

**KRAWIEC, Paulina, MADEJ, Karolina, WOLANIN, Izabela, ZIELONKA, Bartłomiej, KOWALCZYK, Ilona, STACHYRA, Bartłomiej, WOLANIN, Marta, STAWIKOWSKI, Cezary, DENGLER, Barbara & OSIŃSKA, Aleksandra. Inclisiran - hope in the fight against dyslipidemia. Journal of Education, Health and Sport. 2023;27(1):11-18. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.27.01.001> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43552> <https://zenodo.org/record/7901457>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 12.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 05.05.2023. Published: 05.05.2023.

## **Inclisiran - nadzieja w walce z dyslipidemią**

## **Inclisiran - hope in the fight against dyslipidemia**

Paulina Krawiec  
paulina.krawiec96@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-9527-5837>  
1 Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

Karolina Madej  
karolinamadej01@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0007-4571-6650>  
1 Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

Izabela Wolanin  
izabela-wolanin@wp.pl  
<https://orcid.org/0009-0001-3290-5635>  
1 Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

Bartłomiej Zielonka  
bvrtlomiej.zi@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7788-1342>  
1 Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

Ilona Kowalczyk  
ilonaxkowalczyk@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-8669-3068>  
Independent Public Clinical Hospital prof. W. Orłowski in Warsaw

Bartłomiej Stachyra  
bartlomiejstachyra@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0009-2119-416X>  
1 Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

Marta Wolanin  
marta.wolanin03@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0000-3988-346X>  
1 Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

Cezary Stawikowski  
cezary.stawikowski@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3026-8617>  
1 Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

Barbara Dengler  
barbaradengler@poczta.fm  
<https://orcid.org/0009-0001-8220-8264>  
I Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

Aleksandra Osińska  
[aleksandraosinska23@gmail.com](mailto:aleksandraosinska23@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0002-0351-9724>  
I Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

## ABSTRACT

**Introduction:** Lipid disorders are one of the most common modifiable risk factors for cardiovascular disease. Until now, the mainstay of dyslipidemia treatment was the use of widely available statins. These drugs, despite significantly lowering cholesterol and bringing its concentration to desired values were associated with a number of side effects. In addition, the need for daily use of statins is inconvenient for patients and leads to their irregular use and, consequently, failure to achieve the desired effect. The new drug, inclisiran, which is a PCSK9 inhibitor, represents the future in the treatment of lipid disorders. Studies conducted to date have explored the drug's mechanism of action, frequency of administration to achieve the desired effect, and side effects. The results of these studies have confirmed the significant efficacy of inclisiran, which may become a major form of treatment for dyslipidemia in the future.

**Purpose of the work:** This article reviews the state of knowledge based on available studies on inclisiran. The aim of the review is to present the most important information about this drug related to the mechanism of action, effects on the body or assessment of efficacy.

**Materials and methods:** The authors, based on databases such as PubMed, Scopus and Google Scholar, created a paper summarizing a review of currently available publications, concerning a new drug in the treatment of dyslipidemia- inclisiran. The authors searched for available information, using terms under the heading "key words" contained in other scientific papers.

### Summary

Inclisiran is a novel drug that represents the future in the treatment of dyslipidemia. Due to the lack of systemic effect, it has insignificant side effects, and the need for such rare administration will allow to obtain the desired lipid concentrations even in patients who do not cooperate.

**Keywords:** inclisiran; PCSK9 inhibitor; lipid disorders; ORION.

## ABSTRAKT

**Wprowadzenie:** Zaburzenia lipidowe są jednym z najczęściej spotykanych, modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Dotychczas podstawą leczenia dyslipidemii było stosowanie ogólnodostępnych statyn. Te leki, mimo znacznego obniżania cholesterolu i doprowadzania jego stężenia do wartości pożądanых wiązały się z szeregiem skutków ubocznych. Dodatkowo konieczność codziennego stosowania statyn jest uciążliwa dla pacjentów i doprowadza do ich nieregularnego stosowania, a w konsekwencji do braku osiągnięcia założonego efektu. Nowy lek – inclisiran, który jest inhibitorem PCSK9 stanowi przyszłość w leczeniu zaburzeń lipidowych. W dotychczas przeprowadzonych badaniach zgłębiano mechanizm działania leku, częstotliwość podawania w celu osiągnięcia pożądanego efektu oraz skutki uboczne. Wyniki tych badań potwierdziły znaczną skuteczność inclisiranu, który w przyszłości może stać się główną formą leczenia dyslipidemii.

**Cel pracy:** W artykule dokonano przeglądu stanu wiedzy na podstawie dostępnych badań na temat inclisiranu. Celem przeglądu jest przedstawienie najważniejszych informacji na temat tego leku związanych z mechanizmem działania, wpływem na organizm oraz oceną skuteczności.

**Materiały i metodyka:** Autorzy w oparciu o bazy danych takie jak PubMed, Scopus i Google Scholar stworzyli pracę podsumowującą przegląd dostępnych obecnie publikacji, dotyczących nowego leku w leczenie dyslipidemii- inclisiran. Autorzy poszukiwali dostępnych informacji, posługując się terminami zawartymi w rubryce „słowa kluczowe”, zawartych w innych pracach naukowych.

#### **Podsumowanie**

Inclisiran jest nowatorskim lekiem, który stanowi przyszłość w leczeniu dyslipidemii. Ze względu na brak działania ogólnoustrojowego ma mało znaczące skutki uboczne, a konieczność tak rzadkiego podawania pozwoli uzyskać pożądane stężenia lipidów nawet u mało współpracujących pacjentów.

**Słowa kluczowe:** inclisiran; inhibitor PCSK9; zaburzenia lipidowe; ORION.

#### **1. Wprowadzenie:**

Zaburzenia lipidowe są nadal jednym z najbardziej globalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu II, nałogu palenia tytoniu, małej aktywności fizycznej oraz złych nawyków żywieniowych należy do modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań. [1,2]

Stosowanie odpowiedniej diety przy wysokim stężeniu cholesterolu jest często działaniem niewystarczającym do uzyskania pożądanych norm poszczególnych frakcji cholesterolu i wymaga włączenia leczenia hipolipemizującego. [3] Za główny element w prewencji miażdżycowej uważa się obniżanie stężenia LDL-C. [4] Statyny to podstawowe leki w leczeniu hipercholesterolemii. Mimo wykazanej skuteczności w obniżaniu cholesterolu o małej gęstości oraz ich szerokiej dostępności, u niektórych pacjentów nie udaje uzyskać się docelowych wartości LDL-C. Jest to związane z szeregiem działań niepożądanych statyn oraz koniecznością ich częstego przyjmowania. [4,5,7].

Rewolucją w leczeniu dyslipidemii było odkrycie białka PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) oraz późniejszy rozwój inhibitorów PCSK9, które w odmienny sposób niż znane dotychczas leki hipolipemiczne obniżają stężenie LDL-C we krwi. [5]

#### **2. Epidemiologia:**

Pomimo tego, że środowisko medyczne uświadamia społeczeństwo jak poważny problem stanowią zaburzenia lipidowe i ich powikłania oraz stawia duży nacisk na regularną kontrolę nadal około 60% ludzi nie jest świadoma podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi. W Polsce problem ten dotyczy około 21 mln ludzi. Średnio tylko 2 na 10 osób regularnie wykonuje lipidogram i zna swoje wyniki.[6] Zakładając, że średnio lekarz opiekuje się około 2500 pacjentami, z czego 75% stanowią osoby dorosłe oraz uwzględniając rozpowszechnienie dyslipidemii w Polsce na około 70 % osób w populacji powyżej 18 r.ż. można założyć, że każdy lekarz ma kontakt z około 1100-1500 osobami z zaburzeniami lipidowymi.[1]

#### **3. PCSK9- rola w metabolizmie LDL-C**

Białko PCSK9 jest proteazą serynową należącą do rodziny konwertazy proproteinowej. [9] Odgrywa kluczową rolę w metabolizmie cząsteczek LDL-C. Głównie jego synteza odbywa się w retikulum endoplazmatycznym hepatocytów. [7,8,9] Dodatkowo mniejsze ilości tego białka powstają również w jelitach, nerkach, nadnerczach, trzustce, płucach oraz mózgu. [8,10]

PCSK9 zwiększa ilość krążących cząsteczek LDL-C poprzez wiązanie receptorów dla LDL (LDLR) w hepatocytach oraz w układzie krążenia. [8,9,10] Odbywa się to za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego SREBP-2- białka wiążącego sekwencje odpowiedzi na sterole. PCSK9 łączy się z fragmentem LDLR zawierającym domenę EGF-A. W wyniku tego połączenia dochodzi do internalizacji kompleksów LDLR-PCSK9, a w konsekwencji do zniszczenia w lizosomach komórek. [10] PCSK9 hamuje degradację apoB przez lizosomy w hepatocytach, która jest niezbędna do przemian lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) oraz lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL). Efektem tego działania jest wzrost stężenia w osoczu nie tylko LDL-C, ale również innych lipoprotein jak VLDL czy IDL. [10,13] Dodatkowo w badaniach wykazano dodatkowy udział PCSK9 w rozwoju blaszki miażdżycowej i zakrzepicy poprzez mechanizmy przyczyniające się do aktywacji płytek, rekrytacji leukocytów i tworzenia skrzepów. [9,14]

W poznaniu znaczenia białka PCSK9 w metabolizmie LDL i jego znaczącego udziału w rozwoju miażdżycy pomogła genetyka. Wykryto, że mutacje typu loss-of-function w PCSK9 wiążą się ze spadkiem stężenia LDL-C. [12] Natomiast mutacje typu gain-of function predysponują do wzrostu poziomu LDL-C oraz przyczyniają się do rozwoju rodzinnej hipercholesterolemii. [12,14]

Poprzez poznanie mechanizmu działania PCSK9 oraz jego ogromnej roli w rozwoju miażdżycy i jej powikłań kamieniem milowym w leczeniu dyslipidemii stało się odkrycie nowych leków- inhibitorów PCSK9. Należą do nich ewolokumab i alirokumab, bococizumab - przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9. [8,14] Nowszym przedstawicielem tej grupy leków jest inclisiran, który poprzez ingerencję w materiał RNA komórki hamuje syntezę białka PCSK9. [11,12]

## **4. Inclisiran**

### **4.1 Budowa, mechanizm działania**

Inclisiran jest małym, krótkołańcuchowym, syntetycznym kwasem rybonukleinowym (siRNA) składającym się z 21-23 nukleotydów. W odróżnieniu od dotychczas zatwierdzonych przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCSK9 zmniejszających stężenie PCSK9 tylko w osoczu, inclisiran działa już na poziomie wewnątrzkomórkowym. [15] Poprzez wiązanie się z mRNA PCSK9 blokuje translację i tym samym hamuje powstawanie PCSK9 w hepatocytach. [15,16,17] Spadek stężenia białka PCSK9 sprzyja zwiększeniu ilości LDLR, a w konsekwencji do zwiększonego wychwytu LDL-C i zmniejszenia jego stężenia we krwi. [13,15]

### **4.2 Farmakodynamika**

Początkowo opracowano ALN-PCS, czyli siRNA specyficzne dla PCSK9 zawarte w nanocząsteczce lipidowej. Wyniki badań pokazały, że doszło do spadku PCSK9 o 70%, a stężenie LDL-C zostało zredukowane o 60% w ciągu 48h. Taki efekt utrzymał się przez około 3 tygodnie. [13,14] Po zmodyfikowaniu pierwotnego ALN-PCS powstał ALN-PCSsc, który charakteryzował się dużym powinowactwem do receptorów asialoglikoproteinowych (ASGPR) obecnych w hepatocytach ze względu na sprzężenie z trójwartościowymi węglowodanami N-acetylogalaktozaminowymi (GalNAc). [13,15,16] Tak zmodyfikowana cząsteczka jest bardzo szybko wychwytywana przez wątrobę, co sprawia, że w ciągu 24h od podania jest już niewykrywalna w osoczu. [13]. Obecności GalNAc w cząsteczce inclisiranu umożliwiła osiągnięcie pomyślnych efektów terapeutycznych przy niższych dawkach leku. [16]

Głównym narządem, w którym dochodzi do syntezy PCSK9 jest wątroba. Jednakże wiadomo, że ekspresję tego białka wykazują również takie tkanki jak np. trzustka, jelito. [8,10] Z tego powodu obawiano się, że zastosowanie inhibitorów PCSK9 pociągnie za sobą niepożądane konsekwencje ze strony innych narządów. Udowodniono, że genetycznie uwarunkowany niedobór PCSK9, może przyczynić się do rozwoju nietolerancji glukozy, a w konsekwencji cukrzycy, czy zaburzenia trawienia tłuszczu i ich akumulacji. Jednakże wykazano, że takie skutki mogą wystąpić w przypadku lokalnego niedoboru PCSK9, niż spadku stężenia tego białka w osoczu. Inclisiran dzięki swojej budowie wychwytywany jest przez hepatocyty i działa głównie wewnątrzwątrobowo, zmniejszając do minimum skutki uboczne mogące wynikać z niedoboru PCSK9 w innych narządach. [12]

### **4.3 Farmakokinetyka**

Struktura ALN-PCSsc jest bardziej stabilna i specyficzna tkankowo, dzięki czemu jest zwiększona aktywność biologiczna leku. Te cechy umożliwiają dawkowanie inclisiranu znacznie rzadziej. [13,19] Uważa się, że iniekcje podskórne inclisiranu w 0,3 miesiącu a następnie co 6 miesięcy powodują spadek stężenia LDL-C o około 50%. [19,20] W przeprowadzonych badaniach na myszach wykazano, że niezależnie od podanej dawki inclisiranu największy spadek stężenia PCSK9 i LDL-C nastąpił po około 20 dniach od podskórnego podania leku. Im większą dawkę podano, tym dłużej utrzymywał się efekt. [13,18,19] W zależności od dawki efekt wyciszający geny PCSK9 uzyskuje się na ponad 9 miesięcy. [13] Wyniki badań 1. fazy pokazały, że po 180 dniach od iniekcji nie obserwuje się spadku stężenia lipidów w ilości mniejszej niż 300 mg. [18]

### **4.4 Badania kliniczne**

Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa Inclisiranu odbywa się w programie ORION (aktualnie w kontynuacji – VICTORION). [1,14] Obecnie przeprowadzono badania przedkliniczne oraz badania kliniczne 1 i 2 fazy, natomiast badania 3 fazy są w toku. [19,21] Badania przedkliczne wykazały liniową korelację między dawką Inclisiranu, a jego skutecznością, stąd decyzja o zainicjowaniu badań klinicznych. [19] Badanie I fazy wykonano u 32 zdrowych osób, u których stężenie LDL-C było wyższe od 116 mg/dl. Uczestników podzielono losowo w stosunku 3:1 do otrzymania pojedynczego wlewu dożylnego różnych dawek leku lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym fazy 1 było określenie bezpieczeństwa oraz tolerancji leku, natomiast drugorzędowym punktem końcowym ocena farmakokinetyki oraz wpływ na stężenie białka PCSK9 i LDL-C. Wyniki badań 1 fazy pokazały, że przy zastosowaniu najwyższej dawki ALN-PCS doszło do spadku stężenia PCSK9 w osoczu o około 70% oraz LDL-C o około 40%. [19,22] W kolejnym badaniu fazy 1 wzięło udział 24 zdrowych ochotników, u których stężenie LDL-C wynosiło przynajmniej 100mg/dl. Lek podawano w postaci pojedynczych dawek (25, 100, 300, 500, 800 mg) lub wielokrotnych wstrzyknięć (125 mg raz w tygodniu w przypadku 4 dawek, 250 mg co drugi tydzień w przypadku dwóch dawek oraz 300 mg lub 500 mg w miesiącu w przypadku dwóch dawek). W przypadku pojedynczych wstrzyknięć znaczący efekt uzyskano przy podaniu minimum 100 mg inclisiranu. Pojedyncze dawki leku  $\geq 300$  mg spowodowały spadek stężenia PCSK9 o 74,5% od wartości wyjściowej do 84. dnia. Ponadto po podaniu pojedynczej dawki 500 mg zaobserwowano maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C o 50,6% od wartości wyjściowej. [23, 24] Przy podaniu pojedynczej dawki  $\geq 300$  mg efekt zmniejszenia stężenia PCSK9 i LDL-C utrzymywał się ponad 180 dni. Przy wielokrotnych wstrzyknięciach w grupie otrzymującej 500 mg miesięcznie zaobserwowano spadek PCSK9 o 83,8% i LDL-C o 59,7%. [13] Pierwszym badaniem II fazy było badanie ORION 1. Było ono przeprowadzone metodą

podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo. Lek podawano w iniekcji podskórnej. Wielokrotnie zwiększano dawki. Przeprowadzono je u 501 pacjentów. 65% stanowili mężczyźni. Średni wiek badanych to 63 lata. 6% pacjentów miało rodzinną hipercholesterolemię. [25] W badaniu wzięły udział osoby, u których współwystępował poziom LDL-C > 70 mg/dl oraz choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ASCVD) w wywiadzie lub pacjenci bez ASCVD ze stężeniem LDL-C > 100 mg/dl. [23] Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do poszczególnych grup. Pierwsza z nich otrzymywała pojedynczą dawkę Inclisiranu (200, 300 lub 500 mg) albo placebo. Natomiast druga otrzymała dwie dawki leku (100, 200 lub 300 mg) albo placebo odpowiednio w 1 i 90 dniu. Zmiana stężenia LDL-C w 180. dniu była pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania. [19,23] W 180. dniu największy spadek LDL-C uzyskano stosując schemat dwudawkowy z 300 mg inclisiranu. U 48% badanych, u których go zastosowano poziom LDL-C wyniósł <50 mg/dl. [23] W przypadku obu schematów doszło do znacznego obniżenia stężenia PCSK9. [14,25] Skuteczność inclisiranu oceniono również u pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HoFH) w badaniu ORION-2. Do tej pory w tej grupie pacjentów leczenie polegało na długoterminowej aferezie lipoprotein. [26] W badaniu ORION-2 udział wzięło czterech pacjentów chorych na HoFH, u których potwierdzono mutacje w obu allelach receptora LDL. U wszystkich pacjentów doszło do trwałego obniżenia stężenia PCSK9, a u trzech z nich dodatkowo zaobserwowano znaczną redukcję poziomu LDL-C. [27] W oparciu o te wyniki utworzono większy program badawczy fazy 3 (badanie ORION-5). Dodatkowo skuteczność i bezpieczeństwo inclisiranu zostanie oceniona u młodzieży cierpiącej na HoFH. (ORION-13). Badanie ORION-4 ocenia, czy inclisiran ma wpływ na zmniejszenie ryzyka udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego u pacjentów, którzy mają incydenty naczyniowe w wywiadzie. [28] W badaniu ORION-3 porównano działanie inclisiranu i ewolokumabu u badanych z chorobą sercowo-naczyniową i wysokim stężeniem LDL-C. [14]

III faza badań obejmuje badania ORION-9, ORION-10 oraz ORION-11. [21] W badaniu ORION-9 udział wzięli pacjenci z rozpoznaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH). Warunkiem włączenia do programu był poziom LDL-C co najmniej 2,6 mmol/L mimo leczenia maksymalną dawką statyn z lub bez przyjmowania ezetymibu. Odrzucono pacjentów leczonych przeciwciałami przeciwko PCSK-9. Pacjentów losowo przydzielono do grupy, w której podawano 300 mg inclisiranu s.c lub do grupy przyjmującej dopasowane placebo w 1, 90, 270 i 450 dniu. Pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania była zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej mierzona w 510. dniu badania. Doszło do spadku LDL-C o około 40% z wartości wyjściowej 3,92 mmol/l do ~2,35 mmol/l u pacjentów przyjmujących lek, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, gdzie nastąpił wzrost stężenia LDL-C o ~8%. Stężenie PCSK-9 było drugorzędowym punktem końcowym. W 510. dniu badania w grupie przyjmującej inclisiran doszło do spadku stężenia PCSK-9 o 61%, natomiast w grupie z placebo nastąpił wzrost tego białka o 18%. [29] Badania ORION-10 oraz ORION-11 zostały zgłoszone równolegle, ponieważ miały identyczne protokoły. Do badania ORION-10 zakwalifikowano osoby z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C  $\geq$  1,8 mmol/l. Natomiast w badaniu ORION-11 włączono pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego schorzenia np. cukrzycą oraz zwiększonym poziomem LDL-C  $\geq$  2,6 mmol/l. Podobnie jak w programie ORION-9 wykluczono pacjentów przyjmujących przeciwcała przeciwko PCSK-9. Uczestnikom podawano 284 mg sc lub placebo w dniach 1, 90, 270 i 450. [30] Przez 18 miesięcy oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo podawanego podskórnie inclisiranu. Wyniki obu badań potwierdziły, że podskórne podawanie inclisiranu co 6 miesięcy powoduje spadek stężenia LDL-C o ~50%. Dodatkowo doszło do zmniejszenia poziomu PCSK-9 o 69,8% w badaniu ORION-10 i o 63,6% w badaniu ORION-11. Dodatkowo udowodniono, że inclisiran powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B, trójglicerydów, lipoproteiny (a) oraz zwiększenie stężenia HDL w porównaniu do placebo. [14,30]

#### 4.5 Skutki uboczne

W przeprowadzonych badaniach klinicznych oceniano również bezpieczeństwo i ewentualne skutki uboczne inclisiranu. Wyniki badań potwierdziły, że lek jest stosunkowo bezpieczny, dobrze tolerowany przez pacjentów. Nie stwierdzono także istotnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującym ubocznym działaniem leku zgłaszanym u około 8% pacjentów jest reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmująca rumień, a także ból oraz wysypkę. U około 5% badanych doszło do nasilenia bólów stawów, a także do powstania przeciwciał przeciwko inclisiranowi. Rzadsze zaobserwowane objawy niepożądane to zapalenie oskrzeli w trakcie leczenia, ból mięśni oraz stawów, zmęczenie, bóle pleców, zapalenie nosogardzieli, nadciśnienie, biegunka, zawroty głowy. [20,33,34] U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaobserwowano klinicznie istotne zwiększenie poziomu enzymów wątrobowych i bilirubiny. U badanych nieobciążonych chorobami wątroby po podaniu inclisiranu nie odnotowano tak znacznego wzrostu. Mimo wzrostu prób wątrobowych nie odnotowano żadnych objawów klinicznych. [31,32] Nie są aktualnie znane przeciwwskazania do podawania inclisiranu. [20]

#### 4.6 Wskazania do włączenia leczenia

Wyniki poszczególnych badań pozwoliły stwierdzić, że podawanie inclisiranu 2 razy do roku w iniekcjach podskórnych obniża stężenie LDL-C do pożądanego poziomu. Tak rzadkie podawanie leku pozwala na

utrzymanie ciągłości leczenia i uzyskania odpowiedniego celu terapeutycznego, zwłaszcza u pacjentów mających problem z regularnym przyjmowaniem leków. W porównaniu do inclisiranu statyny oraz ezetymib należy podawać codziennie, a leczenie przeciwciałami przeciwko PCSK-9 obejmuje dwutygodniową terapię. [11,37] Aktualnie inclisiran jest wskazany u dorosłych, u których nie udaje uzyskać się pożądanego stężenia LDL-C przy leczeniu maksymalną tolerowaną dawką statyn oraz lekami zmniejszającymi wchłanianie cholesterolu w jelitach. Stosuje się go u pacjentów z pierwotną dyslipidemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) oraz z dyslipidemią mieszaną. [11,14]

Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) oraz European Atherosclerosis Society (EAS), które dotyczą leczenia hipercholesterolemii zalecają leczenie dyslipidemii w trzech krokach:

1. Na podstawie ryzyka sercowo naczyniowego ustalić docelowe stężenie LDL-C i włączyć maksymalną, tolerowaną dawkę statyn.
2. Przy braku osiągniętego efektu należy dołączyć inhibitor wchłaniania cholesterolu w jelitach.
3. Jeżeli poziom LDL-C nadal nie jest osiągnięty powinno się włączyć leki zmniejszające poziom PCSK-9. [35]

## 5. Redukcja stężenia LDL

Spadek stężenia LDL-C zależy od intensywności farmakoterapii i wynosi średnio:

1. ~30% przy umiarkowanym intensywnym leczeniu statyną (atorwastatyna 10–20 mg/d, rozuwastatyna 5–10 mg/d, simwastatyna 20–40 mg/d, prawastatyna 40 mg/d, lowastatyna 40 mg/d)
2. ~50% przy leczeniu intensywnym statyną (atorwastatyna 40–80 mg/d, rozuwastatyna 20–40 mg/d)
3. ~65% przy terapii skojarzonej statyną (terapia intensywna) i ezetymibem
4. ~60% przy leczeniu inhibitorem PCSK9
5. ~75% przy terapii skojarzonej statyną (terapia intensywna) i inhibitorem PCSK9
6. ~85% przy terapii skojarzonej statyną (terapia intensywna), ezetymibem i inhibitorem PCSK9. [36]

## 6. Podsumowanie

Inclisiran jest nowatorskim lekiem, który stanowi przyszłość w leczeniu dyslipidemii. Ze względu na brak działania ogólnoustrojowego ma mało znaczące skutki uboczne, a konieczność tak rzadkiego podawania pozwoli uzyskać pożądaną stężenia lipidów nawet u mało współpracujących pacjentów.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

## References:

[1] Banach M. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. Lekarz POZ Suplement. 2021;

[2] Beata Wożakowska-Kapłon, Krzysztof J. Filipiak, Artur Mamcarz, Marcin Barylski, Barbara Cybulska, Rafał Dąbrowski et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopot. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland — 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiologia Polska* 2014; 72, 9: 847–853; DOI: 10.5603/KP.2014.0182

[3] Czopek, A., Szopa, M., & Klupa, T. (n.d.). Hipercholesterolemia - leczenie żywieniowe i farmakologiczne.

[4] Agnieszka Mickiewicz, Joanna Marłęga-Linert, Marcin Fijałkowski, Filip Szymański, Krzysztof J. Filipiak, Marcin Gruchała. Inclisiran – rewolucja w leczeniu hipercholesterolemii? *Kardiologia Inwazyjna* 2021;16(4):150-154.

[5] C E Kosmas , A Muñoz Estrella , A Sourlas , D Pantou Inclisiran in dyslipidemia. *Drugs Today (Barc)*. 2021 May;57(5):311-319. doi: 10.1358/dot.2021.57.5.3277083

[6] Ewa Kurzyńska, Kardiologowie wypowiedzieli walkę hipercholesterolemii. Postulują m.in. zmiany w kartach wypisowych. <https://pulsmedycyny.pl/kardiologowie-wypowiedzieli-walke-hipercholesterolemii-postuluja-m-in->

zmiany-w-kartach-wypisowych-1176511 . [dostęp z dnia: 02-02-2023, 15:10]

[7] Dyrbuś K, Gąsior M, Penson P, Ray KK, Banach M. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol*. 2020 Jan-Feb;14(1):16-27.

[8] Kamil Janikowski, Małgorzata Lelonek. Inhibitory PCSK9 — nowa terapia hipolipemizująca. PCSK9 inhibitors — a new lipid-lowering therapy. *Folia Cardiologica* Tom 10, Nr 3 (2015) #42616 HTML

[9] Cristina Barale , Elena Melchionda , Alessandro Morotti , Isabella Russo. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci*. 2021 May 30;22(11):5880. doi: 10.3390/ijms22115880.

[10] Natalia Pauli , Monika Rać. PCSK9 – nowe perspektywy farmakoterapii hipolipemizującej u pacjentów z chorobą wieńcową. *Farmacja Polska*, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

[11] Iwona Kazimierska. Inclisiran – nowy oręż w zwalczaniu hipercholesterolemii.

<https://www.termedia.pl/poz/Inclisiran-nowy-orez-w-zwalczaniu-hipercholesterolemii,41516.html>. [dostęp z dnia: 26.02.2021]

[12] Angela Pirillo , Alberico Luigi Catapano. Inclisiran: How Widely and When Should We Use It? *Curr Atheroscler Rep*. 2022 Oct;24(10):803-811. doi: 10.1007/s11883-022-01056-0.

[13] Toshiyuki Nishikido, Kausik K Ray. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018 Mar; 27(3):287-294. doi: 10.1080/13543784.2018.1442435. Epub 2018 Feb 22.

[14] Sylwester Rogula , Ewelina Błażejowska , Aleksandra Gąsecka , Łukasz Szarpak , Miłosz J Jaguszewski , Tomasz Mazurek , et al. Inclisiran-Silencing the Cholesterol, Speaking up the Prognosis. *J Clin Med*. 2021 Jun 2;10(11):2467. doi: 10.3390/jcm10112467.

[15] Jennifer Hardy , Stephanie Niman , Edward Pereira , Todd Lewis , Jessica Reid , Rushab Choksi, et al. A Critical Review of the Efficacy and Safety of Inclisiran. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021 Nov;21(6):629-642. doi: 10.1007/s40256-021-00477-7. Epub 2021 May 6.

[16] Charles A German , Michael D Shapiro. Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs*. 2020 Feb;34(1):1-9. doi: 10.1007/s40259-019-00399-6.

[17] Kausik K Ray, Roel P T Troquay, Frank L J Visseren, Lawrence A Leiter, R Scott Wright, Sheikh Vikarunnessa, 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. Published: January 05,2023. Doi:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00353-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00353-9).

[18] Krzysztof Dyrbuś, Mariusz Gąsior , Peter Penson , Kausik K Ray , Maciej Banach. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol* . 2020 Jan-Feb;14(1):16-27. doi: 10.1016/j.jacl.2019.11.001. Epub 2019 Nov 12.

[19] Iveta Merćep, Nikolina Frišćić , Dominik Strikić , Željko Reiner. Advantages and Disadvantages of Inclisiran: A Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule Targeting PCSK9-A Narrative Review. *Cardiovasc Ther*. 2022 Feb 10;2022:8129513. doi: 10.1155/2022/8129513. eCollection 2022.

[20] Julia M. Migliorati, Jing Jin, Xiao-bo Zhong. siRNA drug Leqvio (inclisiran) to lower cholesterol. *Trends Pharmacol Sci*. 2022 May; 43(5): 455–456. doi: 10.1016/j.tips.2022.02.003. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Nov;21(16):1971-1974. doi: 10.1080/14656566.2020.1799978. Epub 2020 Aug 4.

[21] Sheila A Doggrel · Inclisiran, the billion-dollar drug, to lower LDL cholesterol - is it worth it? *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Nov; 21(16):1971-1974. doi: 10.1080/14656566.2020.1799978. Epub 2020 Aug 4.

[22] Kevin Fitzgerald , Maria Frank-Kamenetsky , Svetlana Shulga-Morskaya , Abigail Liebow , Brian R Bettencourt et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):60-68. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5. Epub 2013 Oct 3.

[23] Constantine E Kosmas , Alba Muñoz Estrella , Andreas Sourlas , Delia Silverio , Elizabeth Hilario et al. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia. *Diseases*. 2018 Jul 13;6(3):63. doi: 10.3390/diseases6030063.

[24] Kevin Fitzgerald , Suellen White , Anna Borodovsky , Brian R Bettencourt , Andrew Strahs et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):41-51. doi:

10.1056/NEJMoa1609243.

[25] Kausik K Ray , Robert M Stoekenbroek , David Kallend , Toshiyuki Nishikido , Lawrence A Leiter 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 Nov 1;4(11):1067-1075. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3502.

[26] Mickiewicz, A.; Borowiec-Wolna, J.; Bachorski, W.; Gilis-Malinowska, N.; Gałkaska, R.; et al. Long-Term Lipoprotein Apheresis in the Treatment of Severe Familial Hypercholesterolemia Refractory to High Intensity Statin Therapy: Three Year Experience at a Lipoprotein Apheresis Centre. *Cardiol. J.* 2019, 26, 669–679

[27] Hovingh, G.K.; Lepor, N.E.; Kallend, D.; Stoekenbroek, R.M.; Wijngaard, P.L.J.; 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, 1829–1831

[28] The Official ORION-4 Study Website. Available online: <https://www.orion4trial.org/homepage-uk> (accessed on 28 May 2021).

[29] Raal FJ, Kallend D, Kausik KR, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–1530

[30] 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;382:1507–1519.

[31] David Kallend , Robert Stoekenbroek , YanLing He , Patrick F Smith , Peter Wijngaard. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *J Clin Lipidol.* 2022 Mar-Apr;16(2):208-219. doi: 10.1016/j.jacl.2022.01.001. Epub 2022 Jan 10.

[32] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis and impact on dosing and labeling2003 (<https://www.fda.gov/media/71311/download>)

[33] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.

[34] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375:998-1006.

[35] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016; 253: 281–344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.

[36] Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna: Hipercholesterolemia (mp.pl)

[37] Mbbs, D.B.; Mbbs, A.H.; Mbbs, K.A.; Mbbs, A.Q.; Mbbs, S.B. New Hope for Hyperlipidemia Management: Inclisiran. *J. Cardiol.* 2017, 9, 17–18.