proLékaře.cz | 18.7.2025

Alirokumab (Praluent®) ve světle studií

Richard Češka[1], Lucie Votavová[2]

[1]Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
[2]ScreenProFH, z. s., Praha

Abstrakt
Dnes jsou jak celosvětově (alirokumab byl prvním lékem této skupiny na světě registrovaným americkou lékovou agenturou FDA), tak v Evropě registrovány velmi perspektivní léky ze skupiny zcela nových hypolipidemik, tzv. PCSK9 inhibitorů. Alirokumab (Praluent®) je plně humánní monoklonální protilátka proti enzymu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin kexin 9). PCSK9 hraje významnou roli v metabolizmu LDL-cholesterolu tím, že ovlivňuje odbourávání, a posléze pak i počet a aktivitu LDL-receptorů. Inhibitory PCSK9 přinášejí významný posun v léčbě poruch tukového metabolizmu a pravděpodobně i v preventivní kardiologii obecně. Alirokumab je možno podávat v monoterapii (zejména u nemocných se statinovou intolerancí), zejména však bude podáván v kombinaci s dalšími hypolipidemiky (zejména statiny) u nemocných, u kterých se nedaří dosáhnout cílových hodnot. Velmi významnou skupinu pacientů indikovaných k léčbě Praluentem budou tvořit nemocní s familiární hypercholesterolemií (FH). V současné době medicíny založené na důkazech je třeba ověřovat účinky každého nového léku v kontrolovaných studiích. Předložené sdělení je zaměřeno na výsledky studií, které ověřovaly účinky terapie alirokumabem na lipidy a lipoproteiny, na bezpečnostní parametry a na vybrané ukazatele, ze kterých lze vyvozovat alespoň předběžné závěry směrem ke kardiovaskulární účinnosti a bezpečnosti. S ohledem na to, že naše pracoviště má již velké vlastní zkušenosti s prováděním studií s alirokumabem, je poslední část věnována i subjektivnímu pohledu na studie s tímto novým hypolipidemikem.

Klíčová slova: alirokumab – familiární hypercholesterolemie – kardiovaskulární riziko – Praluent® – statinová intolerance

Alirocumab, Praluent® in the light of studies

Abstract
Very promising medicines in the class of brand new hypolipidemic drugs, specifically PCSK9 inhibitors, are now registered on a global scale (alirocumab was the very first medicine of this class in the world registered by an American drug agency FDA) Alirocumab, Praluent is a fully human monoclonal antibody to PCSK-9 enzyme (proprotein convertase subtilisin kexin-9). PCSK-9 enzyme plays an important role in the metabolism of LDL-cholesterol through affecting the breakdown and eventually the amount and activity of LDL-receptors. PCSK9 inhibitors are bringing an important advancement in the treatment of disorders of lipid metabolism and in preventive cardiology. Alirocumab can be administered as monotherapy (mainly to statin-intolerant patients), however it will be primarily administered in combination with the other hypolipidemic drugs (in particular statins) where the effort to reach target values has not succeeded. A very important group of patients indicated for treatment with Praluent will comprise patients with familial hypercholesterolemia (FH). In the modern era of evidence based medicine it is necessary to verify the effects of every new drug in controlled studies. The presented conclusions focus on the results of the studies which verified the effects of alirocumab therapy on lipids and lipoproteins, on safety parameters and selected indicators, which suggest at least preliminary conclusions in favour of cardiovascular efficacy and safety. As our centre has its own extensive experience of conducting studies with alirocumab, the final part also considers a subjective view on the studies with this new hypolipidemic drug.

Key words: alirocumab – cardiovascular risk – familial hypercholesterolemia – Praluent® – statin intolerance

Úvod

Terapie hyperlipoproteinemií (HLP) a dyslipidemií (DLP) je dnes již považována za racionální a obecně akceptovaný přístup v prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) podmíněných aterosklerózou. Navzdory obrovskému pokroku v terapii HLP, který je dokumentován například metaanalýzami statinových studií, ale i pozitivními výsledky studie IMPROVE IT, která potvrdila platnost LDL-principu a redukci KVO na základě „nestatinového" snížení LDL-choesterolu (LDL-C), stále existuje významný

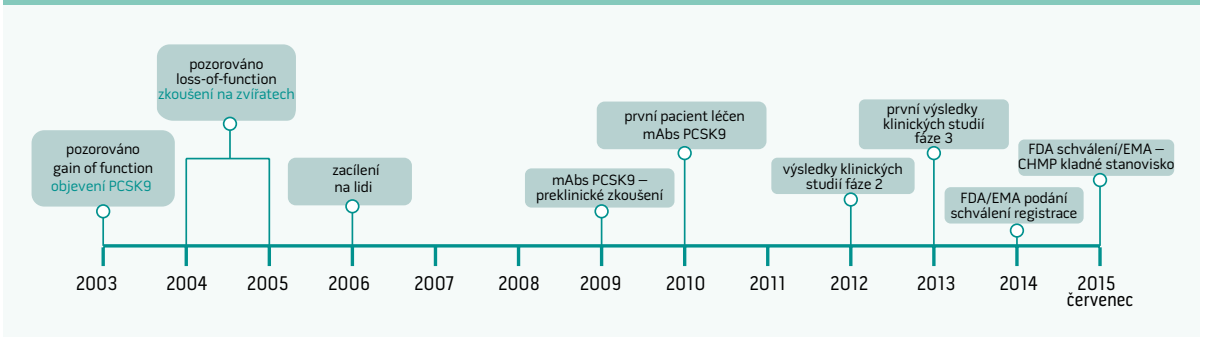
proLékaře.cz | 18.7.2025

počet nemocných, u kterých se KVO projeví, a mnozí na něj umírají. Podíváme-li se na výsledky studie POSCH (léčba HLP ileálním by-passem), regresi aterosklerózy po léčbě LDL-aferézou nemůžeme přehlédnout, a pak naším zásadním terapeutickým opatřením v prevenci KVO musí být snaha o maximální snížení LDL-C. A protože současná léčba (především statiny, vysokodávkovanými statiny a statiny v kombinaci s ezetimibem), jakkoliv je velmi účinná, nevede u vysokého procenta nemocných s HLP k dosažení cílových hodnot, nelze se divit snaze o vývoj nových ještě účinnějších hypolipidemik. Toto úsilí o přípravu nových hypolipidemik vedlo k přípravě několika skupin léků, z nichž největší perspektivu lze předpokládat u skupiny PCSK9-inhibitorů. To, že vývoj šel kupředu opravdu velmi rychle, dokumentuje obr. 1, který znázorňuje postupné klíčové okamžiky od objevu PCSK9 až po období klinických studií a začátků léčby.

Alirokumab – program klinického ověřování, přehled studií

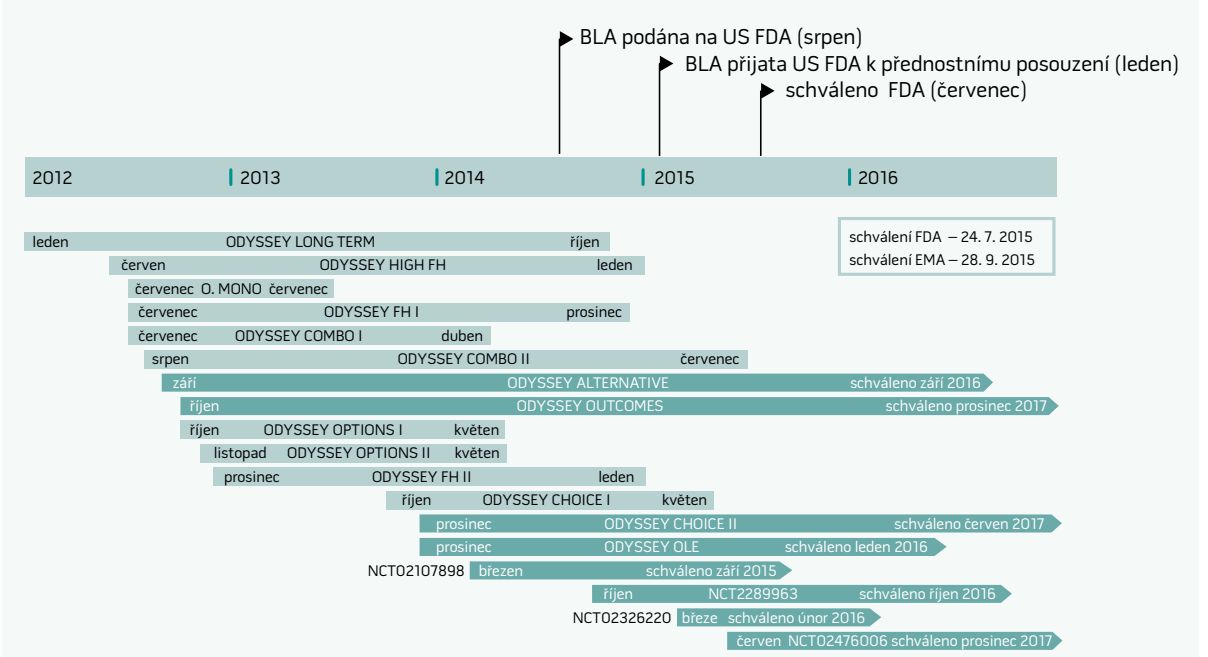
Účinky alirokumabu (Praluent®), stejně jako bezpečnost jeho podávání jsou ověřovány v rozsáhlém programu klinických studií nazvaném ODYSSEY. Pro ilustraci uvádíme

Obr. 1 | Historie vývoje objevu PCSK9
Klinický vývoj alirokumabu pro léčbu dospělých trpících heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo klinicky potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním aterosklerotické etiologie



BLA – Biologics License Application/žádost o licenci pro biologika **EMA CHMP** – European Medicines Agency The Committee for Medicinal Products for Human Use/Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury **(US) FDA** – Food and Drug Administration/Úřad pro kontrolu potravin a léčiv

Obr. 2 | Program ODYSSEY



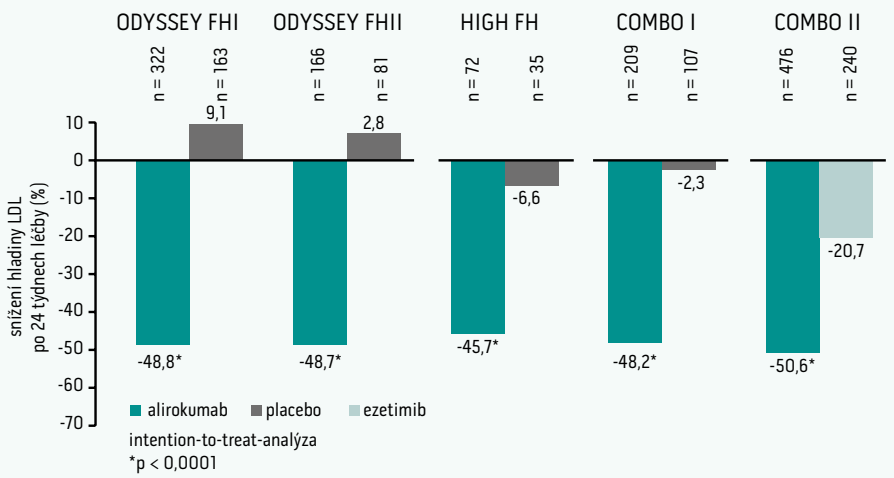
proLékaře.cz | 18.7.2025

základní strukturu tohoto programu s uvedením základní charakteristiky jednotlivých studií (obr. 2).

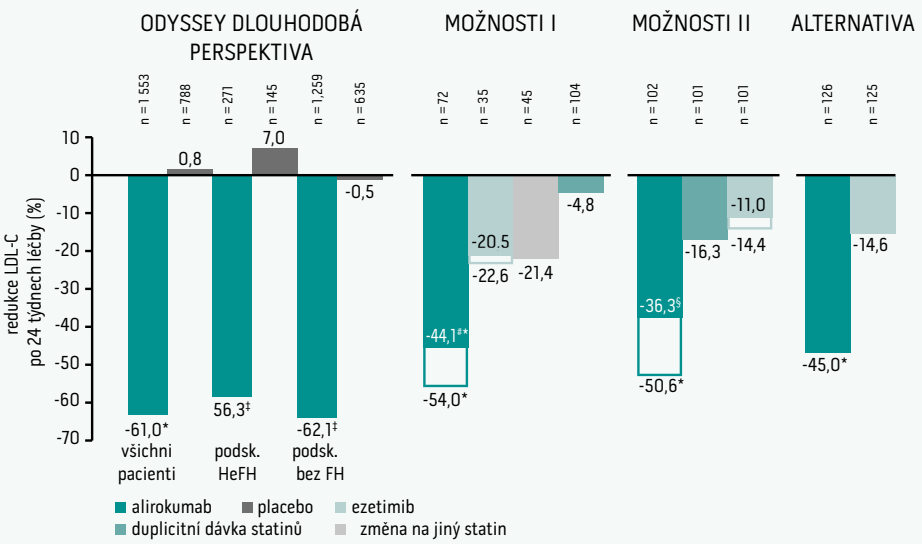
Není cílem tohoto sdělení rozebírat design a uspořádání těchto studií. Povšimněme si pouze faktu, že program těchto studií byl zahájen v roce 2012 a ukončení nejdelších studií a studií zahájených nejpozději je plánováno ke konci roku 2017. Na tomto místě je třeba uvést pouze základní skupiny nemocných, u kterých byl či je alirokumab ověřován:

- u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH) – studie ODYSSEY FH I, FH II a high FH
- u nemocných se statinovou intolerancí – ODYSSEY Alternative
- v monoterapii – ODYSSEY mono
- v kombinaci se statiny a ezetimibem – ODYSSEY Opitions I a II, ODYSSEY Combo I a II
- v dlouhodobé studii – ODYSSEY Long Term
- ve studii sledující kardiovaskulární (i další) výsledky při dlouhodobé léčbě – studie ODYSSEY Outcomes, která splňuje všechny nároky na dlouhodobou randomizovanou, dvojitě slepou „morbiditně mortalitní" studii odpovídající současné praxi medicíny založené na důkazech

Graf 1 | Program ODYSSEY (fáze 3) – přehled výsledků primárních cílů



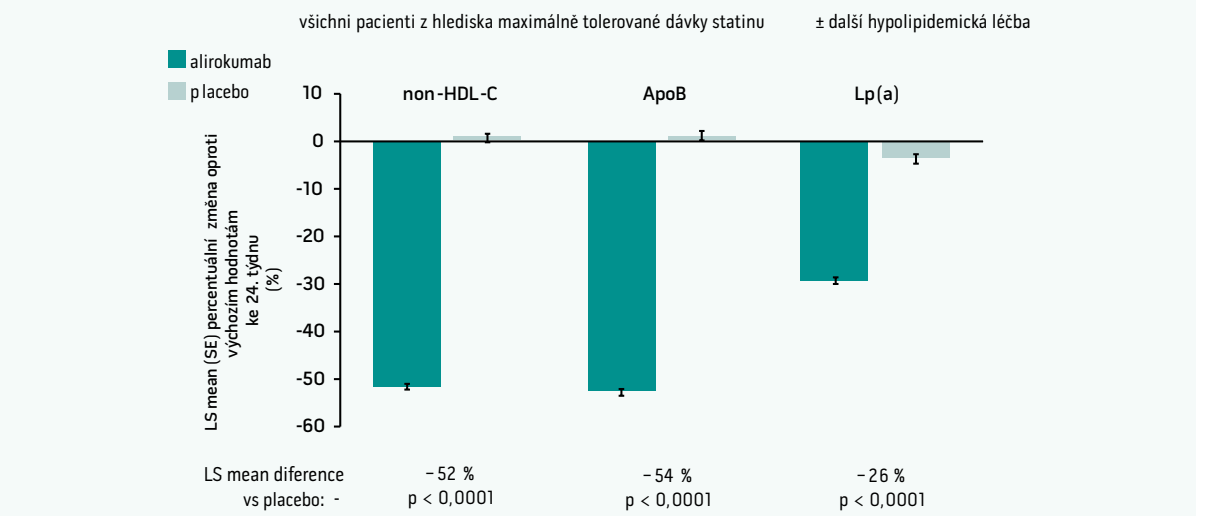
Graf 2 | Program ODYSSEY (fáze 3) – přehled výsledků primárních cílů



FH – familiární hypercholesterolemie

proLékaře.cz | 18.7.2025

Graf 3 | Další lipidové parametry (kromě LDL-C)



HeFH – hereditární familiární hypercholesterolemie

Ani při úctyhodném výčtu studií výše nezapomínáme na to, že alirokumab byl nejdříve ověřován ve studiích na zvířatech, posléze na zdravých dobrovolnících, a teprve pak u indikovaných nemocných.

Účinnost alirokumabu ve studiích u různých populací a při různé organizaci projektu

Jeden fakt je třeba zdůraznit. V každém případě jsou výsledky až neuvěřitelně konzistentní, samozřejmě, s jistou variabilitou odpovídající studované populaci, ale rozhodně jednoznačné. Koncentrace LDL-C se snižuje o 50 až > 60 %, hladina apoB klesá o 40–50 %, koncentrace nonHDL-C se snižuje o zhruba 50 %. K pozitivním změnám dochází i u parametrů, které nejsou primárním cílem léčby alirokumabem, u HDL-C a triglyceridů.

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

Jiným pohledem na účinnost inhibitorů PCSK9 je zhodnocení procenta nemocných, kteří dosahují cílových hodnot LDL-C. Opět samozřejmě záleží na charakteristice sledované skupiny a také na tom, jakou cílovou hodnotu jsme stanovili na počátku studie. V každém případě ale léčba alirokumabem vedla k výraznému nárůstu nemocných, kteří cíle LDL-C dosáhli. Cílové hodnoty dosahovalo nejčastěji asi 70 % nemocných (se širším rozmezím od 40 do 80 %). Protože jsou, jak je uvedeno, výsledky studií velmi homogenní, dovolíme si pro ilustraci uvést výsledky několika studií (graf 1 a graf 2).

Pokles LDL-C přitom není závislý na výchozí koncentraci LDL-C. Graf 3 potom ukazuje, že účinek alirokumabu nastupuje velmi rychle, plný účinek je patrný již po několika týdnech léčby. Účinek je potom setrvalý a nedochází k jeho zmenšení v čase. Graf 3 znázorňuje účinek alirokumabu na sekundární sledované lipidové parametry. Významný pokles non-HDL-C by bylo lze očekávat podobně jako pokles koncentrace apolipoproteinu B. Poněkud překvapivým, ale o to víc pozitivním nálezem je snížení Lp(a), který je, jak známo, samostatným rizikovým faktorem pro rozvoj KVO. Hladiny Lp(a) se dosud nedařilo žádným reálně používaným hypolipidemikem ovlivnit.

Alirokumabem dosahovaný pokles Lp(a) ve většině studií zhruba o 30 % může mít z preventivně kardiologického hlediska skutečně velký význam. Ten by mohl být ještě více vyjádřen třeba u nemocných s familiární hypercholesterolemií, u kterých bude Praluent® jistě často indikován. Právě u těchto nemocných se zvýšeným koncentracím Lp(a) připisuje mimořádný nárůst KV-rizika. Bude proto mimořádně zajímavé sledovat klinický odraz snížení tohoto významného rizikového parametru.

Bezpečnost alirokumabu ve studiích

Výsledky studií s alirokumabem prokázaly skutečně mimořádně dobrou toleranci léčby nemocnými. Výskyt nežádoucích účinků je vzácný, velmi podrobně byly v tomto směru sledovány skupiny nemocných, u kterých docházelo k velmi výraznému poklesu cholesterolu, a ani u nich nebyly hlášeny žádné alarmující signály. Bezpečnost alirokumabu dokumentuje i tabulka a graf 4: ukazují, že výskyt nežádoucích účinků po alirokumabu je stejný jako po placebu (s jedinou výjimkou – reakce v místě vpichu, které nebyly hodnoceny jako významné).

Alirokumab a kardiovaskulární výstupy

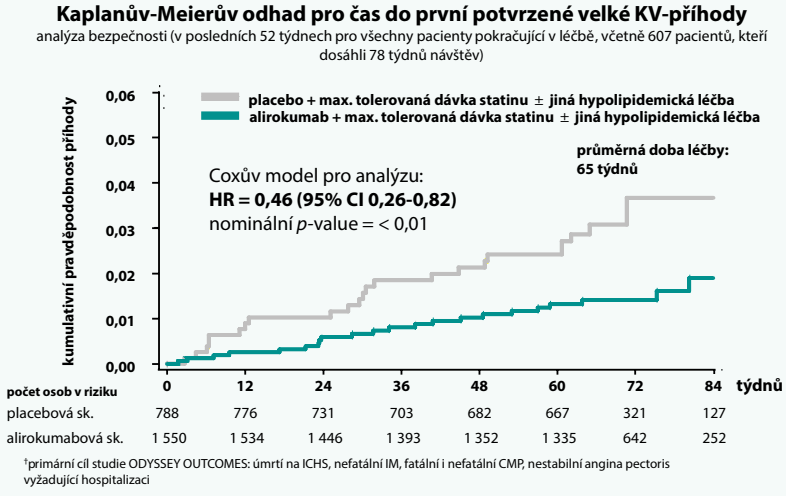
Všechny výše uvedené účinky na lipidový a lipoproteinový metabolizmus stejně jako dobrá tolerance nemocnými

proLékaře.cz | 18.7.2025

Tab | Nejčastější nežádoucí účinky jsou stejně časté nebo podobné po alirokumabu jako po placebu

	nestatinová léčba (n = 231)		
	placebo n = 58 (%)	alirokumab 75mg Q2W* n = 115 (%)	alirokumab 150 mg Q4W* n = 58 (%)
infekce a infestace	**13 (22,4)**	**32 (27,8)**	**22 (37,9)**
nazofaryngitida	3 (5,2)	10 (8,7)	5 (8,6)
infekce urinárního traktu	1 (1,7)	4 (3,5)	4 (6,9)
infekce horních cest dýchacích	4 (6,9)	4 (3,5)	3 (5,2)
neurologická onemocnění	**8 (13,8)**	**17 (14,8)**	**12 (20,7)**
bolesti hlavy	3 (5,2)	10 (8,7)	5 (8,6)
závratě	4 (6,9)	1 (0,9)	4 (6,9)
onemocnění gastrointestinálního traktu	**8 (13,8)**	**20 (17,4)**	**10 (17,2)**
nevolnost	2 (3,4)	6 (5,2)	3 (5,2)
průjem	3 (5,2)	5 (4,3)	1 (1,7)
dermatologická onemocnění	**6 (10,3)**	**9 (7,8)**	**8 (13,8)**
vyrážka	0	1 (0,9)	3 (5,2)
muskuloskeletální onemocnění a onemocnění pojivové tkáně	**12 (20,7)**	**33 (28,7)**	**14 (24,1)**
artralgie	2 (3,4)	7 (6,1)	7 (12,1)
svalové křeče	0	8 (7,0)	3 (5,2)
myalgie	3 (5,2)	7 (6,1)	3 (5,2)
bolest končetin	1 (1,7)	4 (3,5)	3 (5,2)
bolesti zad	0	6 (5,2)	2 (3,4)
všeobecné obtíže a obtíže způsobené aplikací	**8 (13,8)**	**20 (17,4)**	**12 (20,7)**
reakce v místě vpichu	0	4 (3,5)	8 (13,8)
únava	0	5 (4,3)	4 (6,9)
zranění, otravy a další obtíže způsobené aplikací	**6 (10,3)**	**12 (10,4)**	**5 (8,6)**
pády	2 (3,4)	6 (5,2)	0

Graf 4 | Pokles kardiovaskulárních příhod (data z bezpečnostní analýzy)



LS mean – metoda nejmenších čtverců

proLékaře.cz | 18.7.2025

Obr. 3 | PRALUENT alirokumab, aplikátor

a praktická absence nežádoucích účinků jsou samozřejmě pozitivní. Na druhé straně je nepopiratelným faktem, že hladiny lipidů ovlivňujeme proto, abychom zlepšili prognózu našich nemocných. Mortalitně morbiditní studie s PCSK9 inhibitory probíhají. Výsledek studie Odyssey outcomes s alirokumabem, která ověří schopnost přípravku Praluent® ovlivnit KV-morbiditu a mortalitu bude k dispozici až v letech 2017/18. Musíme tedy počkat. Na druhé straně nelze přehlédnout pozitivní výsledek analýzy bezpečnostních dat při léčbě alirokumabem, který byl v letošním roce publikován v New England Joural of Medicine. Již roční léčba alirokumabem vedla nejen k pozitivním změnám v lipidovém profilu, ale především k poklesu KV-rizika (KV-příhod) o 54 %! Jakkoliv nelze tento výsledek přeceňovat, opravdu se nejedná o data z morbiditně mortalitní studie, je třeba uvést, že výsledky podporují hypotézu, že léčba alirokumabem se ubírá, z hlediska prevence KVO, správným směrem (obr. 3).

Praluent® ve studiích, trochu subjektivně

S ohledem na to, že se naše centrum účastnilo celé řady studií, ve kterých byly a jsou ověřovány účinky alirokumabu, uvedeme na konec také vlastní zkušenost. PCSK9-inhibitory nebyly prvními hypolipidemickými léky, které se podávají parenterálně, nicméně musíme uvést, že zkušenost s těmito léky byla až překvapivě dobrá. (Na tomto místě ponecháváme trochu stranou subjektivní představu, že pacienti nebudou chtít „kvůli cholesterolu" podstupovat injekční léčbu. Opak byl pravdou a pacienti jsou s autoaplikací více než spokojeni.) Pacienti tolerují alirokumab (75 mg nebo 150 mg 1krát za dva týdny, subkutánní injekce 1 ml v předplněné stříkačce/aplikátoru – obr. 3) velmi dobře, s nežádoucími účinky léčby jsme se prakticky nesetkali. V bezpečnostní laboratoři, a pokud jde o vynikající hypolipidemický účinek musíme slevit ze subjektivního pohledu a odkázat na oficiální publikovaná data, protože studie jsou zaslepené. Nicméně první výsledky, které máme k dispozici u našich nemocných, léčených podle výsledků naší vlastní laboratoře, je účinnost i bezpečnost plně odpovídající výsledkům publikovaným a prezentovaným v časopisech a na přednáškách.

Závěr

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

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

V článku byly částečně použity texty z práce Alirocumab (Praluent®) – přehled studií publikované v časopise HYPERTENZE & kardiovaskulární prevence 2016; 1: 30–34 (publikováno 15. 5. 2016).

Článek vznikl za částečné podpory projektu ScreenPro FH.
Práce byla podpořena granty: AZV 15–28876A, AZV 15–28277A, IAS – Pfizer IGLC Grant.

proLékaře.cz | 18.7.2025

Literatura

1. 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.

2. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: Design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. J Clin Lipidol 2014; 8(6): 554–561.

3. Cannon CP, Blazing MA, Giuliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372(25): 2387–2397.

4. McKenney J, Swergold G, DiCioccio T et al. Dynamics between the monoclonal antibody alirocumab (SAR236553/REGN727), Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. In: 81st European Atherosclerosis Society Congress. Lyon, France. 2013. [abstract no. 298]. Dostupné z WWW: <http://www2.kenes.com/eas2013/pages/home.aspx>.

5. Lunven C, Paehler T, Poitiers F et al. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. Cardiovasc Ther 2014; 32(6): 297–301.

6. Regeneron Pharmaceuticals Inc, Sanofi-aventis. PRALUENT (alirocumab): US prescribing Information. 2015. Dostupné z WWW: <http://www.regeneron.com/Praluent/Praluent-fpi.pdf>.

7. Rey J, Poitiers F, Paehler T et al. Randomized, partial blind study of the pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple subcutaneous doses of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, administered every 4 weeks alone or in combination with ezetimibe or fenofibrate in healthy subjects. J Am Coll Cardiol 2014; 63(12 S). Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735–1097(14)61375–9>.

8. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J 2015; 169(6): 906–915.e13. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.03.004>.

9. Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. [ODYSSEY COMBO II Investigators]. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J 2015; 36(19): 1186–1194.

10. 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.

11. Bays H, Gaudet D, Weiss R et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(8): 3140–3148.

12. Bays H, Farnier M, Gaudet D et al. Efficacy and safety of combining alirocumab with atorvastatin or rosuvastatin versus statin intensification or adding ezetimibe in high cardiovascular risk patients: ODYSSEY OPTIONS I and II [Late-Breaking Clinical Trial Abstracts]. Circulation 2014; 130(23): 2118–2119.

13. Roth E, Rader DJ, Moriarty P. Phase 3 randomized trial evaluating alirocumab every four weeks dosing as add-on to statin or as monotherapy: ODYSSEY CHOICE I. In: 17th International Symposium on Atherosclerosis. Amsterdam 2015. Dostupné z WWW: <http://www.athero.org/isa2015/ClinicalBreak/Roth.pdf>.

14. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. J Am Coll Cardiol 2012; 59(25): 2344–2353.

15. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. N Engl J Med 2012; 367(20): 1891–1900.

16. Teramoto T, Kobayashi M, Uno K et al. Efficacy and safety of alirocumab in Japanese patients with hypercholesterolemia on stable statin therapy: first data with the 75 mg every two weeks dose [abstract no. 13651]. In: 87th Annual Scientific Sessions of the American Heart Association. 2014.

17. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. Int J Cardiol 2014; 176(1): 55–61.

18. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. [ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators]. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol 2015; 9(6): 758–769.

19. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: results of ODYSSEY FH I and FH II studies [abstract no. 2125]. In: European Society of Cardiology. 2015

20. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ. ODYSSEY HIGH FH: Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2014; 130(23): 2119. Dostupné z WWW: <https://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469616.pdf>.

21. Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9836): 29–36.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

✉ **richard.ceska@vfn.cz**

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

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 24. 4. 2016
Přijato po recenzi 11. 5. 2016