proLékaře.cz | 22.11.2026

Prvé klinické skúsenosti s inklisiranom na Slovensku – skúsenosti s podávaním, manažmentom a efektivitou z jedného centra

First clinical experience with inclisiran in Slovakia – experience with administration, management and efficacy from one center

Štefan Tóth, Patrik Buček, Richard David, Matej Šajty

[1]Kardiologická ambulancia, Kardiocomp s.r.o., Košice

✉ **doc. MUDr. Štefan Tóth, MBA, PhD., FESC** | stefan.toth@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 13. 3. 2024
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 10. 4. 2024

Abstrakt

Úvod: Inhibícia kaskády proproteínu konvertázy subtilizín kexín typu 9 (PCSK9) sa preukázala byť účinným spôsobom redukcie LDL-cholesterolu (LDL-C), ktorý predstavuje jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov vzniku a progresie kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Inklisiran predstavuje prvú malú interferujúcu RNA (small interferring RNA – siRNA) inhibujúcu PCSK9, ktorej účinnosť v znižovaní LDL-C je v klinických štúdiách uvádzaná priemerne o 50 % . Cieľom tejto práce bolo popísať efekt inklisiranu v reálnych klinických podmienkach, ako aj prvé klinické skúsenosti s jeho podávaním na Slovensku. **Metódy:** V tejto observačnej štúdii sme v rámci štandardných vyšetrení, postupov a úhrad z verejného zdravotného poistenia indikovali celkovo 36 pacientov na terapiu inklisiranom. Pacienti absolvovali štandardné vyšetrenie lipidového profilu (LDL-C, HDL-C, T-C, TAG, Lp(a) a hsCRP) pred podaním žiadostí o schválenie terapie a následne po 1 mesiaci po 2 mesiacoch podaní terapie. Stredná zmena hladín lipidového profilu bola stanovená pre každého pacienta, ktorý mal podanú druhú dávku inklisiranu. **Výsledky:** Celkovo bolo schválených zdravotnými poisťovňami 31 pacientov, 22 pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) a 9 pacientov po cievnej mozgovej príhode (CMP). Zaradený bol 1 pacient so statínovou intoleranciou, 24 pacientov s maximálnou dávkou statínu a 6 pacientov s redukovanou dávkou. Z celkového počtu pacientov sme mali realizované odbery LDL-C po 3 + 1 mesiacoch u 22 pacientov. Priemerná vstupná hodnota vybraných parametrov bola: LDL-C 3,56 [3,01;4,14] mmol/l; Lp(a) 14,28 [8,19; 21,05] mg/dl a hsCRP 4,2 [2,9; 5,5] mg/dl. Po 3 + 1 mesiacoch terapie sme zaznamenali pokles LDL-C o 57,46 % [50,41; 76,82] ; hsCRP o 1,2 [0,5; 1,9] mg/dl; Lp(a) o 14,29% [8,19; 21,05] mg/dl. Bezpečnosť bola podobná ako v klinických štúdiách, v prípade 26 podaní sme pozorovali miernu bolestivosť v mieste vpichu a u 3 podaní na ďalší deň príznaky podobné chrípke. **Záver:** Naše prvé skúsenosti s inklisiranom v klinickom prostredí ukázali mierne účinnejšie zníženie hladín LDL-C v porovnaní s klinickými štúdiami, pokles hladín hsCRP ako aj Lp(a). Pokles Lp(a) však nebol konzistentný a boli prítomní pacienti s lepšou reakciou na terapiu, prípadne nonresponderi. Bezpečnostný profil bol podobný ako v klinických štúdiách.

Kľúčové slová: dosahovanie cieľových hodnôt – hsCRP – inklisiran – LDL-cholesterol – lipoprotein(a)

Abstract

Introduction: Inhibition of the cascade of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) has been shown to be an effective method of reducing LDL-C, which represents one of the most important risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases. Inclisiran represents the first small interfering RNA (siRNA) inhibiting PCSK9, whose effectiveness in reducing LDL-C is reported in clinical studies by ± 50 %. The aim of this study was to describe the effect of inclisiran in real clinical conditions as well as the first clinical experience with administration in Slovakia. **Methods**: In this observational study, we indicated a total of 36 patients for inclisiran therapy within the framework of standard examinations, procedures and reimbursements from the public health insurance. Patients completed a standard lipid profile examination (LDL-C, HDL-C, TC, TG, Lp(a)) and hsCRP before submitting applications for therapy approval and then +1 month

proLékaře.cz | 22.11.2026

after 2 administrations of therapy. The mean change in lipid profile levels was determined for each patient who received the second dose of inclisiran. **Results**: A total of 31 patients, 22 patients with ACS/revaskularisation and 9 patients after stroke, were approved by health insurance companies. One patient with statin intolerance, 24 patients with the maximum statin dose and 6 patients with a reduced dose were included. From the total number of patients, we had LDL-C samples taken after 3 + 1 months from 22 patients. The average entry value of the selected parameters was: LDL-C 3.56 [3.01; 4.14] mmol/L, Lp(a) 14.28 [8.19; 21.05] mg/dL hsCRP 4.2 [2.9; 5.5] mg/dL. After 3+1 months of therapy, we recorded a decrease in LDL-C by 57.46 % [50.41; 76.82], hsCRP by 1.2 [0.5; 1.9] mg/dL, Lp(a) by 14.29 % [8.19; 21.05] mg/dL. Safety was similar to clinical studies, with mild pain at the injection site in 26 administrations and flu-like symptoms the next day in 3 administrations. **Conclusion**: Our first experience with inclisiran in the clinical setting showed a slightly more effective reduction in LDL-C levels compared to clinical studies, a decrease in hsCRP levels as well as Lp(a). However, the decrease in Lp(a) was not present, and there were patients with a better response to therapy, or non-responders. The safety profile was similar to the clinical studies.

Key words: hsCRP – inclisiran – LDL-C – lipoprotein(a) – reaching target values

Úvod

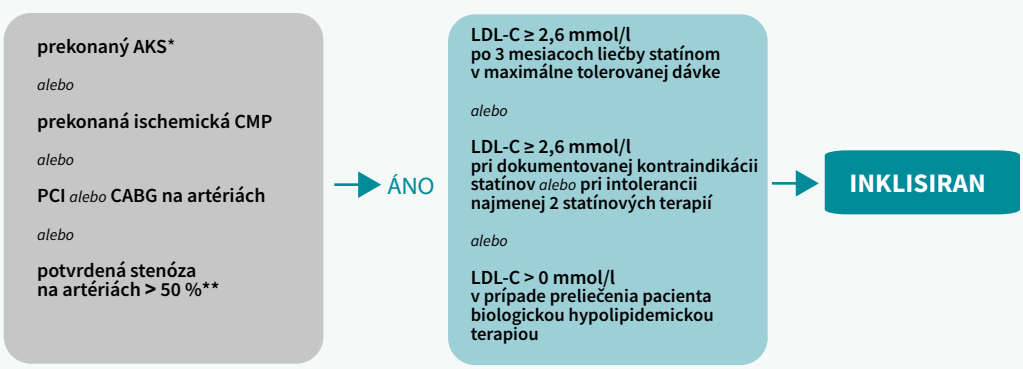
Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) predstavujú aj napriek výraznému pokrokom v primárnej ako aj v sekundárnej prevencii stále najčastejšiu príčinu mortality, ako aj morbidity. Na základe nedávnych údajov kardiovaskulárna (KV) mortalita predstavuje 45 % všetkých úmrtí u žien a 39 % u mužov [1]. Hyperlipidémia predstavuje najvýznamnejší rizikový faktor vzniku a progresie aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO). Znižovanie hladín LDL-cholesterolu (LDL-C) je základným pilierom manažmentu ASKVO.

Je dlhodobo známe, že s každým dosiahnutým znížením LDL-C o 1 mmol/l sa v priebehu 5 rokov zníži relatívne riziko KV-príhod o 22 % [2]. V prípade pacientov vo veľmi vysokom KV-riziku rýchle dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C, a to hlavne u pacientov po akútnom koronárnom syndróme, prípadne po revaskularizáciách predstavuje dôležitý postup na stabilizáciu aterosklerotického plátu [3].

Výsledky veľkých observačných štúdií, ako je napr. DaVinci [4], ako aj naša recentná štúdia SlovakLipid [5], preukázali slabé dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C v skupine pacientov s veľmi vysokým (VV) KV-rizikom, a to na úrovni len vyše 3 % pacientov, čo môže byť dané nízkou snahou o titráciu lipidy znižujúcej terapie (LLT – Lipid-Lowering Therapy), prípadne nemožnosťou titrovať maximálne dávky statínov alebo nedostatočným efektom využívanej terapie. U signifikantnej časti pacientov aj napriek vyťaženej LLT pri maximálnych tolerovaných dávkach statínov a ezetimibu pacienti nedosahujú cieľové hladiny LDL-C. Na základe odporúčaní ESC/EAS sa pristupuje u týchto pacientov na základe KV-rizika (sekundárna prevencia), resp. diagnóz (napr. familiárnej hypercholesterolémie) k terapii inhibítormi proteín konvertázy subtilizín kexín 9 (PCSK9i) [6].

PCSK9i sú dostupné v klinickej praxi od roku 2016. Prvé klinicky dostupné farmaká tejto skupiny účinkujú ako proti-

Schéma | Indikácie pacienta na hradenú liečbu inklisiranom



*prekonaný infarkt myokardu alebo nestabilná angina pectoris s hospitalizáciou

**potvrdené koronarografiou alebo ultrasonografiou alebo závažnou echokardiografiou

Podmienkou hradenej liečby je abstinencia alkoholu, fajčenia a nedostatočný efekt minimálne 3-mesačného diétneho stravovania s nízkym obsahom cholesterolu a živočíšnych tukov spolu s 3-mesačným pravidelným telesným cvičením. Pri hodnotách BMI > 30 je podmienkou začiatku hradenej liečby pokles hmotnosti najmenej o 3 kg po minimálne 3-mesačnom diétnom režime.

AKS – akútny koronárny syndróm **CABG** – koronárny bypass/Coronary Artery Bypass Graft **CMP** – cievna mozgová príhoda **PCI** – perkutánna koronárna intervencia/Percutaneous Coronary Intervention

proLékaře.cz | 22.11.2026

látky viažuce sa na PCSK9 a pre ich vhodnú farmakodynamiku je potrebné podávanie subkutánne v intervaloch každých 2 alebo 4 týždňov. Inklisiran predstavuje prvý PCSK9i založený na báze malej interferujúcej RNA (small interfering RNA – siRNA) s podávaním subkutánne každých 6 mesiacov v sekundárnej prevencii. Klinické štúdie ORION poukázali na dobrý bezpečnostný profil tohto lieku a účinnosť 51 % v porovnaní s placebom pri redukcii LDL-C, a tento efekt pretrvával v priebehu podávania [7].

Bolo publikovaných niekoľko štúdií popisujúcich reálne klinické dáta, ako je pokles LDL-C, bezpečnostný profil, avšak v popisovaných výsledkoch prevláda mierna diskrepancia voči dátam z klinických štúdií. Cieľom tejto štúdie bolo popísať účinnosť inklisiranu v skupine pacientov s VV KV-rizikom podľa platných indikačných kritérií na Slovensku ako aj špecifiká manažmentu týchto pacientov.

Metódy

Do tohto otvoreného kohortového prospektívneho registra sme zaradili všetkých po sebe nasledujúcich pacientov vo veku ≥ 18 rokov, ktorí boli v období od marca 2023 do marca 2024 dispenzarizovaní a mali iniciovanú terapiu PCSK9i inklisiranom ako súčasť pravidelnej starostlivosti na kardiologickej ambulancii Kardiocomp s.r.o. v Košiciach.

Všetci pacienti splnili slovenské kritériá úhrady na hradenú liečbu PCSK9i inklisiranom (schéma).

Po schválení žiadosti poisťovňou a obstaraní lieku bola na základe harmonogramu podaná zdravotníkom 1. subkutánna injekcia 284 mg inklisiranu. Po 3 mesiacoch mali pacienti 1. následnú návštevu na vyhodnotenie bezpečnosti a na podanie 2. dávky inklisiranu. O 6 mesiacov neskôr prišli pacienti na kliniku na 9-mesačnú návštevu súčasne s podaním 3. dávky inklisiranu.

Pri nultej (zoraďovacej) a po podaní 2. dávky inklisiranu (min. mesiac po podaní a max. 50 dní) bola v rámci štandardnej zdravotnej starostlivosti odobratá vzorka krvi na stanovenie lipidového profilu: T-C, LDL-C, HDL-C, TAG, Lp(a) a hepatálnych parametrov (alanín transaminása – ALT, aspartát transaminása – AST a gama-glutamyltransferáza – GGT) ako aj zápalového parametra (vysoko špecifický CRP/High-Specific CRP – hsCRP). Okrem toho sa pri každej návšteve zaznamenávali klinické informácie vrátane prípadných ASKVO, vedľajších účinkov a súbežnej liečby LLT. Iná LLT bola definovaná ako súbežná medikácia statínom a ezetimibom. Statínová intolerancia bola definovaná ako intolerancia 2 rozličných statínov, z toho v jednej najnižšej dennej dávke.

Všetci pacienti boli vyšetrení v rámci štandardného kardiologického vyšetrenia. V tejto práci boli z etického hľadiska dodržané štandardné liečebné postupy, táto práca bola realizovaná ako observačná, založená na anonymnom spracovaní výsledkov štandardných vyšetrení po vyselektovaní pacientov kardiológom v databáze s terapiou inklisiranom. Všetci zúčastnení pacienti poskytli informovaný súhlas s anonymným použitím ich klinických informácií na štatistické spracovanie.

Štatistická analýza

Údaje, ktoré sme analyzovali v tejto štúdii, boli spracované a vyhodnotené pomocou SPSS verzie 20.0 pre Windows (IBM Corp, 2011. IBM SPSS, 20.0 Armonk,NY: IBM Corp.). Priebežné údaje sú uvedené ako medián [25. percentil; 75. percentil] a kategorické údaje ako počet (%). Hladiny lipidov sú uvedené v mmol/l, hodnoty Lp(a) ako mg/dl. Hlavnými výsledkami boli účinnosť, definovaná ako relatívne zníženie LDL-C, a bezpečnosť, definovaná ako akékoľvek vedľajšie účinky zistené pri pravidelných kontrolách. Sekundárnymi výsledkami boli absolútna redukcia LDL-C, dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C podľa smerníc ESC/EAS, špecifické vedľajšie účinky a prerušenie terapie PCSK9i siRNA (inklisiranom).

Výsledky

Charakteristika súboru pacientov

Celkovo sme v sledovanom období v našej ambulancii zaradili 31 pacientov, u ktorých bola schválená liečba inklisiranom zo zdravotného poistenia. Liečba nebola schválená u 5 pacientoch, a to pre nedodržanie inklúznych kritérií zo strany pacienta (viď Diskusia, s. 31).

Z celkového počtu 31 sme mali 22 pacientov s diagnózou ischemickej choroby srdca (ICHS: 70,97 %), z toho sa jednalo o 11 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS: 35,48 %) a o 9 pacientov s perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI – Percutaneous Coronary Intervention: 29,03 %) a 2 pacientov s koronárnym bypassom (CABG – Coronary Artery Bypass Graft: 6,45 %) signifikantnej stenózy a 9 pacientov ischemickej cievnej mozgovej príhode (iCMP: 29,03 %). Z hľadiska rizikových faktorov malo 25 pacientov arteriálnu hypertenziu (80,65 %), obezitu 8 (25,81 %) a diabetes mellitus 2. typu 5 pacientov (16,13 %). K nikotinizmu sa nehlásil ani jeden pacient (jedno z exklúznych kritérií) a k exnikotinizmu sa hlásilo 14 pacientov (45,16 %), tab. 1.

Z hľadiska medikácie LLT (tab. 1) bol zaradený 1 pacient so statínovou intoleranciou (3,2 %), 24 pacientov s maximálnou dávkou statínu (77,4 %, atorvastatín 80 mg) a 6 pacientov s redukovanou dávkou (19,35 %; u 3 pacientov atorvastatín 40 mg (9,7 %); u 2 pacientov atorvastatín 20 mg (6,45 %) a u 1 pacienta lovastatín 20 mg (3,23 %). Ezetimib ako komedikáciu malo 5 pacientov (16,1 %). Nízke percento je dané tým, že podávanie ezetimibu nie je kritérium na schválenie inklisiranu na Slovensku, a u väčšiny pacientov by pokles LDL-C ezetimibom nebol dostatočný na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C, avšak znemožnil by indikáciu terapie inklisiranom pre nedosiahnutie hladín > 2,6 mmol/l LDL-C.

Základné charakteristiky pacientov a ich vstupné hladiny lipidového profilu ako hsCRP sú zobrazené v tab. 1.

Účinnosť terapie

Pri podávaní inklisiranu sme pozorovali variabilnú odpoveď z hľadiska zmien vybraných lipidových parametrov, ako aj vysoko špecifického CRP (hsCRP – High-Specific CRP), tab. 2.

proLékaře.cz | 22.11.2026

Pokles hladiny LDL-C bol od 41,88 % do 86,25 % s mediánom 57,46 % [50,41; 76,82], graf 1. Pacienti, ktorí užívali maximálne dávky vysokointenzívneho statínu ako súbežnú medikáciu a mali realizovaný druhý odber (n = 17), mali vyšší stredný pokles hladiny LDL-C v porovnaní s pacientmi s redukovanou dávkou statínu (n = 5): 61,54 % [49,96; 78,88] vs 53,17 % [49,26; 65,87]. Absolútne zníženie hladiny LDL-C bolo 2,1 mmol/l [1,89; 2,82].

Pokles hladiny Lp(a) bol vysoko individuálny a bol na úrovni od 0 % až do 58,33 % s mediánom 14,29 % [8,19; 21,05], graf. 2. U pacientov, ktorí mali hladiny Lp(a) zvýšené > 50 mg/dl (n = 5), mali pokles hladín po pridaní inklisiranu mierne vyššie v porovnaní s pacientami s normálnymi hladinami Lp(a): 16,66 % [11,8; 27,2] vs 15,47 % [6,62; 21,05].

Zo zápalových parametrov sme pozorovali percentuálny pokles hladín hsCRP o -14,75 % [5,2; 24,95].

Tab. 1 | Základné vstupné parametre pacientov indikovaných na terapiu inklisiranom

sledované parametre	počet
celkový počet (N)	31
priemerný vek (roky)	60 [57; 72]
ženy (N/%)	11/35,5 %
ICHS (%) z toho AKS (%), PCI sign. stenózy (%) a CABG (%)	70,97 % AKS (35,48 %); PCI (29,03 %); CABG (6,45 %)
iCMP (%)	29,03 %
arteriálna hypertenzia (%), obezita (%), DM2T (%)	80,65 %; 25,81 %; 16,13 %
fajčenie aktuálne (v predchorobí)	0 % (45,16 %)
BMI [kg/m2]	27,3 [25,7; 30,1]
hypolipemická terapia	
statín maximálna tolerovaná dávka	77,4 %
statín v redukovanej dávke	19,35 %
statínová intolerancia	3,2 %
ezetimib	16,1 %
vstupné laboratórne hodnoty - medián [25.; 75. percentil]	
T-C [mmol/l]	5,36 [4,77; 6,3]
LDL-C [mmol/l]	3,56 [3,01; 4,14]
HDL-C [mmol/l]	1,32 [1,09; 1,87]
TAG [mmol/l]	1,6 [1,1; 2,8]
Lp(a) [mg/dl]	14,28 [8,19; 21,05]
hsCRP [mg/dl]	3,5 [2,45; 5,7]

CABG – koronárny bypass/Coronary Artery Bypass Graft **HDL-C** – HDL-cholesterol **hsCRP** – vysoko špecifický CRP/High-Specific CRP **iCMP** – ischemická cievna mozgová príhoda **LDL-C** – LDL-cholesterol **Lp(a)** – lipoprotein(a) **PCI** – perkutánna koronárna intervencia/Percutaneous Coronary Intervention **T-C** – celkový cholesterol/Total Cholesterol **TAG** – triacylglyceroly

Tab. 2 | Vplyv podávania 2 dávok PCSK9 siRNA inklisiranu na vybrané biochemické parametre oproti vstupným parametrom

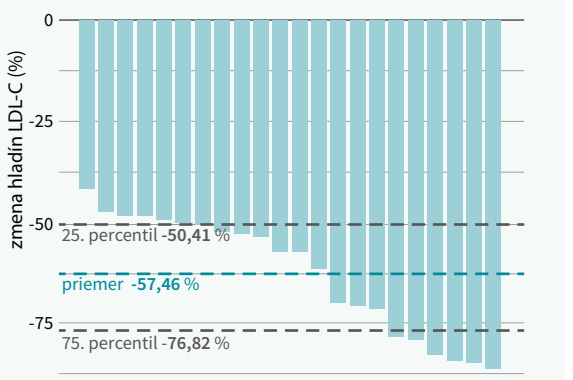
sledované parametre	celková zmena
LDL-C (zmena v %)	-57,46 % [-50,41; -76,82]
LDL-C (zmena v % u pacientov s maximálnou dávkou vysokointenzívneho statínu)	-61,54 % [-49,96; -78,88]
LDL-C (zmena v % u pacientov s redukovanou dávkou statínu)	-53,17 % [-49,26; -65,87]
Lp(a) (zmena v %)	-14,29 % [-8,19; -21,05]
hsCRP (zmena v %)	-14,75 % [-5.2; -24,95]

hsCRP – vysoko špecifický CRP/high-specific CRP **Lp(a)** – lipoprotein(a)

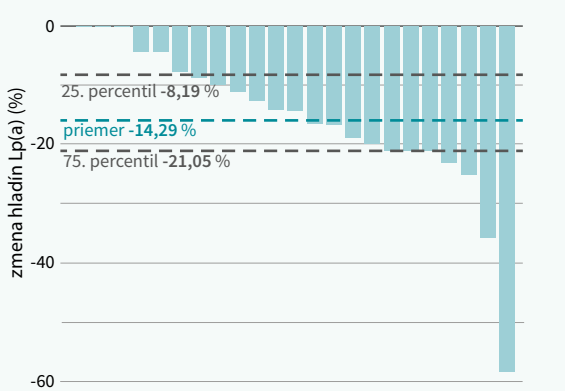
Adherencia k terapii a prevalencia nežiaducich účinkov

Celkovo bolo realizovaných 68 podaní inklisiranu ako prvá (n = 10), druhá (n = 8) a tretia dávka (n = 14). V prípade 26 podaní (38,23 %) bolo udávané pálenie pri podávaní injekcie, ktoré nepretrvávalo > 30 minút po podaní. V prípade 4 podaní (5,9 %) boli nasledujúci deň popisované pocity po-

Graf 1 | Percentuálna zmena hladín LDL-C u jednotlivých pacientov po 2 dávkach inklisiranu oproti vstupným hodnotám



Graf 2 | Percentuálna zmena hladín Lp(a) u jednotlivých pacientov po 2 dávkach inklisiranu oproti vstupným hodnotám



proLékaře.cz | 22.11.2026

dobné chrípke, ktoré však nepretrvávali viac ako 24 hodín. Adherencia bola takmer úplná, jeden pacient odmietol druhé podanie terapie (3,22 %).

Diskusia

Špecifiká manažmentu pacienta

Táto prospektívna štúdia mala za cieľ odsledovať špecifiká podávania inklisiranu na Slovensku, manažment pacientov, účinnosť podávania inklisiranu voči popisovaným výsledkom klinických štúdii na zníženie hladín LDL-C, Lp(a) ako aj adherenciu a prípadné nežiaduce účinky, a to na základe skúseností z jedného centra.

V rámci manažmentu sme pacientov zaradili na základe indikačných obmedzení na liečbu hradenú z verejného zdravotného poistenia (schéma). Jednalo sa o pacientov s prekonaným AKS, ischemickou CMP, PCI alebo CABG na artériách, prípadne o pacientov s potvrdenou stenózou na artériách > 50 %. Títo pacienti, keď nedosahovali LDL-C ≥ 2,6 mmol/l po 3 mesiacoch liečby maximálnym tolerovaným statínom (s alebo bez ezetimibu), mali dokumentovanú statínovú intoleranciu, ako je definovaná, prípadne mali v terapii už schválenú a podávanú biologickú hypolipemickú terapiu, boli indikovaní na terapiu inklisiranom.

Po splnení kritérií na hradenú terapiu bol využitý predpripravený Excel súbor na jednoduché zadanie pacienta, generovanie žiadosti o schválenie terapie poisťovňou a na výpočet intervalov prvého, druhého a ďalších podaní, ako aj odberov pred ďalšími schváleniami. Pripravená žiadosť bola následne odoslaná poštou, prípadne elektronicky, a odpoveď bola väčšinou zaznamenaná do jedného týždňa. Následne po schválení terapie na 2 dávky a objednaní pacienta na termín podania bola aktuálna dávka inklisiranu objednaná na základe kódu schválenia z ľubovoľnej lekárne priamo našou ambulanciou, nakoľko sa jedná o liek kategórie A. Dátum splatnosti faktúry pre lekáreň je väčšinou 60–75 dní, tak pre ambulanciu nevznikajú náklady pred úhradou zdravotnej terapie poisťovňou, ktorá je garantovaná vydaným schválením. Pri podávaní inklisiranu sme sa nestretli so žiadnym problémom. Pri podávaní žiadosti na schválenie terapie sme mali zamietnutých 5 žiadostí, a to pre nevyberanie predpísanej statínovej terapie u pacientov z lekárne (u 2 pacientov), pre súbežné podtitrovanie maximálnej tolerovanej dávky statínu všeobecným lekárom (1 pacient) a pre týždňovú pauzu v preskripcii maximálnej tolerovanej dávky statínu (2 pacienti).

Efektivita

Z hľadiska efektivity terapie sme u našej kohorty pacientov indikovaných na terapiu inklisiranom pozorovali podobné výsledky ako vo veľkých klinických štúdiách [8–11]. Zaznamenali sme podobný efekt terapie na hladiny LDL-C, celkovo účinnosť ako aj bezpečnosť terapie. Avšak pozorovali sme interindividuálne rozdiely v poklese LDL-C, ako aj v iných sledovaných parametroch. V tejto štúdii sme zistili medián poklesu LDL-C na úrovni -57,46 %, čo je vyššie ako zníženie uvádzané v iných štúdiách, kde sa pohybuje v rozsahu -41 % až 46 % (resp. -49 % až 52 % pri upravení na placebo) [12]. Celkovo bolo zníženie LDL-C v našej štúdii na úrovni -41,88 % až 86,2 5 %.

Recentne bolo publikovaných niekoľko observačných štúdií s reálnymi klinickými dátami z hľadiska efektivity a bezpečnosti podávania inklisiranu. Niektoré z nich poukázali na podobné zníženie LDL-C ako v štúdiách ORION-9–10–11, niektoré však poukázali na nižší pokles [7,13–15] Autori [7] popísali nižší pokles hladín LDL-C ako v klinických štúdiách, a to na úrovni s mediánom -38 % u pacientov bez statínovej komedikácie a -45 % u pacientov so statínovou komedikáciou. Iná štúdia z UK [13] popísala priemerný pokles na úrovni 49 % a v skupine so statínovou komedikáciou na úrovni až 56 %, čo predstavuje podobné výsledky ako v našej kohorte a v klinických štúdiách. Nižšia účinnosť bola dokázaná aj v nemeckej kohorte 153 pacientov [15], ktorá preukázala zníženie pri 3-mesačnom sledovaní o -32 % u neužívateľov statínov a -42 % u pacientov so statínovou komedikáciou. Pri 9-mesačnom sledovaní ukázali zníženie hladín LDL-C v porovnaní s 3-mesačným sledovaním. Nakoľko v našej štúdii sme nemali dáta od pacientov bez statínovej medikácie po 2 dávkach statínov, porovnávali sme pokles LDL-C v závislosti od vytitrovanej terapie statínom. Zistili sme, že pacienti, ktorí mali maximálnu dávku statínu, mali vyšší pokles LDL-C (-61,54 %) v porovnaní s pacientami s redukovanou dávkou statínu (-53,17 %).

Rozdielna účinnosť v klinických štúdiách a v dátach z reálnej praxe môže byť vysvetlená niekoľkými faktormi. Po prvé, sledovanie v niektorých štúdiách trvalo 2 mesiace namiesto 3 mesiacov [13], prípadne v našej štúdii sme porovnávali hodnoty LDL-C po druhej dávke mesiac po podaní, čo predstavuje štandardný postup na schválenie pokračovania terapie inklisiranom na Slovensku. Štúdia ORION-1 ukázala, že priemerné zníženie LDL-C bolo približne o 50 % po 2 mesiacoch a o 45 % po 3 mesiacoch po podaní inklisiranu [8]. Vzhľadom na farmakokinetiku a efekt inklisiranu sa predpokladá, že smerodatnejším údajom je hodnota LDL-C po druhom podaní terapie, ako je pozorované v štúdiách ORION. Okrem toho, vyššie uvedená britská štúdia [13] mala vyššie percento pacientov so statínovou komedikáciou v porovnaní so štúdiou Mulder et al [7] (53 % vs 37 %), čo mohlo tiež zohrať úlohu, ako sa ukázalo pri iných štúdiách s podávaním PCSK9-mAbs ((mAb – monoclonal Antibodies) [16,17] a čo sme preukázali aj v našej štúdii v skupine s maximálnymi dávkami vysoko intenzívneho statínu. Kohorta väčšiny štúdií z reálnej klinickej praxe je vysoko heterogénna, pokiaľ ide o sprievodné LLT. V našej štúdii sme zistili, že pacienti liečení statínmi a hlavne maximálnymi dávkami mali signifikantne väčšie zníženie LDL-C ako pacienti, ktorí neužívali statíny. Toto zistenie je v súlade s predchádzajúcou publikáciou, ktorá hodnotila inklisiran v kohorte v reálnej klinickej praxi [15]. Je dobre známe, že statíny indukujú expresiu regulačného proteínu 2 viažuceho sterol (SREBP-2), čo

proLékaře.cz | 22.11.2026

je proces vedúci k zvýšenej transkripcii mRNA LDL-R, ale aj PCSK9, a teda k zvýšeniu koncentrácie PCSK9 v plazme. Predchádzajúce štúdie tiež ukázali, že väčšie zníženie LDL-C v reakcii na statíny je pozitívne spojené s plazmatickými hladinami PCSK9 [18,19]. Navyše sa predpokladá, že vzťah medzi liečbou statínmi a plazmatickými koncentráciami PCSK9 by mohol byť vysvetlením variácií v odpovedi LDL-C na liečbu statínmi a následne aj na variáciu v reakcii na inklisiran [20]. Interindividuálne rozdiely boli pozorované aj v registroch HEYMANS zameraných na reálnu analýzu evolokumabu PCSK9-mAb, ktorá preukázala podstatnú interindividuálnu variabilitu zníženia LDL-C [17]. Okrem biochemických a molekulárnych vlastností existujú aj iné možné faktory na vysvetlenie týchto rozdielov. V kontrolovaných klinických štúdiách pacienti vykazujú väčšiu adherenciu k predpísaným liekom v porovnaní s observačnými štúdiami v dôsledku dôkladnejšieho dohľadu, pravidelného sledovania a vyššej úrovne [21]. Okrem toho pacienti prijatí do špeciálnych lipidových ambulancií sú charakterizovaní viacnásobnou liekovou intoleranciou. Preto sa kohorta observačných štúdií s reálnymi klinickými dátami môže líšiť od klinických štúdií.

Niektoré štúdie popisovali aj mierne zvýšenie hladín LDL-C po prechode z podávania PCSK9-mAb na inklisiran [7]. V našej kohorte sme síce nemali odsledovaný efekt prechodu, avšak je známe, že inhibícia PCSK9-mAb zvyšuje plazmatické koncentrácie PCSK9 počas prvých 3 mesiacov po injekcii PCSK9-mAb v dôsledku oneskoreného plazmatického klírensu PCSK9 vyvolaného komplexom PCSK9- mAb [22]. To by mohol byť potenciálny dôvod, prečo bola predliečba PCSK9-mAb spojená s menej výrazným znížením LDL-C. Do akej miery to môže ovplyvniť veľkosť zníženia LDL-C v reakcii na inklisiran a aké ďalšie cesty môžu prispieť k vzťahu medzi PCSK9 proteínom a znížením LDL-C [15], nie je úplne známe, avšak sa predpokladá, že po prechode na inklisiran a po ustálení hladín by daný nárast LDL-C nemal byť signifikantný.

Vplyv na hladiny Lp(a) a hsCRP

Veľké klinické štúdie preukázali zníženie hladín Lp(a) maximálne o 30 % vstupných hodnôt [12]. Štúdia ORION-1 preukázala 15–19 % zníženie pri 1 dávke inklisiranu a 19–25 % zníženie pri 2 podaniach po dobu 150 dní, avšak žiadne so znížení nedosiahlo štatistickú významnosť [8]. V štúdii ORION-3, v otvorenej štúdii – pokračovaní ORION-1, bol pokles len 6,3 % a 14,3 % v ramene s prechodom z PCSK9-mAb [9]. V štúdii ORION-9 sledujúcich pacientov s HeFH to bol pokles o 17,2 % v prípade porovnania s placebom, avšak opätovne nesignifikantne [10]. Naproti tomu pokles v štúdiách ORION-10 bol o 25,6 % oproti placebu, kým v štúdii ORION-11 to bolo o 18,6 %. Všetky výsledky boli konzistentné s výsledkami štúdií s PCSK9 protilátkami, v ktorých bol pozorovaný podobný pokles [11]. Monoklonálne protilátky (mAb – monoclonal Antibodies) PCSK9 znižujú hladiny Lp(a) približne o 20–30 % [12]. Vo veľkých klinických štúdiách FOURIER s evolokumabom [23] a v ODYSSEY OUTCOMES s alirokumabom [24] bol zistený približne 25 % pokles závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE). Pri sekundárnych analýzach sa zistilo, že hlavným faktorom určujúcim riziko MACE v skupinách s placebom, ako aj zníženie KV-výsledkov u pacientov liečených PCSK9i, boli koncentrácie Lp(a) [49]. V štúdii ODYSSEY OUTCOMES u pacientov s recentným AKS boli hladiny LDL-C blízko 1,8 mmol/l a hladiny Lp(a) ≥ 13,7 mg/dl asociované s významným klinickým benefitom terapie alirokumabom. Naopak, pacienti s LDL-C okolo 1,8 mmol/l, avšak s Lp(a) < 13,7 mg/dl nemali žiadne zníženie MACE s alirokumabom, zatiaľ čo pacienti s vyššími hladinami LDL-C mali konzistentný klinický prínos z liečby alirokumabom bez ohľadu na hladinu Lp(a).

V našej štúdii sme zistili významný interindividuálny rozdiel v poklese Lp(a) na úrovni 0,00–58,33 %. U pacientov, ktorí mali hladiny Lp(a) zvýšené > 50mg/dl (n = 5), bol pokles hladín po pridaní inklisiranu výraznejší v porovnaní s pacientami s normálnymi hladinami Lp(a): 16,66 % [11,8; 27,2] vs 15,47 % [6,62; 21,05], čo predstavuje prípadné vysvetlenie a zhodu s výsledkami hore zmienenej štúdie ODYSSEY OUTCOMES. Presný mechanizmus, ktorým PCSK9i znižujú hladiny Lp(a), zostáva nejasný [15]. Súčasné hypotézy zahŕňajú zvýšený klírens častíc Lp(a) prostredníctvom LDL-receptorov (LDL-R), zvýšený klírens Lp(a) prostredníctvom iných receptorov (proteín 1 súvisiaci s LDL-R, receptor zhluku diferenciácie 36, Toll-like receptor 2, scavenger-receptor B1 a plazminogénové receptory), ako aj zníženie produkcie, sekrécie alebo zostavovania apo(a) [25].

Ukázalo sa, že vysoko senzitívny C-reaktívny proteín (hsCRP) je spoľahlivým markerom základného systémového zápalu, silným a nezávislým prediktorom budúcich KV-príhod u jedincov s preukázaným KVO a bez neho. Stanovenie hsCRP môže pomôcť lekárom zhodnotiť KV-riziko a monitorovať terapeutické intervencie [26]. Hoci inhibícia PCSK9 nezniżuje hladiny CRP v klinických štúdiách, vrátane štúdií ORION-1, -2 a -7 ,predklinické štúdie poskytli podstatné dôkazy o súvislosti medzi PCSK9 a zápalom, prípadne vplyvom inhibície PCSK9 na celkový zápalový proces [27]. V našej štúdii sme zistili priemerný pokles hsCRP o 14,75 %, avšak boli prítomné signifikantné interindividuálne rozdiely. Na základe veľkosti súboru je ťažké predpokladať efekt inklisiranu na hladiny hsCRP, skôr predpokladáme, že sa jednalo o vplyv vytitrovaných hladín statínov prípadne aj spolupôsobenia samotnej inhibície PCSK9-dráh, avšak ďalšie štúdie sú potrebné na preukázanie tohto efektu.

Nežiaduce účinky

Z hľadiska vedľajších účinkov preukázala naša štúdia mierne vyššie hodnoty lokálnej reakcie v porovnaní s klinickými štúdiami ORION-3, -9, -10 a -11 [12]. Pri zisťovaní nežiaducich účinkov sme zistili, že z celkového počtu podaní sa vyskytlo u 38,23 % mierne pálenie pri podávaní terapie. V štúdiách ORION-3, -9, -10 a -11 bola prevalencia reakcie v mieste vpichu 3–17 % [9,11]. Spomínaný britský reálny register uvádzal so stredne závažnou reakciou v mieste vpichu injekcie

proLékaře.cz | 22.11.2026

iba 1 pacienta (1,3 %) [13] a nemecký 5 pacientov v štúdii (3 %) [15]. V našej štúdii sme žiadne stredne závažné a závažné reakcie nepozorovali. V štúdiách ORION-9, -10 a -11 sa iné typy hlásených vedľajších účinkov vyskytovali rovnako často v oboch skupinách [12]. V reálnych štúdiách [13,15] bolo hlásených menej vedľajších účinkov (4–6 %), ktoré boli podobného charakteru: myalgia, závraty, bolesť hlavy a únava, okrem už spomínanej miernej reakcie v mieste vpichu. V našej štúdii sme sledovali hore uvedené príznaky u 5,9 % podaní s maximálnym trvaním do 24 hodín. V nemeckej štúdii s PCSK9-mAb [15] bola väčšina vedľajších účinkov (74 %) hlásená aj u pacientov bez súbežnej LLT. Hoci etiológia nie je vždy známa, napr. v prípade symptómov myalgie je dôležité počúvať pacientov, aby sa dospelo k optimálnemu liečebnému plánu na mieru, aby sa minimalizovalo individuálne riziko ASCVD [29]. Adherencia k terapii bola podobná ako v klinických štúdiách a pozorovali sme prerušenie terapie len u 1 pacienta po 1. dávke inklisiranu, avšak nie kvôli nežiaducim účinkom. Okrem toho pečeňové testy po začatí liečby inklisiranom boli porovnateľné s východiskovými hladinami.

Na záver, v súlade s klinickými skúškami a inými štúdiami v reálnej klinickej praxi naše zistenia podporujú, že inklisiran má priaznivý bezpečnostný profil a môže byť účinným spôsobom na dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C u pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom, čo sa nám podarilo u 63,4 % pacientov, oproti 0 % s LDL-C > 2,6mmol na základe inklúznych kritérií.

Limitácie

Táto štúdia má niekoľko obmedzení, z ktorých väčšina je charakteristická pre observačné štúdie. Štúdia je založená na informáciách hlásených pacientmi a nemerali sme koncentrácie liečiva (alebo metabolitu). Preto nemôžeme vylúčiť, že u niektorých pacientov rozdielne zmeny LDL-C, najmä po druhej injekcii inklisiranu, mohli byť spôsobené nedodržiavaním sprievodnej LLT. Kohorta bola taktiež vysoko heterogénna a zahŕňala pacientov s rôznymi diagnózami, avšak vo veľmi vysokom KV-riziku, na rôznych základných terapiách znižujúcich lipidy. Napriek obmedzeniam štúdie naše údaje poskytujú cenné poznatky o účinnosti inklisiranu a takisto manažmente pacientov v reálnej klinickej praxi na Slovensku.

Záver

Na základe výsledkov tejto observačnej práce popisujúcej skúsenosti s inklisiranom z jedného centra predpokladáme porovnateľný efekt podávania ako v klinických štúdiách s takmer 100 % adherenciou a bez významných nežiaducich účinkov. Celkový manažment pacienta so schválením terapie inklisiranom je jednoduchý, nevyžaduje zložitú administratívu, náklady na objednanie terapie vznikajú v ambulancii až po preplatení zdravotnou poisťovňou (splatnosť faktúry 60–75 dní). Terapia je vďaka priaznivým indikačným kritériám všeobecne dostupná, podávanie nie je viazané na špecializované centrá a terapia garantuje dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C u vyše 63,4 % pacientov, u ktorých by sme bez tejto terapie nedosiahli cieľové hodnoty LDL-C. Predpokladáme, že dostupnosť a prípadná všeobecná implementácia tejto terapie u pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom by mohla viesť k lepšiemu manažmentu hyperlipidémie, k signifikantnému zníženiu KV-morbidity a mortality. Nakoľko sa jedná o pilotnú observačnú prácu, ktorá má limitácie vo veľkosti vzorky, predpokladáme prínos ďalších väčších štúdií, ktoré by sledovali komplexnejší efekt hypolipemickej terapie inklisiranom zahŕňajúcich viac centier a širšiu skupinu pacientov.

Táto práca vznikla bez priamej podpory či už zo strany farmakologickej firmy ako aj bez podpory zo strany grantových agentúr alebo vzdelávacích inštitúcií. Autori neudávajú konflikty záujmov.

Literatúra

1. Vardas P, Townsend N, Torbica A et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J 2022; 43(8): 716–799. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>.

2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5>.

3. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2022; 15(7): 1308–1321. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>.

4. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al. [DA VINCI study]. EU-Wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol 2021; 28: 1279–1289. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.

5. Toth S, Turek M, Pella D. Success in achieving LDL-C target values in a high-risk population in Slovakia: SlovakLipid retrospective study. Archives of Medical Science 2023. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/170961>.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 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 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

7. Mulder JW, Galema-Boers AM, van Lennep JE. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting. J Clin Lipidol 2023; 17(6): 818–827. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2023.09.005>.

8. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D et al. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: One-Year Follow-up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 2019; 4(11): 1067–1075. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3502>.

9. Ray KK, Troquay RP, Visseren FI et al. 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: 109–119. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9>.

10. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 382(16): 1520–1530. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.

11. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med 2020; 382(16): 1507–1519. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.

proLékaře.cz | 22.11.2026

12. Katsiki N, Vrablik M, Banach M et al. Inclisiran, low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a). Pharmaceuticals (Basel) 2023; 16(4): 577. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph16040577>.

13. Padam P, Barton L, Wilson S et al. Lipid lowering with inclisiran: a real-world single-centre experience. Open Heart 2022; 9(2), e002184. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2022–002184>.

14. Basile C, Gargiulo P, Merlini PA et al. Efficacy and safety of inclisiran in real world practice: insights from the Cholinet registry. Eur Heart J 2023; 44(Suppl 2): ehad655–2812. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2812>.

15. Makhmudova U, Schatz U, Perakakis N et al. High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. Clin Res Cardiol 2023; 112(11): 1639–1649. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392–023–02247–8>.

16. Alonso R, Arroyo-Olivares R, Muñiz-Grijalvo O et al. Persistence with long-term PCSK9 inhibitor treatment and its effectiveness in familial hypercholesterolaemia: data from the SAFEHEART study. Eur J Prev Cardiol 2023; 30(4): 320–328. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac277>.

17. 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>.

18. Sahebkar A, Simental-Mendía LA, Guerrero-Romero F et al. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab 2015; 17(11): 1042–1055. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12536>.

19. Taylor BA, Thompson PD et al. Statins and their effect on PCSK9 -impact and clinical relevance. Curr Atheroscler Rep 2016; 18(8): 46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883–016–0604–3>.

20. Patnaik S, Pollevick ME, Lara-Breitinger KM et al. Inter-Individual Variability in Lipid Response: A Narrative Review. Am J Med 2022; 135(12) :1427–1433.e7. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.06.018>.

21. Gayoso-Rey M, Díaz-Trastoy O, Romero-Ventosa EY et al. Effectiveness, safety, and adherence to treatment of proprotein convertase subtilisin/Kexin Type 9 inhibitors in real practice. Clin Ther 2021; 43(4): e111-e121. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.02.002>.

22. Oleaga C, Shapiro MD, Hay J et al. Hepatic sensing loop regulates PCSK9 secretion in response to inhibitory antibodies. J Am Coll Cardiol 2021; 78(14): 1437–1449. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.056>.

23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.

24. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.

25. Liberopoulos E. Lipoprotein (a) reduction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: An unsolved mystery. Eur J Prev Cardiol 2021; 28(8): 813–815. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487320926777>.

26. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am J Med 2004; 116(Suppl 6A): S9-S16. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.02.006>.

27. Landmesser U, Conde LG, Wright RS et al. Effect of inclisiran on haematological and immunological biomarkers: A Pooled analysis of ORION-9,-10 and-11 trial data. Atherosclerosis 2012; 331: E37. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.106>.