



# BÖLÜM 14

## Potansiyel Diğer Antilipidemik İlaçlar

Gökhan GÜVEN<sup>1</sup>

### NIKOTİNİK ASİT (NİASİN)

Niasin (nikotinik asit), B vitamini (B3 vitamini), 1955'ten beri kullanılan farmakoterapötik bir ajandır ve bu onu en eski pleiotropik hipolipidemik ajan yapar.(1)

Niasin, tek başına veya statinlerle birlikte total kolesterol, trigliseritler, LDL-K, VLDL ve lipoprotein seviyelerini düşürür. Ayrıca niasin, plazma HDL-K artırmak için kullanılan en güçlü ajandır. (2) Bununla birlikte niasin, LDL-K'ü yüksek olan hastalarda tedavi olarak nadiren kullanılır. Öncelikle ezetimib veya PCSK9 inhibitörü gibi diğer tedaviler, LDL-K'de daha fazla azalmaya ihtiyaç duyulan hastalarda statin tedavisine eklenir. Nikotinik asit HDL-K'ü önemli ölçüde yükseltirken, bu kullanımın hasta sonuçlarını iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur(3,4,5).

126.634 katılımcılı 36 prospektif çalışmanın meta-analizinde, Lp(a) seviyeleri ile KVH riski arasında doğrusal bir ilişki bulundu.(6,7) Lipoprotein(a), lipid profilinin bir alt fraksiyonudur ve apoB100 türevli partiküllere apolipoprotein(a) (apo(a)) eklenmesiyle oluşturulur. Statin, fibratlar ve ezetimib gibi başlıca kolesterol düşürücü tedavilerin Lp(a) seviyeleri üzerindeki etkisi minimaldir. Niasin veya kolesterol ester trans-

fer proteini (CETP) inhibitörleri gibi tedaviler, Lp(a)'yı düşürmeyle birlikte lipidle ilişkili diğer risk faktörlerini azaltır.(8) Niasin, lipoprotein(a) (Lp(a)) seviyelerini ortalama yüzde 25 oranında azaltır(9) ancak KVH olayları azaltmada etkili olamamıştır. Proprotein konvertaz subtilisin kexin-9 (PCSK9) inhibitörleri, kolesterolü ve Lp(a)'yı düşürmenin yanı sıra KVH olaylarını da azaltır.(8)

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan, HDL-K'ü düşük, trigliseritleri yüksek olan ve bir statin ile tedavi edilen 3414 hastanın katıldığı AIM-HIGH çalışmasında, uzatılmış salımlı niasin tedavisinin ek faydasının olmadığı gözlemlendi.(10)

HPS2-THRIVE çalışmasında vasküler hastalığı olan 25.673 yetişkine günde 2 gram uzatılmış salımlı niasin/laropirant veya plasebo alacak şekilde rastgele belirlendi; tüm hastalara günde 40 mg simvastatin verildi ve simvastatin ile LDL-K düşüşü yetersiz olması halinde tedaviye günde 10 mg ezetimib eklendi (11) 3,9 yıllık medyan takipten sonra, niasin/laropirant ile ilk majör vasküler olayın birincil son noktasında düşüş gözlemlenmedi. Ayrıca alıştırma dönemine rağmen miyopati, gastrointestinal yan etkiler ve döküntü gibi yan etkilerde artış oldu.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Yedikule GHGC EAH İç Hastalıkları Kliniği, gokhan-guven@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7644-2735

nı hem yan etkilerin açığa çıkışını hem de TG'i düşürme oranı yönünden pradigastatin etkinliği etkilemektedir (53).

## VOLANESORSEN

Apolipoprotein C3 bir lipoprotein lipaz (LPL) inhibitörüdür. Antisens apo C-3 inhibitörleri karaciğerde üretilen apo C-3'ü inhibe ederek yüksek TG düzeylerini düşürür. Volanesorsen apo C-3'ü hedefleyen ikinci kuşak bir antisens oligonükleotiddir. Volanesorsen kullanımı ile TG düzeylerinde %56-86 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir ve faz 3 çalışmasında ailesel hiperşilomikronemi hastalarında TG düzeylerinde %77 azalma sağladığı tespit edilmiştir. İlacın önemli yan etkisi hastaların %28'inde görülen trombositopenidir (%3.77'sinde trombosit sayısı 25 binin altında saptanmıştır) (54,55).

## NİASİN ANALOĞU

Niasin, TG sentezi için anahtar bir enzim olan hepatosit DGAT-2'yi inhibe ederek TG düzeylerini düşürür. İntrasellüler hepatik apo B yıkımına yol açarak VLDL ve LDL seviyelerinin düşmesine neden olur (56). Bir niasin analogu olan ARI-3037MO'nun Total-K'yı %60, LDL-K'yı %55, TG'yi %87 azalttığı bildirilmiştir (56).

## EVİNACUMAB

Genetik çalışmaların anjiopietin- benzeri protein 3 (ANGPTL3) eksikliğinin ateroskleroza önlediğini öne sürmesi ile beraber bir ANGPTL3 antikorunu olan evinacumab geliştirilmiştir. Evinacumab'ın homozigot AH hastalarında TG, LDL-K ve Lp(a)'yı düşürdüğü görülmüştür. Yeni tanımlanan başka bir yaklaşım da ANGPTL3 üretiminin antisens oligonükleotidler tarafından inhibisyonudur. Yapılan çalışmalarda evinacumab kullanımıyla TG düzeyinde %85, homozigot AH'lı olgularda ise LDL-K düzeyinde %49 oranında düşüş sağlandığı tespit edilmiştir (57,58,59).

## GEN TEDAVİSİ

Alipogene tiparovec (Glybera), yağlı gıda alımı sonrası şilomikron parçacıklarının temizlenmesini sağlamak için gerekli olan LPL enzim aktivitesini geri kazandırmak için tasarlanmış bir gen tedavisidir. Genetik test ile ailesel LPL eksikliği tanısı konulan, etkin ilaç tedavisiyle ve diyetle yağ kısıtlamalarıyla tekrarlayan ciddi pankreatit atağı geçirmesine engel olunamayan erişkin hastalar için onay almıştır. Trigliserid seviyelerinde %40-60 düşüş sağladığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada uygulamadan sonraki 6 yıllık izlemde TG seviyesinden bağımsız olarak pankreatit sıklığı ve şiddetinin %50 azaldığı gösterilmiştir (37,60).

## İNCİSİRAN

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9'u hedefleyen alternatif bir yaklaşım RNA interferansını içermektedir. Faz I ve az II çalışmasında PCSK9 sentezini inhibe eden küçük engelleyici bir RNA(siRNA) molekülü olan incisiran, LDL-K düzeylerini %50 oranında doza bağımlı olarak düşürmüştür. Bu düşüş  $\leq 6$  ay süresince devam etmiş ve spesifik ciddi bir yan etki görülmemiştir (61,62).

## KAYNAKLAR

1. Kei A, Liberopoulos EN, Elisaf MS. What restricts the clinical use of nicotinic acid? *Curr Vasc Pharmacol.* 2011 Jul 1;9(4):521-30. doi: 10.2174/157016111796197215. PMID: 21314634.
2. Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc.* 2008 Apr;83(4):470-8. doi: 10.4065/83.4.470. PMID: 18380993.
3. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Berman M. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res.* 1981 Jan;22(1):24-36. PMID: 7217784.
4. Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, Dujovne CA, Frost PH, Knopp RH, Tun P, Zupkis RV, Greguski RA. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. *Arch Intern Med.* 1994 Jul 25;154(14):1586-95. PMID: 8031206.
5. Probstfield JL, Hunninghake DB. Nicotinic acid as a lipoprotein-altering agent. Therapy directed by the primary physician. *Arch Intern Med.* 1994 Jul 25;154(14):1557-9. Erratum in: *Arch Intern Med* 1994 Oct 24;154(20):2375. PMID: 8031204.

6. Varvel S., McConnell JP ve Tsimikas S.. 2016. Amerika Birleşik Devletleri'nde 532 359 hastada yüksek Lp(a) kütle düzeylerinin ve hasta eşiklerinin yaygınlığı . *arteriyoskler. tromb. Vasc. Biol.* 36 : 2239–2245
7. Erqou S., Kaptoge S., Perry PL, Di Angelantonio E., Thompson A., White IR, Marcovina SM, Collins R., Thompson SG ve Danesh J.. 2009. Lipoprotein(a) konsantrasyonu ve risk koroner kalp hastalığı, inme ve vas-küler olmayan mortalite . *JAMA.* 302 : 412–423.
8. Handhale A, Viljoen A, Wierzbicki AS. Elevated Lipoprotein(a): Background, Current Insights and Future Potential Therapies. *Vasc Health Risk Manag.* 2021 Sep 7;17:527-542. doi: 10.2147/VHRM.S266244. PMID: 34526771; PMCID: PMC8436116
9. Stein EA, Raal F. Future Directions to Establish Lipoprotein(a) as a Treatment for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30:101.
10. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255.
11. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203.
12. Probstfield JL, Hunninghake DB. Nicotinic acid as a lipoprotein-altering agent. Therapy directed by the primary physician. *Arch Intern Med* 1994; 154:1557.
13. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Berman M. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res* 1981; 22:24
14. Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, et al. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. *Arch Intern Med* 1994; 154:1586.
15. Etchason JA, Miller TD, Squires RW, et al. Niacin-induced hepatitis: a potential side effect with low-dose time-release niacin. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:23.
16. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM ve ark. Hiperlipideminin tedavisinde uzatılmış salımlı bir niasin formunun çoklu doz etkinliği ve güvenliği. *Ben J Cardiol* 2000; 85:1100.
17. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; 162:1568.
18. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1990; 264:723.
19. Rosenson RS. Measure for measure--sugar or fats? Reconciling cardiovascular and diabetes risk with niacin therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:72.
20. Pasternak RC, Kolman BS. Niasin tedavisinin başlamasından sonra kararsız miyokardiyal iskemi. *Ben J Cardiol* 1991; 67:904.
21. Garg R, Malinow M, Pettinger M, et al. Niacin treatment increases plasma homocyst(e)ine levels. *Am Heart J* 1999; 138:1082.
22. Bayram F, Sabuncu T, Özkan Y, Gökçe C, Sönmez A, Ertek S, Aslan, Özoğuz U, Toru Aİ, Üçler R, Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2015, Baskı: Mayıs 2015, ISBN: 978-605-4011-23-0
23. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999; 159:1893
24. Insull W Jr, Toth P, Mullican W, et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:971.
25. . Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med.* 2014;31(1):2- 14. doi: 10.1111/dme.12295
26. Mullick AE , Fu W , Graham MJ ve ark. LDL reseptörü eksik farelerde apoB ile iyileştirilmiş aterosklerozun antisens oligonükleotit azalması . *J Lipid Çöz .* 2011 ;52(5) : 885 – 896 . doi: 10.1194/jlr.M011791
27. Yu RZ , Gunawan R , Li Z ve diğerleri. ApoB-100 mRNA'yı hedefleyen bir 2'-O-metoksietil modifiye antisens oligonükleotit olan mipomersen'in QT aralıkları üzerinde etkisi yok, faz I doz yükseltme plasebo kontrollü bir çalışmada ve sağlıklı deneklerde kapsamlı bir QT (tQT) çalışmasıyla doğrulandı . *Eur J Clin Pharmacol .* 2016 ;72(3): 267 – 275 . doi: 10.1007/s00228-015-1992-y
28. Cupido AJRL ve Kastelein JJP. 2017. LDL kolesterolü düşürmek için yeni lipid modifiye edici ilaçlar . *Curr. görüş. Lipidol.* 28 : 367–373.
29. Santos RDRE, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E. ve Tsimikas S.. 2015. Apolipoprotein B-100'e yönelik bir antisens oligonükleotit olan Mipomersen, hiperkolesterolemili çeşitli popülasyonlarda lipoprotein(a)'yı azaltır: 4 fazın sonuçları 3. denemeler . *arteriyoskler. tromb. Vasc. Biol.* 35 : 689–699.
30. Yu RZ, Lemonidis KM, Graham MJ, et al. Apolipoprotein B-100'ü hedefleyen ikinci nesil antisens oligonükleotitler için in vivo PK/PD ilişkilerinin çapraz tür karşılaştırması. *Biochem Eczacılık.* 2009; 77 (5):910–919.
31. Yu RZ, Geary RS, Flaim JD, et al. Apolipoprotein B-100 haberci RNA'yı hedefleyen bir 2'-O-metoksietil modifiye antisens oligonükleotit olan mipomersen sodyumun (ISIS 301012) simvastatin ve ezetimib ile farmakokinetik etkileşiminin olmaması. *Klinik Farmakokinet.* 2009
32. Visser ME, Wagener G, Baker BF, et al. Bir apolipoprotein B sentez inhibitörü olan Mipomersen, yüksek riskli statin intoleransı olan hastalarda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü düşürür: randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma. *Eur Heart J.* 2012
33. Laurens F Reeskamp<sup>1</sup>, John J P Kastelein<sup>2</sup>, Patrick M Moriarty<sup>3</sup>, P Barton Duell<sup>4</sup>, Alberico L Catapano<sup>5</sup>, Raul D Santos<sup>6</sup>, Christie M Ballantyne<sup>7</sup>. 2018. Safety and efficacy of mipomersen in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia.
34. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO ve ark. Ailesel hiperkolesterolemide mikrozomal trigliserit transfer proteininin inhibisyonu. *N İngilizce J Med* 2007; 356:148.

35. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
36. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23 (Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL
37. Cupido AJ, Reeskamp LF, Kastelein JJP. Novel lipid modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Cur Opin Lipidol*. 2017;28(4):367-373. doi: 10.1097/MOL.0000000000000428
38. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0
39. Reiner Z, Catapano AL, Backer GC, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi P, Storey RF, Wood D, ESC/EAS Kılavuzları: Dislipidemilerin tedavisi, Cilt / Volume 39, Yıl / Year 2011, Aralık / December, ISSN 1016 - 5169 eISSN 1308 - 4488
40. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM ve diğerleri; AYDINLATIN Müfettişler . Koroner olaylar açısından yüksek risk altındaki hastalarda torcetrapibin etkileri . *N İngilizce J Med* 2007; 357 :2109–2122
41. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlan E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1933-1942. doi: 10.1056/NEJMoa1609581. PMID: 28514624.
42. Bloomfield D, Carlson GL, Sapre A ve ark. Dislipidemik hastalarda monoterapi olarak ve atorvastatin ile birlikte uygulanan kolesteril ester transfer proteini inhibitörü anasetrapib'in etkinliği ve güvenliği. *Am Heart J* 2009; 157:352.
43. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Koroner kalp hastalığı olan veya yüksek risk taşıyan hastalarda anasetrapib güvenliği. *N İngilizce J Med* 2010; 363:2406.
44. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Aterosklerotik Vasküler Hastalığı Olan Hastalarda Anasetrapib'in Etkileri. *N İngilizce J Med* 2017; 377:1217.
45. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, Cramer CT, Spahr MA, Brant AF, Houghton JL, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for etc.-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54:134–151.
46. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
47. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. Etc.-1002 (bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:791–803.
48. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457
49. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D ve diğerleri. Statin İntoleransı Olan Hastalarda Bempedoik Asit ve Kardiyovasküler Sonuçlar. *N İngilizce J Med* 2023; 388:1353.
50. Grover GJ, Egan DM, Slep PG, Beehler BC, Chiellini G, Nguyen NH, Baxter JD, Scanlan TS. Tiroid hormonu reseptörü agonisti GC-1'in sıçanlarda ve primatlarda metabolik hız ve kolesterol üzerindeki etkileri: 3,5,3'-triiodo-L-tironine göre seçici eylemler. *Endokrinoloji*. 2004; 145 (4):1656–1661
51. Salter AM, Hayashi R, al-Seeni M, Brown NF, Bruce J, Sorensen O, Atkinson EA, Middleton B, Bleackley RC, Brindley DN. Hipotiroidizm ve yüksek yağlı beslenmenin, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü için mRNA konsantrasyonları ve sıçan karaciğerindeki asil-CoA:kolesterol asiltransferaz aktiviteleri üzerindeki etkileri. *Biochem J*. 1991; 276 (Bölüm 3):825–832.
52. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Statinle tedavi edilen dislipidemide tiroid hormonu analogu eprotirome kullanımı. *N İngilizce J Med*. 2010; 362 (10):906–916.
53. Meyers CD, Amer A, Majumdar T, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of pradigastat, a novel diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitor in overweight or obese, but otherwise healthy human subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(9):1031-1041. doi: 10.1002/jcph.509.
54. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2200-2206. doi: 10.1056/NEJMoa1400284
55. Witztum JL, Gaudet D, Freedmann SD, et al. Volansorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2019; 381(6):531-542. doi: 10.1056/NEJMoa1715944.
56. Dunbar RL, Goel H. Niacin Alternatives for Dyslipidemia: Fool's Gold or Gold Mine? Part I: Alternative Niacin Regimens. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(2):11. doi: 10.1007/s11883-016-0563-8
57. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al. PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators.

- ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(16):2054-2063. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.030
58. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2017;377(3):296-297. doi: 10.1056/NEJMc1705994.
59. Frederick J. Raal, Robert S. Rosenson, Laurens F. Reeskamp, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383:711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
60. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al. Efficacy and Long-Term Safety of Alipogene Tiparvovec (AAV1-LP-LS447X) Gene Therapy for Lipoprotein Lipase Deficiency: An Open-Label Trial. *Gene Ther.* 2013 Apr;20(4):361-369. doi: 10.1038/gt.2012.43.
61. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017;376(1):41-51. doi: 10.1056/NEJMoa1609243
62. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.