

# PROSPECTS

## IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(3), 136-141  
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review

### INCLISIRAN - A NEW SOLUTION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE

Paulina Lis<sup>1</sup>, Anna Lis<sup>1</sup>, Wojciech Kaźmierski<sup>2</sup>, Jakub Jurek<sup>2</sup>, Mateusz Ziomek<sup>3</sup>, Kinga Kocur<sup>4</sup>, Anna Ziobro<sup>5</sup>, Katarzyna Camlet<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice

<sup>2</sup> Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie, Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków

<sup>3</sup> Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy, Szaserów 128, 04-141 Warszawa

<sup>4</sup> Szpital Powiatowy im. Św. Maksymiliana w Oświęcimiu, Wysokie Brzegi 4, 32-600 Oświęcim

<sup>5</sup> Szpital Powiatowy im. dra Tytusa Chałubińskiego w Zakopanem, Kamieniec 10, 34-500 Zakopane

\* Correspondence, e-mail: lispaulinab@gmail.com

Received: 01.07.2024 / Accepted: 22.07.2024 / Published: 27.08.2024

#### ABSTRACT

A major cause of morbidity and mortality worldwide is atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), the prevalence of which has been increasing significantly over the past few decades. Elevated concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is one of the most important modifiable risk factors associated with the development of ASCVD. Lowering LDL-C concentration is an important intervention in the primary and secondary prevention of cardiovascular events in patients with ASCVD or at risk for ASCVD. Inclisiran is a new formulation containing small interfering RNA (siRNA) that inhibits the production of PCSK9 protein in the liver. Decreased production of PCSK 9 leads to lower LDL-C concentrations by increasing the formation of receptors that are responsible for LDL-C uptake, resulting in increased LDL-C uptake and consequently lower blood LDL-C concentrations. This narrative review discusses the effects of inclisiran on LDL-C concentrations, with the aim of evaluating the drug's efficacy, safety and tolerable doses. Studies confirm that inclisiran is an effective and safe LDL-C-lowering drug that reduces the risk of ASCVD. Inclisiran is another treatment in the standards for LDL-C-lowering therapy in patients with ASCVD or high risk of ASCVD.

**KEYWORDS:** inclisiran, atherosclerotic cardiovascular disease, PCSK9, cardiology

Article is published under the CC BY license.

#### 1. Wstęp

Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD) jest główną przyczyną zachorowalności i umieralności na świecie [1]. Podwyższone stężenie cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) jest jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka związanych z rozwojem ASCVD. Obniżenie stężenia LDL-C stanowi kluczowe działanie terapeutyczne w pierwotnej i wtórnej profilaktyce poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z ASCVD lub z ryzykiem ASCVD [2]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, zalecane wartości docelowe LDL-C wynoszą odpowiednio < 70 mg/dl i < 55 mg/dl u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem przyszłych zdarzeń ASCVD. Podstawowym schematem leczenia hipolipemizującego u osób z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest leczenie statyną w połączeniu z ezetymibem [3]. Skojarzenie leków

o uzupełniających się mechanizmach działania umożliwiło osiągnięcie niskiego poziomu LDL-C [4].

Inklisiran to nowa terapia małymi interferującymi RNA (siRNA), która polega na hamowaniu wytwarzania białka PCSK9. Inklisiran jest stosowany jako skuteczny dodatek do maksymalnie tolerowanej terapii statynami u pacjentów z kliniczną ASCVD lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH), którzy wymagają dodatkowego obniżenia stężenia LDL, a także może służyć jako alternatywa do leczenia przeciwciałem monoklonalnym (mAb), hamującym PCSK9 [5].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy o wpływie inklisiranu na stężenie LDL-C w pierwotnej i wtórnej profilaktyce poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z ASCVD lub z ryzykiem ASCVD.

## 2. Materiały i metody

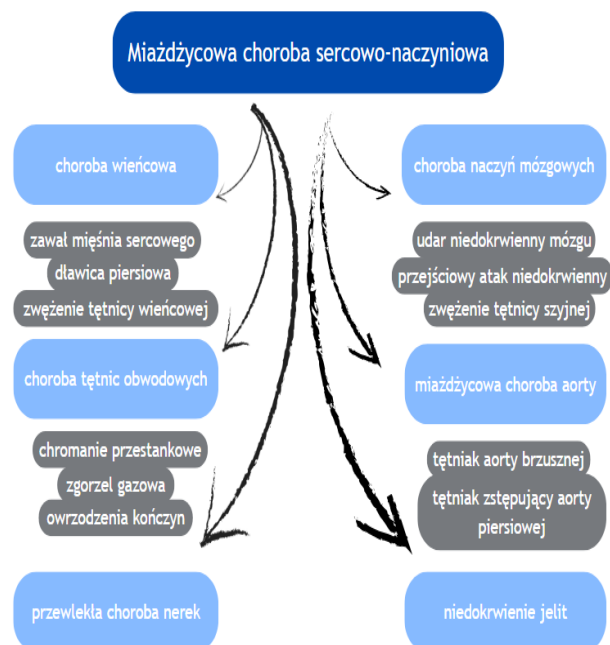
Przeanalizowano literaturę, korzystając z baz danych PubMed oraz Medline. Do identyfikacji konkretnych badań wykorzystano hasła zdefiniowane wcześniej w tytułach, streszczeniach i słowach kluczowych. Okres korzystania z określonych baz danych trwał od ich powstania do maja 2024 roku.

## 3. Wpływ LDL-C na proces powstawania miażdżycy

Miażdżycą jest chorobą tętnic, prowadzącą do zwężenia ich światła, za kóre odpowiada odkładanie się blaszek miażdżycowych. Blaszkę miażdżycową są złożonymi strukturami składającymi się z komórek naczyniowych i komórek odpornościowych. Powstawanie miażdżycy jest procesem zapalnym obejmującym ścianę naczynia krwionośnego, zdominowanym przez makrofagi. LDL-C inicjuje powstawanie blaszek miażdżycowych, przenikając przez dysfunkcyjny śródbłonek do ścian tętnic. Następnie poprzez utlenienie LDL-C i kolejno modyfikacji reszty lizyny na cząsteczkach apolipoproteiny B (apo B) dochodzi do rozpoznania apo B przez makrofagi, co powoduje przekształcenie makrofagów w komórki piankowe, które wydzielają cytokiny prowadzące do reakcji zapalnej [6].

## 4. Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa

Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa powstaje na skutek gromadzenia się blaszki miażdżycowej w ścianach tętnic, powodując szereg schorzeń takich jak choroba wieńcowa (CAD), choroba naczyń mózgowych, choroba tętnic obwodowych (PAD), miażdżycowa choroba aorty, przewlekła choroba nerek (CKD) czy niedokrwienie jelit (Rycina 1.) [7].



Rycina 1. Powikłania miażdżycowej choroby sercowo naczyniowej.

W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci częstość występowania i śmiertelność z powodu ASCVD istotnie wzrasta. Do ASCVD dochodzi wskutek złożonej interakcji modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka [7,8].

Ocena ryzyka ASCVD na podstawie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (Rycina 2.) pomaga w wyborze leczenia, którego głównym celem jest zmniejszenie stężenia LDL-C w profilaktyce pierwotnej.

MODYFIKOWALNE	NIEMODYFIKOWALNE
styl życia	wiek
palenie tytoniu	podłoże genetyczne
spożycie alkoholu	pleć
niekontrolowane nadciśnienie tętnicze	
hipercholesterolemia	
cukrzyca	
otyłość	

Rycina 2. Czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.

## 5. Działanie inkisiranu w leczeniu miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej

Konwertaza probiałkowa subtylizyna/kexin 9 (PCSK 9) jest białkiem odgrywającym istotną rolę w metabolizmie LDL-C, którego ekspresja odbywa się głównie w hepatocytach. PCSK 9 wiąże się z receptorem LDL-C, indukując jego degradację, co prowadzi do zmniejszenia wychwytu LDL-C i tym samym do zwiększenia stężenia LDL-C w krążącej krwi [9].

Inklisiran to dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA). Inklisiran jest inhibitorem białka PCSK 9. Działanie leku polega na hamowaniu syntezy białka PCSK 9 w wątrobie. Zmniejszenie produkcji PCSK 9 prowadzi do obniżenia stężenia LDL-C, poprzez zwiększenie powstawania receptorów, które odpowiadają za wychwyt LDL-C, co skutkuje zwiększonym wychwytem LDL-C, a w konsekwencji obniżeniem stężenia LDL-C we krwi [10].

## 6. Przegląd piśmiennictwa

W jednośrodkowym, otwartym badaniu ORION-6 oceniano pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Wszystkim badanym podano podskórną pojedynczą dawkę inkisiranu sodu 300 mg, odpowiadającą 284 mg inkisiranu. Zauważono, że ekspozycja farmakokinetyczna inkisiranu wzrosła nawet dwukrotnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, podczas gdy efekty farmakodynamiczne pozostały stosunkowo niezmiennione. Wykazano, że inklisiran jest bezpieczny i dobrze tolerowany u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, bez konieczności dostosowania dawki [11].

W dwuśrodkowym badaniu ORION-7 oceniano wpływ zaburzeń czynności nerek na efekty farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz bezpieczeństwo i tolerancję podanej dawki inkisiranu. Na podstawie czynności nerek

ocenionej za pomocą oszacowania klirensu kreatyniny wzorem Cockcrofta i Gaulta, badanych podzielono na cztery grupy: badani z prawidłową czynnością nerek oraz z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Zauważono, że wartości cholesterolu całkowitego, LDL-C, cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) i triglicerydów były niższe na początku badania u pacjentów z większym upośledzeniem czynności nerek. Osoby z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek miały najniższe zmierzone wartości stężenia LDL-C przed leczeniem. Wykazano, że wpływ inkisiranu na farmakodynamikę był podobny u pacjentów niezależnie od czynności nerek. Dodatkowo obserwowano bezpieczeństwo stosowania inkisiranu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niezależnie od ich ciężkości, bez konieczności dostosowania dawki czy schematu dawkowania [12].

W badaniu ORION-1, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inkisiranu u osób z cukrzycą, udział wzięły osoby z ASCVD lub równoważnym ryzykiem ASCVD i wysokim stężeniem LDL-C, mimo maksymalnie tolerowanej terapii obniżającej stężenie LDL-C. Osoby losowo przydzielono do grupy przyjmującej jedną lub dwie dawki inkisiranu lub placebo. Porównano poziomy lipidów i PCSK9 na początku badania i w 180 dniu badania. Wykazano, że stosowanie inkisiranu wiązało się ze znacznym zmniejszeniem stężenia LDL-C i PCSK-9. Dodatkowo u pacjentów przyjmujących inkisiran zaobserwowano niższe stężenie apo B, cholesterolu nie-HDL i lipoproteiny(a) oraz wyższe stężenie cholesterolu HDL. Działania niepożądane u pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej były podobne, a zdarzenia niepożądane były proporcjonalnie zrównoważone w grupach wyjściowych u badanych z cukrzycą i bez cukrzycy [13].

W otwartym, wielośrodkowym badaniu rozszerzającym kontrolowane badanie ORION-1 - ORION-3 - zakwalifikowano osoby z ASCVD lub wysokim ryzykiem ASCVD i wysokim stężeniem LDL-C pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek statyn lub innych metod leczenia obniżających stężenie LDL-C lub z udokumentowaną nietolerancją statyn, którzy ukończyli badanie ORION-1. W badaniu ORION-1 dawkowano inkisiran sodu, podając go dwa razy w roku w dawce 300 mg podskórnie przez cały okres badania, podczas gdy pacjenci otrzymujący placebo w badaniu ORION-1 najpierw otrzymywali podskórnie przeciwciało monoklonalne - ewolokumab, który działa hipolipemizująco poprzez hamowanie PCSK 9, w dawce 140 mg co dwa tygodnie do 360 dnia badania, a następnie włączano im inkisiran dwa razy w roku do końca czasu trwania badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była procentowa zmiana stężenia LDL-C u chorych przyjmujących inkisiran od początku badania ORION-1 w obserwacji odległej. Drugorzędowy punkt końcowy zawierał ocenę zmiany stężenia LDL-C i PCSK 9 w ciągu 4 lat badania w każdej jego grupie oraz bezpieczeństwo stosowania inkisiranu. Wykazano, że podawanie inkisiranu dwukrotnie w roku zapewnia stałe obniżenie stężenia LDL-C i PCSK 9. Dodatkowo zaobserwowano dobrą tolerancję leku podczas 4-letniego stosowania. Było to pierwsze prospektywne długoterminowe badanie oceniające powtarzalną ekspozycję wątroby na inkisiran [14].

W pilotażowym, otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym badaniu fazy trzeciej ORION-2 oceniano

skuteczność i bezpieczeństwo inkisiranu u czterech pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (HoFH) otrzymujących maksymalnie tolerowaną terapię obniżającą stężenie LDL-C. Inkisiran sodu podawano w dawce 300 mg podskórnie wszystkim badanym w 1 dobie oraz 75% pacjentom w 90 dniu badania, podczas gdy 25% badanych otrzymało tylko jedną dawkę leku, ponieważ średnie stężenia białka PCSK9 zostały obniżone o >70% w porównaniu z wartością wyjściową w 60 lub 90 dniu badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była różnica punktów procentowych między stężeniem LDL-C w 90 i 180 dniu badania. Drugorzędowy punkt końcowy zawierał bezwzględną zmianę stężenia LDL-C i PCSK 9 oraz innych lipidów i lipoprotein w czasie. Dodatkowo oceniono bezpieczeństwo i tolerancję leku. Po 180 dniach uczestnicy kontynuowali udział w badaniu do momentu, aż zaobserwowana redukcja stężenia LDL-C wyniosła <20% całkowitej redukcji od wartości początkowej do 90 dnia. Zaobserwowano, że u 75% osób z HoFH doszło do znacznej redukcji stężenia LDL-C, która utrzymywała się przez 180 dni. Wykazano, że inkisiran stanowi potencjalną nową opcję obniżania stężenia LDL-C w różnych populacjach, w tym u pacjentów z HoFH. Zwrócono uwagę na możliwość dawkowania leku w odstępach, co może poprawić długoterminowe przestrzenie przyjmowania leku, a w efekcie skutkować będzie zmniejszeniem ilości zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka [15].

Do dwuczęściowego, wielośrodkowego badania trzeciej fazy ORION-5 włączono osoby z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wywiadzie i podwyższonym stężeniem LDL-C pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek terapii obniżających stężenie LDL-C. Chorzy zakwalifikowani do trwającej 6 miesięcy części pierwszej badania zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy badanej otrzymującej 300 mg inkisiranu sodu lub do grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Następnie osoby z grupy placebo zostały przydzielone do grupy przyjmującej inkisiran w trwającej 18 miesięcy części drugiej badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym była procentowa zmiana stężenia LDL-C od okresu rozpoczęcia do 150 dnia trwania badania. W badaniu ORION-5 nie osiągnięto założonego celu. Leczenie inkisiraniem nie zmniejszyło stężenia LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną pomimo zaobserwowanego znacznego obniżenia poziomu PCSK9. Inkisiran był dobrze tolerowany. Wyniki oceniające bezpieczeństwo leku były zgodne z wcześniej zgłoszonymi badaniami i ogólnym profilem bezpieczeństwa [16].

Do badania ORION-9 włączono pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH), gdzie połowa otrzymała lek, a druga połowa placebo. W 90, 270 i 450 dniu grupa badana otrzymała podskórnie 300 mg inkisiranu sodu, a grupa kontrolna placebo. Dwa punkty końcowe opierały się na procentowej zmianie stężenia LDL-C w 510 dniu badania w stosunku do wartości wyjściowych oraz na skorygowanej w czasie procentowej zmianie stężenia LDL-C pomiędzy 90 a 540 dniem do wartości wyjściowych. Zaobserwowano, że wśród dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną osoby w grupie badanej miały znacznie niższe stężenie LDL-C w porównaniu do osób z grupy kontrolnej [17].

W kolejnym badaniu ORION-10 wzięło udział 1561 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych z ASCVD w wywiadzie, przyjmujący maksymalnie tolerowaną dawkę statyn i ezetymibu, których losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy badanej przyjmującej dawkę 300 mg inkalisiranu sodu w 1 i 90 dniu badania, a następnie co 6 miesięcy do 540 dnia badania oraz do grupy kontrolnej, przyjmującej placebo. W równoległym badaniu ORION-11 udział wzięło 1617 pacjentów z Europy i Republiki Południowej Afryki z ASCVD lub równoważnym ryzykiem ASCVD. Chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1 do grupy badanej przyjmującej 300 mg inkalisiranu sodu w 1 i 90 dniu, a następnie co pół roku do 540 dnia badania oraz do grupy placebo z takim samym schematem dawkowania. W obu badaniach podobnie jak w badaniu ORION-9 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inkalisiranu u pacjentów z ASCVD. Wykazano, że inkalisiran, podawany łącznie z maksymalnie tolerowaną terapią statynami z innymi lekami obniżającymi stężenie LDL-C lub bez nich, jest skuteczną, bezpieczną i dobrze tolerowaną metodą leczenia obniżającego stężenie LDL-C u dorosłych z ASCVD lub równoważnym ryzykiem ASCVD [18,19].

Aktualnie trwa otwarte, długoterminowe, globalne badanie wieloośrodkowe ORION-8, stanowiące przedłużenie badań ORION-5, ORION-9, ORION-10 i ORION-11, które pozwoli ocenić skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję dawkowania inkalisiranu [20].

Obecnie trwa również zaplanowane na 5 lat badanie ORION-4, którego celem jest ocena skuteczności zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Do badania włączono 16 124 uczestników. W badaniu biorą

udział mężczyźni w wieku co najmniej 40 lat i kobiety w wieku co najmniej 55 lat, którzy mają w wywiadzie zawał serca lub udar mózgu lub stan po angioplastyce lub chirurgicznym pomostowaniu zwężenia tętnic kończyn dolnych. Badanie ORION-4 podobnie jak badanie ORION-8 pozwoli określić długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność inkalisiranu [21].

## 7. Program lekowy dla pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Aktualnie trwa program lekowy w pełni finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Do programu lekowego mogą być włączone osoby z hipercholesterolemią rodzinną lub z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (Rycina 3.). Schemat dawkowania inkalisiranu polega na podskórnym pojedynczym wstrzyknięciu 284 mg inkalisiranu po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, następnie co 6 miesięcy. Monitorowanie leczenia polega na kontroli lipidogramu po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy [22].

## 8. Wnioski

Inkalisiran jest skutecznym i bezpiecznym lekiem obniżającym stężenie LDL-C. Wykazano, że jego działanie wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem ASCVD. Inkalisiran zmniejsza stężenie LDL-C nawet o 50%, co utrzymuje się do 6 miesięcy. Przeprowadzone badania stały się podstawą do włączenia inkalisiranu do standardów leczenia podwyższonego stężenia LDL-C u pacjentów z ASCVD lub wysokim ryzykiem ASCVD.

**Osoby z hipercholesterolemią rodzinną**

Łączne spełnienie następujących warunków:

- 1) **wiek 18 lat i powyżej;**
- 2) **pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii**, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;
- 3) **LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:**
  - a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, lub
  - b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn - jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).

**Osoby z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego**

Łączne spełnienie następujących warunków:

- 1) **wiek 18 lat i powyżej;**
- 2) **LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:** intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych, jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn - jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).
- 3) **Przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miążdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:**
  - a) wieńcowym z dodatkowo przeżytym zawałem serca w wywiadzie lub wielonaczyniową chorobą wieńcową lub wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału lub po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,
  - b) z choroba tętnic obwodowych lub chorobą tętnic mózgowych.

Rycina 3. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla pacjentów z zaburzeniami lipidowymi.

**Wkład autorski:** Opracowanie koncepcji, P.L. i A.L.; metodologia, W.K. i J.J.; walidacja, K.K. i M.Z.; badanie, A.Z. i K.C.; zasoby K.K. i M.Z.; zebranie danych, W.K. i J.J.; przygotowanie pracy oryginalnej, P.L. i A.L.; recenzja i edycja K.K., M.Z. i K.C.; wizualizacja A.Z., W.K. i J.J.; nadzór P.L. i A.L.; administracja projektem, K.C. i A.Z. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

**Finansowanie:** Badanie nie zostało sfinansowane ze źródeł zewnętrznych.

**Oświadczenie o świadomej zgodzie:** nie dotyczy.

**Konflikt interesów:** Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

#### Piśmiennictwo:

1. Katsiki, N.; Vrablik, M.; Banach, M.; Gouni-Berthold, I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals*, **2023**, *16*(4), Art. No: 577. doi: 10.3390/ph16040577
2. Grundy, S.M.; Stone, N.J.; Bailey, A.L.; Beam, C.; Birtcher K.K.; Blumenthal, R.S.; Braun, L.T.; De Feranti S.; Faiella-Tommasino, J.; Forman, D.E.; Goldberg, R.; Heidenreich, P.A.; Hlatky, M.A.; Jones, D.W.; Lloyd-Jones, D.; Lopez-Pajares, N.; Ndumele, C.E.; Orringer, A.E.; Peralta, C.A.; Saseen, J.J.; Smith Jr, S.C.; Sperling, L.; Virani, S.S.; Yeboah, J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/A SPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **2018**, *139*(25), e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
3. Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A.L.; Koskinas, K.C.; Casula, M.; Badimon, L.; Chapman, M.J.; Backer, G.G.D.; Delgado, V.; Ference, B.A.; Graham, I.M.; Halliday, A.; Landmesser, U.; Mihaylova, B.; Pedersen, T.R.; Riccardi, G.; Richter, D.J.; Sabatine, M.S.; Taskinen, M.-R.; Tokgozoglu, L.; Wiklund, O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.*, **2019**, *41*(1), 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. Karagiannis, An.D.; Mehta, A.; Dhindsa, D.S.; Virani, S.S.; Orringer, C.E.; Blumenthal, R.S.; Stone, N.J.; Sperling, L.S. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL) LDL cholesterol. *Eur. Heart J.*, **2021**, *42*(22), 2154-2169. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1080
5. Soffer, D.; Stoekenbroek, R.; Plakogiannis, R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering - inclisiran: inclisiran for cholesterol lowering. *J. Clin. Lipidol.*, **2022**, *16*, 574-582. doi:10.1016/j.jacl.2022.06.009
6. Goldstein, J.L.; Brown, M.S. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*, **2015**, *161*(1), 161-172. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036
7. Song, P.; Fang, Z.; Wang, H.; Cai, Y.; Rahimi, K.; Zhu, Y.; Fowkes, G.R.; Fowkes, F.J.; Rudan, I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for

carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet Glob. Health*, **2020**, *8*(5), E721-E729. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0

8. Sopic, M.; Vilne, B.; Gerdt, E.; Trindade, F.; Uchida, S.; Khatib, S.; Wettinger, S.B.; Devaux, Y.; Magni, P. Multiomics tools for improved atherosclerotic cardiovascular disease management. *Trends Mol. Med.*, **2023**, *29*(12), 983-995. doi: 10.1016/j.molmed.2023.09.004
9. Patriki, D.; Saravi, S.S.S.; Camici, G.G.; Liberale, L.; Beer, J.H. PCSK 9: A Link Between Inflammation and Atherosclerosis. *Curr. Med. Chem.*, **2021**, *29*(2), 251-267. doi: 10.2174/0929867328666210707192625
10. Nishikido, T. Clinical potential of inclisiran for patients with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, **2023**, *22*, Art. No: 20. doi: 10.1186/s12933-023-01752-4
11. Kallend, D.; Stoekenbroek, R.; He, Y.L.; Smith, P.F.; Wijngaard, P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J. Clin. Lipidol.*, **2022**, *16*(2), 208-219. doi: 10.1016/j.jacl.2022.01.001
12. Wright, R.S.; Collins, M.G.; Stoekenbroek, R.M.; Robson, R.; Wijngaard, P.L.J.; Landmesser, U.; Leiter, L.A.; Kastelein, J.J.P.; Ray, K.K.; Kallend, D. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin. Proc.*, **2020**, *95*(1), 77-89. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021
13. Leiter, L.A.; Teoh, H.; Kallend, D.; Wright, S.; Landmesser, U.; Wijngaard, P.L.J.; Kastelein, J.J.P.; Ray, K.K. Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, **2019**, *42*(1), 173-176. doi: 10.2337/dc18-1491
14. Ray, K.K.; Troguay, R.P.T.; Visseren, F.L.J.; Leiter, L.A.; Wright, S.; Vikarunnessa, S.; Talloczy, Z.; Zang, X.; Maheux, P.; Lesogor, A.; Landmesser, U. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **2023**, *11*(2), 109-119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9
15. Hovingh, G.K.; Lepor, N.E.; Kallend, D.; Stoekenbroek, R.M.; Wijngaard, P.; Raal, F.J. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation*, **2020**, *141*(22), 1829-1831. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044431
16. Raal, F.; Durst, R.; Bi, R.; Talloczy, Z.; Maheux, P.; Lesogor, A.; Kastelein, J.J.P. Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation*, **2024**, *149*(5), 354-362. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063460
17. Raal, F.; Kallend, D.; Ray, K.K.; Turner, T.; Koenig,

- W.; Wright, S.; Wijngaard, P.; Curcio, D.; Jaros, M.J.; Leiter, L.A.; Kastelein, J.J.P. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 2020, 382(16), 1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805
18. Ray, K.K.; Phil, M.; Wright, S.; Kallend, D.; Koenig, W.; Leiter, L.A.; Raal, F.J.; Bisch, J.A.; Richardson, T.; Jaros, M.; Wijngaard, P.; Kastelein, J.J.P. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N. Engl. J. Med.*, 2020, 382(16), 1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387
19. Wright, S.; Ray, K.K.; Raal, F.J.; Kallend, D.G.; Jaros, M.; Koenig, W.; Leiter, L.A.; Landmesser, U.; Schwartz, G.G.; Friedman, A. Wijngaard, P.; Garcia Conde, L.; Kastelein, J.J.P. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2021, 77(9), 1182-1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058
20. Trial to Assess the Effect of Long Term Dosing of Inclisiran in Subjects With High CV Risk and Elevated LDL-C (ORION-8). Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03814187> (accessed on 25.06.2024).
21. HPS-4 TIMI 65 ORION-4. Available online: <https://www.orion4trial.org/homepage-uk> (accessed on 26.06.2024).
22. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. Available online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> (accessed on 27.06.2024).