se statiny lze říci, že adherence k PCSK9i je velmi dobrá a většinou přesahuje 80% hranici obecně přijímanou za hranici dobré adherence [19,20]. Přesto jsme u některých pacientů pozorovali zmenšující se efekt (narůstající hodnoty LDL-C) při pokračování léčby. Prakticky všechny tyto „poklesy účinnosti“ byly vysvětlitelné tím, že nemocní vynechávali perorální léčbu. Je třeba opakovaně zdůrazňovat, že PCSK9i mají sice velmi silný hypolipidemický efekt, ale samy nestačí a tablety je třeba užívat nadále. Terapie neztrácí svůj efekt, jak dokládá i publikovaný výsledek více než 8letého sledování pacientů léčených evolokumabem ve studii FOURIER-OLE [7].

Zahájení léčby PCSK9-inhibitorem

Po splnění všech podmínek (anebo v případě samoplátců i bez toho) zahajujeme u pacienta léčbu PCSK9i. Máme k dispozici přípravky s obsahem 75 nebo 150 mg alirokumabu (Praluent) nebo 140 mg evolokumabu (Repatha). Oba jsou dodávány v předplněných autoinjektorech, které slouží k subkutánnímu podávání léčiva samotným pacientem. Toho je třeba při zahájení léčby instruovat o aplikaci. Ta je jednoduchá a u žádného pacienta jsme se nesetkali s problémem jejího zvládnutí. Přestože interval podávání je 1krát za 14 dnů (v případě alirokumabu 300 mg dokonce 1krát měsíčně), doporučujeme střídání místa aplikace (různé kvadranty břicha a stehna). Přehledně aplikaci shrnuje obr.

Edukovaného pacienta vybavujeme receptem na 3 měsíce (tj. 3 balení se 2 aplikátory). Ke kontrole zveme pacienta za 12 týdnů, v průběhu posledního týdne před kontrolou je nutná laboratorní kontrola. Ta musí být provedena, aby byl dokumentován efekt a bezpečnost léčby. Je-li léčba dobře tolerována, pokračujeme další preskripcí na 3 měsíce a pa-

Obr | Praktický postup pro aplikaci PCSK9-inhibitoru injekčním perem.

Schéma postupu samoaplikace uveřejněno se svolením společnosti Amgen s.r.o.

Příprava

VYBERTE si místo, kde aplikujete injekci.

STÁHNĚTE rovně kryt. Nekrúte, neohýbejte, ani víčkem neotáčejte.

STISKNĚTE nebo **NAPNĚTE** pokozku tak, že vytvoříte oblast širokou asi 5 cm.

Stiskněte (pokud se jedná o oblast břicha, či horní paže) Napněte (pokud se jedná o stehno)

UMÍSTĚTE demonstrační pero na kůži tak, abyste dobře viděli na celé okénko.

Podání injekce

SILNĚ PŘITLAČTE
demonstrační pero na kůži, dokud se žlutý bezpečnostní kryt nezaráží dovnitř demonstračního pera. Tím dojde k odblokování modrého dávkovacího tlačítka.

STISKNĚTE
dávkovací tlačítko, uslyšíte cvaknutí.

SLEDUJTE & VYHODNOŤTE
okénko. Pokud je plně žluté, máte hotovo!

POZOR: Před stisknutím dávkovacího tlačítka **MUSÍTE** zcela zatlačit ochranný kryt do kůže.

Reset

ZATLAČTE resetovací tlačítko zpět do demonstračního pera. Uslyšíte cvaknutí.

Tipy pro úspěšné podání

- ✓ Udržujte kůži stisknutou nebo napnutou po celou dobu injekce.
- ✓ Ujistěte se, že je bezpečnostní kryt zatlačen až na doraz před stisknutím dávkovacího tlačítka.
- ✓ Ujistěte se, že okénko je celé žluté před odstraněním pera z kůže.
- ✓ Demondační pero se může barevně lišit od SureClick® s léčivou látkou.
- ✓ Opakovaně lze použít pouze demonstrační pero. SureClick® s léčivou látkou **NERESETUJTE**.

cienta zveme ke kontrole v odstupu 24 týdnů (\pm 4 týdny) od zahájení terapie. Při této kontrole musíme doložit, že pacient buď dosáhl cílových hodnot LDL-C pro svou kategorii kardiovaskulárního rizika anebo alespoň 40% redukce hladin LDL-C ve srovnání s hodnotami před zahájením léčby. Jestliže tato podmínka účinnosti splněna není, nelze pokračovat v léčbě PCSK9i s úhradou zdravotní pojišťovnou. V praxi jsme se s nedostatečným účinkem léčby setkali naprosto minimálně.

Závěr

Terapie PCSK9-inhibitory přinesla skutečný průlom do managementu dyslipidemií a kardiovaskulárního rizika. Velká většina našich pacientů dosahuje při léčbě cílových hodnot lipidů a lipoproteinů a léčbu tolerují velmi dobře. Problém vysokých hodnot krevních lipidů u nich tedy není třeba již řešit a takto uspořený čas můžeme věnovat jiným oblastem. Časová investice do zhodnocení splnění úhradových podmínek a jejich správná dokumentace v klinické dokumentaci se tak jistě vyplatí.

Otevření možnosti použití PCSK9-inhibitorů v široké praxi ambulantních specialistů specialistů je jednoznačně žádoucí a správný krok. Věříme, že se do této situace po novém zhodnocení problému Státním ústavem pro kontrolu léčiv v probíhající správním řízení opět brzy dostaneme.

Literatura

- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl(Suppl): S172-S177. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>.
- Roth EM, Davidson MH. PCSK9 Inhibitors: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety. *Rev Cardiovasc Med* 2018; 19(S1): S31-S46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3909/ricm19S1S0002>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy

and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500-1509. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>.

- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. 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>.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. [ODYSSEY LONG TERM Investigators]. 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>.
- Li H, Wei Y, Yang Z et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Alirocumab in Healthy Chinese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20(5): 489-503. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-020-00394-1>.
- O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022; 146(15): 1109-1119. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>.
- Altschmiedová T, Todorovová V, Šnejdrová M et al. PCSK9 Inhibitors in Real-world Practice: Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Curr Atheroscler Rep* 2022; 24(5): 357-363. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-022-01008-8>.
- Ray KK, Bruckert E, Peronne-Filardi P et al. Long-term persistence with evolocumab treatment and sustained reductions in LDL-cholesterol levels over 30 months: Final results from the European observational HEYMANS study. *Atherosclerosis* 2023; 366: 14-21. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.01.002>.
- Gaudet D, López-Sendón JL, Averna M et al. [ODYSSEY APPRISE Study investigators]. Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODYSSEY APPRISE study. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 28(17): 1864-1872. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa097>.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390(10106): 1962-1971. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0>.
- Genest J. Transient very low LDL-C levels: a legacy effect for cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2023; 44(16): 1418-1420. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad155>.

13. Gagel A, Zghyer F, Samuel C et al. What is the Optimal Low-Density Lipoprotein Cholesterol? *Med Clin North Am* 2022; 106(2): 285–298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2021.11.005>>.
14. Vrablík M, Freiburger T, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemií. *Hypertenze a KV prevence* 2015; 42): 44–48.
15. Memorandum k předepisování PCSK9 inhibitorů. Dostupné z WWW: <<https://athero.cz/2023/06/14/memorandum-k-predepisovani-inhibitoru-pcsk9/>>.
16. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta R et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(15): 1580–1590. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.3608>>.
17. Snejdrlava M, Altschmiedova T, Vrablík M et al. Statin Intolerance in Clinical Practice. *Curr Atheroscler Rep* 2020; 22(7): 27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11883-020-00845-9>>.
18. Vrablík M, Blaha V, Piňha J et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 19–30.
19. Gargiulo P, Basile C, Cesaro A et al. Efficacy, safety, adherence and persistence of PCSK9 inhibitors in clinical practice: A single country, multicenter, observational study (AT-TARGET-IT). *Atherosclerosis* 2023; 366: 32–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.01.001>>.
20. Hope HF, Binkley GM, Fenton S et al. Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease. *PLoS One* 2019; 14(1): e0201196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201196>>.