

# Inhibitory proprotein konvertázy subtilizín/kexín typ 9 (PCSK9)

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto

## Abstrakt

Kardiovaskulárne ochorenia sa podieľajú na Slovensku 53 % na celkovej mortalite. Ide o ochorenia, u ktorých hrá významnú úlohu aterogenéza, a bez LDL-cholesterolu by tento proces neprebíhal. Okrem statínov a zmeny životného štýlu sa do liečby hypercholesterolemie dostáva nová skupina liečiv – PCSK9 inhibitory. Autor prezentuje podstatné údaje o mechanizme ich účinku, o priebehu vývoja týchto látok a pripomína podstatné klinické štúdie s týmito látkami. Zameriava sa na podskupiny chorých, ktorí z liečby najviac profitujú.

**Kľúčové slová:** ateroskleróza – inhibitory PCSK9 – kardiovaskulárne ochorenia – LDL-cholesterol

## Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors

### Abstract

Cardiovascular diseases contribute in Slovakia with 53 % to all-cause mortality. These diseases have usually an atherogenic background and the development of these diseases is impossible without an increase in serum LDL-cholesterol. For prevention and treatment of these diseases we use a change of life style and statins, but now a new group of drug will enter this arena – PCSK9 inhibitors. Author presents essential data about mechanisms of effects of these new drugs, about short history of these drugs development and presents important clinical studies with these drugs. He tries to focus on patients who will benefit mostly from this treatment.

**Key words:** atherosclerosis – cardiovascular diseases – LDL-cholesterol – PCSK9 inhibitors

### Úvod

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia zodpovedajú za najvyššiu proporciu úmrtí vo vyspelých krajinách sveta, na Slovensku to činí asi 53 % prípadov zo všetkých úmrtí [1]. LDL-cholesterol (LDL-Ch) bol dávnejšie identifikovaný ako nezávislý a potentný (ale aj modifikovateľný) rizikový faktor vývoja mnohých KV-ochorení, u ktorých je v pozadí aterogenéza [2,3]. Liečba statínmi (dnes je to už viac ako 20 rokov) s redukciami sérových hladín LDL-Ch viedla k úspešnému poklesu rizika vzniku KV-príhod [4,5], čo len potvrdzuje silu zvýšenej koncentrácie LDL-Ch v sére ako rizikového KV-faktora.

Napriek liečbe statínmi však dnes hľadáme aj iné (prídatné i alternatívne) cesty k redukcii sérového LDL-Ch, aby sa ešte intenzívnejšie znížil výskyt, ale aj intenzita KV-ochorení. Niekoľko príkladov to vysvetlí lepšie – u pacientov s familiárnou hypercholesterolemiou (FH) ani vysokými dávkami potentných statínov nedosiahneme želané sérové hladiny LDL-C [6], no a u iných pacientov existuje intolerancia k statínom, alebo u ďalších chorých

môžeme pre nežiaduce účinky statínov (myalgia a pod) podávať chorým len nízke dávky týchto liečiv.

Našťastie sa dnes objavuje nová trieda hypolipidémik (inhibitory PCSK9), ktorá účinne znižuje sérové hladiny LDL-Ch a testuje sa v klinických štúdiách nielen pre účinnosť a bezpečnosť, ale i pre dôkaz následnej redukcie KV-ochorení.

### Odkiaľ pochádza objav inhibítorov PCSK9?

Objav inhibítorov PCSK9 pochádza z genetického výskumu. Gén PCSK9 pozostáva asi z 12 exónov (genetického materiálu DNK) a kóduje 692 aminokyselín, ktoré tvoria proprotein konvertázu subtilizín/kexín typ 9 – teda PCSK9 proteín [7,8]. Expresia (tvorba) proteínu PCSK9 je mohutná v pečeni, v gastrointestinálnom systéme, v obličke a v centrálnom nervovom systéme [8,9].

Klinický efekt proteínu PCSK9 sa rozpoznal v roku 2003 pri vyšetovaní malej skupiny francúzskych rodín s mutáciou hore spomínaného génu. U nich sa preukázalo, že zvýšená aktivita tohoto génu (tzv. mutácia génu s *gain-of-func-*

tion) spôsobuje nadmerne zvýšenú sérovú hladinu LDL-C, a preto i nadmerne zvýšené KV-riziko postihnutých (je to jedna z foriem familiárnej hypercholesterolémie) [10,11–14]. A naopak, mutácia génu s odstránením jeho funkcie (tzv. *loss-of-function*) vedie u postihnutých k výraznému poklesu sérových koncentrácií LDL-C, a to až o 28 % oproti obecnej normálnej populácii. Toto bolo preukázané aj v štúdií Dallas Heart [15]. Ale aj iné sledovania či štúdie preukázali podobné skutočnosti, napr. ARIC štúdia [16], Copenhagen Heart Study [17] – a vždy to paralelne išlo aj s poklesom relatívneho rizika (RR) výskytu ischemickej choroby srdca (ICHS) až o 50 % (RR: 0,5) v priebehu dlhodobého sledovania (15 rokov v ARIC štúdií). Iné štúdie (práve spomenuté) preukázali zase pokles výskytu periférneho arteriálneho ochorenia, a tiež nižšiu hodnotu intimo-mediálneho zhrubnutia na karotídach.

### Čo sú to inhibitory proteínu PCSK9?

Jestvujú viaceré liečebné prístupy k proteínu PCSK9 snažiac sa vždy blokať tento proteín:

- humánne monoklonálne protilátky voči proteínu PCSK9 (alirokumab, evolokumab)
- monoklonálne protilátky (bokocizumab a dve ďalšie s kódovým označením)
- podanie siRNA (single – strand RNA, u nás RNK), ktorá viaže messengerovú RNA proteínu PCSK9 a je podávaná intravenózne
- podanie antisense oligonukleotidu (krátky nukleotid viažuci sa na messengerovú RNK) [18, 19, 20, 21, 22]

Najviac sa zatiaľ uplatňujú v liečbe humánne monoklonálne protilátky. Viažu sa na istú oblasť proteínu PCSK9 potrebnú pre interakciu proteínu PCSK9 s LDL-receptorom, túto interakciu inhibujú, a preto bránia degradácii LDL-receptora intrahepatálne. Potom je na povrchu hepatocytov spomínaných LDL-receptorov viac, preto odoberajú LDL-C častice z krvi, a tak znižujú LDL-cholesterolémiu – asi v úrovni 25–50 % [19,20].

### Aký je mechanizmus redukcie sérového LDL-C pomocou inhibitorov PCSK9?

Secernovaný proteín PCSK9 má dve cesty, kam ísť: buď sa hneď viaže na LDL-receptor hepatocytu (na jeho povrchu), alebo hneď vstúpi do systémovej cirkulácie. V prvom prípade komplex proteín PCSK9/LDL-receptor (viažuci aj sérovú LDL-C časticu) vstúpi intracelulárne do hepatocytu (endocytózou), je potom internalizovaný v lyzozóme, v ktorom podstupuje kompletnú degradáciu (LDL-cholesterol, LDL-receptor i PCSK9) [23,24]. Práve preto prítomnosť proteínu PCSK9 v cirkulácii, s naviazaním sa na hepatocytový LDL-receptor, uľahčuje a urýchľuje degradáciu LDL-receptorov – teda je ich na povrchu hepatocytov menej (nemá preto kto odoberať LDL-C z krvi), a preto stúpa v cirkulácii hladina LDL-C).

Ak však inhibujeme proteín PCSK9, nedochádza v hepatocyte k degradácii LDL-receptora (tento po vstupe do

hepatocytu odovzdá k degradácii časticu LDL-C, a sám recirkuluje späť na povrch hepatocytu), a tak na povrchu hepatocytov je dostatok LDL-receptorov, ktoré potom intenzívne z cirkulácie odoberajú LDL-C-častice, a preto klesá hypercholesterolémia – LDL-C.

Najčastejšími inhibítormi proteínu PCSK9 sú dnes protilátky voči PCSK9. Podávajú sa parenterálne (subkutánne), vstrebaná protilátka v cirkulácii viaže voľný PCSK9, a preto potom už nie je dostatok proteínu PCSK9 viazať sa na LDL-receptory (no a tieto nie sú intrahepatocytárne degradované). Preto si LDL-receptory plnia svoje fyziologické funkcie, t. j. odoberajú sérový LDL-C a znižujú LDL-cholesterolémiu v cirkulácii. Ale ak by sme chorému podali len jednu injekciu protilátky voči proteínu PCSK9, tak po jej zmetabolizovaní by sa všetko obnovilo. Prišiel by opäť novoprodukovaný PCSK9 proteín a s jeho pôsobením by nastala degradácia LDL-receptorov a opätovný vzostup LDL-cholesterolémie. Preto sa liečba opakuje v intervaloch, buď týždňových, alebo 2-týždňových či mesačných.

### Čo preukázali klinické štúdie?

Doteraz boli publikované viaceré klinické štúdie vo fáze 3 s monoklonálnymi protilátkami proti proteínu PCSK9. Sú to nasledovné štúdie: ODYSSEY MONO, COMBO 1 a 2, LONG-TERM (s alirokumabom), DESCARTES, LAPLACE 2, GAUSS 2, MENDEL 2, RUTHERFORD 2, OSLER 2, TESLA B (s evolokumabom) a prebiehajú štúdie s bokocizumabom (SPIRE 1, 2 a ďalšie). Štúdie boli rôzneho trvania (12–52 týždňov), mali rôzny počet zaradených (100–4 500) chorých, ale prebiehajú štúdie aj s počtami chorých až do 20 tisíc, a pokles sérového LDL-C v týchto štúdiách bol od 30–70 % (pokles apoB v sére bol o 22–50 %). Efekt poklesu LDL-C závisel na dávke, ale nebol závislý od veku liečených, od pohlavia, od BMI chorých a ani od ich vstupnej hodnoty LDL-C v sére [25,26].

Liečba bola bezpečná, hoci 36–75 % liečených malo nežiaduce (nezávažné) účinky (podobné ako v placebovom ramene liečby), a 2–6 % malo vážnejšie nežiaduce účinky (vzostup sérových ALT a AST 3-násobne nad hornú normu, nárast kreatinínoly bol zriedkavý, neboli prítomné neutralizujúce protilátky), zriedkavé boli tiež lokálne reakcie kože v mieste s.c. injekcie [27,28].

### Ktoré skupiny pacientov majú z liečby inhibítormi proteínu PCSK9 benefit?

Je to skupina chorých s familiárnou hypercholesterolémiou. Jednak heterozygotná forma FH s prevalenciou 1/200–1/500 osôb v populácii s veľmi vysokými sérovými hladinami LDL-C. Následne u postihnutých týmto ochorením zavčas u ich živote rýchlo progreduje ateroskleróza s prítomným KV-ochorením už v mladom veku, asi v období 42–45 rokov u mužov a asi 51–52 rokov u žien [29, 30]. Ale veľmi zriedkavá je homozygotná forma ochorenia, ale je to oveľa ťažšie ochorenie so vznikom vážneho KV-ochorenia už vo veku 20 rokov [31]. Cieľom liečby je

u FH úroveň LDL-C v sére  $\leq 1,8$  mmol/l, ale dnešná liečba (statíny, ezetimib) túto sérovú hladinu LDL-C nedosahuje asi u 80 % osôb [32].

Ďalej sú to chorí s veľmi vysokými sérovými hladinami LDL-C, hoci nemajú FH, ktorí nedosiahnu želanú úroveň LDL-C v sére. Sú tiež veľmi riziková, a preto sa u nich vyžaduje sérová hladina LDL-C  $\leq 1,8$  mmol/l. Táto sa však ani vysokou dávkou silného statínu (atorvastatín, rosuvastatín) nedosiahne [33].

Patria sem i chorí so statínovou intoleranciou [34]. Dôvodmi bývajú symptómy (ako myalgia, zriedka rabdomyolýza) alebo laboratórne nálezy (vzostup sérových transamináz či kreatinkinázy). Isté práce sa zhodujú na tom, že asi 12 % osôb liečených statínmi vykazuje liekovú intoleranciu (a dve tretiny týchto chorých liečbu prerušujú pre nežiaduce účinky) [35]. Títo pacienti (bez liečby statínmi) majú obvykle tiež vysoké KV-riziko.

### Aký je ďalší vývoj poznávania u inhibítorov proteínu PCSK9?

Ďalej prebieha celý rad veľkých klinických štúdií vo fáze 3, ktoré sledujú hlavne tú skutočnosť, či ďalší pokles sérového LDL-C bude asociovaný s poklesom KV-príhod. Niekoľko štúdií vo svojom priebehu významne pokročilo:

- alirokumab (ODYSSEY OUTCOMES, ODYSSEY OPTION 1 a 2, ďalšie)
- bokocizumab (SPIRE HF a HR, SPIRE 1 a 2, ďalšie)
- evolokumab (GLAGOV, FOURIER, TAUSSIG a iné); bude sa tiež sledovať (zobrazovacími metódami) progresia a regresia aterosklerózy, napr. na karotídach, na koronárnych artériách a na iných tepnách

### Čo záverom?

Rozpoznanie proteínu PCSK9 vzniklo pri genetických analýzách chorých, ale veľmi rýchlo sa rozpozna účinnosť tohto proteínu. Z toho vyplynula potreba účinnosť proteínu PCSK9 inhibovať protilátkami. Preukázal sa veľmi rýchlo potentný efekt tejto protilátkovej liečby (inhibitory PCSK9). Liečba vie výrazne redukovať sérový LDL-C (asi o 50–70 %) a očakávame následne i významnú redukciu KV-príhod. Liečba je bezpečná.

Zdá sa teda, že táto liečba pomôže veľmi rizikovým osobám – osobám s FH, s vysokými hladinami LDL-C v sére a osobám, ktoré dnešnú liečbu (hlavne statíny) hypercholesterolemie netolerujú.

*Práca bola podporená grantmi VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14.*

### Literatúra

1. Agarwal SK, Avery CL, Ballantyne CM et al. Sources of variability in measurements of cardiac troponin T in a community-based sample: the atherosclerosis risk in communities study. *Clin Chem* 2011; 57(6): 891–897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.159350>>.

2. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307(12): 1302–1309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.366>>. Erratum in *JAMA* 2012; 307(18): 1915. *JAMA* 2012; 307(16): 1694.

3. Sniderman AD, Williams K, Contois JH et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4(3): 337–345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247>>.

4. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267–1278. Erratum in *Lancet* 2005; 366(9494): 1358. *Lancet* 2008; 371(9630): 2084.

5. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(8): 393–404. Erratum in *Clin Res Cardiol* 2007; 96(7): 526.

6. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(11): 1121–1126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.042>>.

7. Seidah NG, Prat A. Precursor convertases in the secretory pathway, cytosol and extracellular milieu. *Essays Biochem* 2002; 38: 79–94.

8. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(3): 928–933.

9. Naureckiene S, Ma L, Sreekumar K et al. Functional characterization of NARC-1, a novel proteinase related to proteinase K. *Arch Biochem Biophys* 2003; 420(1): 55–67.

10. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34(2): 154–156.

11. Allard D, Amsellem S, Abifadel M et al. Novel mutations of the PCSK9 gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 2005; 26(5): 497. Erratum in *Hum Mutat* 2005; 26(6): 592.

12. Humphries SE, Cranston T, Allen M et al. Mutational analysis in UK patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing. *J Mol Med (Berl)* 2006; 84(2): 203–214.

13. Maxwell KN, Breslow JL. Proprotein convertase subtilisin kexin 9: the third locus implicated in autosomal dominant hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(2): 167–172.

14. Humphries SE, Whittall RA, Hubbard CS et al. Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006; 43(12): 943–949. Erratum in *J Med Genet* 2009; 46(12): 861. *J Med Genet* 2010; 47(12): 862.

15. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005; 37(2): 161–165. Erratum in *Nat Genet* 2005; 37(3): 328.

16. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264–1272.

17. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(25): 2833–2842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.044>>.

18. Chan JC, Piper DE, Cao Q et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(24): 9820–9825. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0903849106>>.

19. Zhang L, McCabe T, Condra JH et al. An anti-PCSK9 antibody reduces LDL-cholesterol on top of a statin and suppresses hepatocyte

- SREBP-regulated genes. *Int J Biol Sci* 2012; 8(3):310–327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.3524>>.
20. Ni YG, Di Marco S, Condra JH et al. A PCSK9-binding antibody that structurally mimics the EGF(A) domain of LDL-receptor reduces LDL cholesterol in vivo. *J Lipid Res* 2011; 52(1): 78–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M011445>>.
21. Frank-Kamenetsky M, Grefhors A, Anderson NN et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(33): 11915–11920. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0805434105>>.
22. Gupta N, Fisker N, Asselin MC et al. A locked nucleic acid antisense oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. *PLoS ONE* 2010; 5(5): e10682. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010682>>.
23. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem* 2008; 282(25):18602–18612.
24. Poirier S, Mayer G, Benjannet S et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *J Biol Chem* 2008; 283(4): 2363–2372.
25. McKenney J, 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.007>>.
26. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P et al. [LAPLACE-TIMI 57 Investigators]. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380(9858): 2007–2017. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61770-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61770-X)>.
27. Blom DJ, Hala T, Bolognese M et al. [DESCARTES Investigators]. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809–1819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>>.
28. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.049>>.
29. Nordestgaard BG, Cahpman MJ, Humphries SE et al. [European Atherosclerosis Society Consensus Panel]. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490a. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>>.
30. Alonso R, Mata N, Castillo S et al. [Spanish Familial Hypercholesterolaemia Group]. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis* 2008; 200(2): 315–321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.024>>.
31. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1438–1443. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.035>>.
32. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209(1): 189–194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014>>.
33. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(11): 2142–2146.
34. Murin J, Pernický M, Wawruch M. Intolerancia statínov. *Cardiol Lett* 2015; 24(6): 451–457.
35. Toth PP, Harper CR, Jakobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(7): 955–969. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/14779072.6.7.955>>.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ [jan.murin@gmail.com](mailto:jan.murin@gmail.com)

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto  
[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

*Doručené do redakcie 1. 7. 2016*

*Prijaté po recenzii 17. 8. 2016*