



Inclisiran no tratamento da hipercolesterolemia

Inclisiran in the treatment of hypercholesterolemia

Inclisiran en el tratamiento de la hipercolesterolemia

José Marcos Girardi¹, Daniel Monteiro de Lauro Silva², Isadora Araújo Girardi³, Camila Trindade de Abreu⁴, Gabriela Campos de Paiva⁴, Gustavo Coelho Tafuri Mota⁴, Pedro Casali Groppo⁵, Raquel Breder Moraes de Almeida⁴, Flávia Araújo Girardi⁴.

RESUMO

Objetivo: Analisar o mecanismo de ação, eficácia, segurança e principais estudos sobre o inclisiran no tratamento da hipercolesterolemia. **Revisão bibliográfica:** Hipercolesterolemia é um dos distúrbios metabólicos mais prevalentes no mundo. Embora as estatinas sejam os fármacos de escolha para o tratamento visando a redução do LDL Colesterol (LDL-C), podem não ser toleradas ou mesmo insuficientes em até 20% dos pacientes. Medicamentos direcionados à pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) surgiram como promissoras opções terapêuticas. Inclisiran liga-se aos receptores de asialoglicoproteína (ASGPR), expressos apenas em hepatócitos, fato que explica seu perfil de segurança; participa de um complexo ribonucleoprotéico (RISC); induz ao silenciamento de RNA mensageiro (mRNA); reduz a síntese de PCSK9 em ribossomos; aumenta o número de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos; e reduz a concentração sérica de LDL-C. **Considerações finais:** Inclisiran é uma molécula de interferência gênica que inibe a síntese de PCSK9, promove a degradação de mRNA ou inibe sua tradução, fornecendo uma redução robusta, sustentada e com baixa variabilidade interindividual do LDL-C. Pode desempenhar um papel importante na terapia da dislipidemia no futuro. É necessário que seja considerado o custo para tornar a proposta terapêutica viável para ampla gama de pacientes.

Palavras-chave: Hipercolesterolemia, Farmacologia, Interferência de RNA.

ABSTRACT

Objective: To analyze the mechanism of action, efficacy, safety and main studies on inclisiran in the treatment of hypercholesterolemia. **Literature review:** Hypercholesterolemia is one of the most prevalent metabolic disorders in the world. Although statins are the drugs of choice for treatment aiming at reducing LDL cholesterol (LDL-C), they may not be tolerated or even insufficient in up to 20% of patients. Drugs targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) have emerged as promising therapeutic options. Inclisiran binds to asialoglycoprotein receptors (ASGPR), expressed only in hepatocytes, a fact that explains its safety profile; participates in a ribonucleoprotein complex (RISC); induces silencing of messenger RNA (mRNA); reduces the synthesis of PCSK9 in ribosomes; increases the number of LDL receptors on the surface of hepatocytes; and reduces serum LDL-C concentration. **Final considerations:** Inclisiran is a gene interference molecule that inhibits PCSK9 synthesis, promotes mRNA degradation or inhibits its translation, providing a robust, sustained reduction with low interindividual variability in LDL-C. It may play an important role in the therapy of

¹ Centro de Investigação Diagnóstica Cardiovascular Digital de Juiz de Fora - Sabincor, Juiz de Fora - Minas Gerais.

² Universidade Maimónides - Facultad de Medicina, Buenos Aires – Argentina.

³ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, SUPREMA, Juiz de Fora – MG.

⁴ Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, Juiz de Fora – MG.

⁵ Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte – MG.

</

dyslipidemia in the future. It is necessary to consider the cost to make the therapeutic proposal viable for a wide range of patients.

Keywords: Hypercholesterolemia, Pharmacology, RNA Interference.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el mecanismo de acción, eficacia, seguridad, los principales estudios sobre el inclisiran en el tratamiento de la hipercolesterolemia. **Revisión bibliográfica:** Hipercolesterolemia es uno de los trastornos metabólicos más prevalentes en el mundo. Aunque las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento enfocado en la reducción del colesterol LDL (LDL-C), pueden no ser toleradas o resultar insuficientes en hasta el 20% de los pacientes. Los medicamentos dirigidos a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) han surgido como opciones terapéuticas prometedoras. El inclisiran se une a los receptores de asialoglicoproteína (ASGPR), expresados únicamente en los hepatocitos, lo que explica su perfil de seguridad; participa en un complejo ribonucleoproteico (RISC); induce el silenciamiento del ARN mensajero (ARNm); reduce la síntesis de PCSK9; aumenta el número de receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos, disminuye la concentración sérica de LDL-C. **Consideraciones finales:** El inclisiran es una molécula de interferencia génica que inhibe la síntesis de PCSK9, promueve la degradación del ARNm o inhibe su traducción, logrando una reducción robusta, sostenida y con baja variabilidad interindividual del LDL-C. Podría desempeñar un papel importante en la terapia de dislipidemias en el futuro. Es necesario considerar el costo para hacer viable esta propuesta terapéutica para un amplio espectro de pacientes.

Palabras clave: Hipercolesterolemia, Farmacología, Interferencia de ARN.

INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares ateroscleróticas lideram as causas de morte e incapacidade no mundo (RUSCICA M, et al., 2021). Atribuem-se a elas, aproximadamente, um terço dos óbitos globais, 17.8 milhões em 2017, um aumento de 21.1% comparado a 2007 (SOPPERT J, et al., 2020). Na aterogênese, acúmulo de lipídeos nas paredes das artérias e reações inflamatórias são responsáveis pela progressão da doença (TOTH PP, et al., 2018). A hipercolesterolemia é um dos distúrbios metabólicos mais prevalentes tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos, sendo identificada avaliando-se o perfil lipídico sérico. Pode se apresentar principalmente com elevações das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e/ou níveis séricos reduzidos de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), conferindo aos portadores um risco maior de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com aqueles com bom perfil lipídico (JABARPOUR M, et al., 2020).

Estatinas são inibidores competitivos da *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMGCoA) reductase*, medicações com melhor custo/efetividade para redução do LDL-C (UGOVŠEK S, et al., 2022), são fármacos de escolha para o tratamento visando redução de LDL-C. Para cada 1-mmol/L (38.7-mg/dL) de redução no LDL-C, o risco de evento maior diminui em 22% (BALLANTYNE CM, et al., 2021). Cerca de 80% dos pacientes tratados com estatinas não atingem um nível ótimo de LDL-C, o que pode ser explicado pelos altos níveis basais, pelas metas serem agressivas, falha da suficiente eficácia das estatinas, ou baixa aderência, relatado como intolerância (UGOVŠEK S, et al., 2022) impedindo o alcance de metas adequadas.

Pacientes com intolerância às estatinas apresentam risco cardiovascular aumentado em função da hipercolesterolemia (KADDOURA R, et al., 2020

pode influenciar a proteína dentro da célula hepática. Todavia, a importância clínica da atividade intracelular permanece desconhecida (DYRBUŠ K, et al., 2020). O fármaco interferente sobre o RNA mensageiro (siRNA) inclisiran inibe a síntese de PCSK9 no fígado e, portanto, contribui para a redução dos níveis de LDL-C (DEC A, et al., 2023).

Inclisiran promove a degradação e supressão da produção de proteína PCSK9, se constitui em uma nova opção terapêutica para o tratamento da hipercolesterolemia. Promove uma significativa redução sustentada de LDL-C e, de acordo com ensaios clínicos, contribui para a redução dos principais eventos cardíacos adversos e hospitalizações por insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral quando comparados ao placebo (JABARPOUR M, et al., 2020). Além disso, o medicamento tem um perfil de segurança favorável, sem efeitos colaterais graves (DEC A, et al., 2023). Destina-se a reduzir o LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida que não conseguem atingir as metas recomendadas para LDL com medidas não farmacológicas associadas a terapias com estatina e/ou ezetimiba toleradas ao máximo (LUO M, et al., 2023).

Estudos preliminares projetam que a relação custo-efetividade do uso de inclisiran em pacientes incapazes de tolerar a terapia com estatinas devido a efeitos colaterais graves é de valor intermediário, no entanto, esta relação é sensível a suposições sobre o efeito na mortalidade e deve ser atualizada quando os dados de desfechos de longo prazo estiverem disponíveis (VIRANI SS, et al., 2023). O objetivo desta revisão é analisar o mecanismo de ação, eficácia, perfil de segurança e principais estudos desenvolvidos e em desenvolvimento deste fármaco promissor utilizado para tratamento da hipercolesterolemia.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Classificação e causas da hiperlipidemia

São propostas diversas classificações para as hiperlipidemias. A classificação denominada etiológica inclui as primárias ou genéticas e secundárias; estas últimas são decorrentes de estilo de vida inadequado, condições mórbidas, ou medicamentos. A classificação laboratorial leva em consideração a fração lipídica alterada, podendo ser hipercolesterolemia isolada (aumento isolado do LDL-C ≥ 160 mg/dL), hipertrigliceridemia isolada (aumento isolado dos triglicérides ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum), hiperlipidemia mista (aumento do LDL-C ≥ 160 mg/dL e dos TG ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum), HDL-c baixo (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação ao aumento de LDL-C ou de triglicérides (FALUDI AA, et al., 2017).

A hipercolesterolemia pode ter origem genética ou ambiental. O tipo mais comum de distúrbio lipídico é a poligênica, que resulta de uma interação de múltiplos fatores genéticos não identificados acompanhados por um estilo de vida pouco saudável, principalmente falta de atividade física e dieta inadequada pelo aumento da ingestão de carboidratos (especialmente monossacarídeos) e gordura saturada, incluindo ácidos graxos trans (DEC A, et al., 2023). Pode ocorrer por hipercolesterolemia familiar, condição hereditária autossômica dominante, resultando em um risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV) de forma prematura (DEC A, et al., 2023).

Estima-se que a prevalência de hipercolesterolemia familiar em sua forma heterozigótica (HeFH) afete 1:300 indivíduos. Já a incidência da forma homozigótica da doença (HoFH) varia entre 1 em 160.000 e 1 em 1.000.000 (DYRBUŠ K, et al., 2020; LI J, et al., 2023). Também pode ser uma condição devido a doenças subjacentes, como diabetes melitus não controlado, doença

de interferência de RNA (iRNA), em 2006 ambos receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina (BANACH M, et al., 2021; DEC A, et al., 2023). O emprego do iRNA como ferramenta de terapia gênica tem despertado interesse crescente para o estudo celular, especialmente em infecções virais, câncer, desordens genéticas herdadas, DCV e mesmo em doenças reumáticas (BANACH M, et al., 2021). Pesquisadores observaram que a administração de pequenas quantidades de fita dupla de RNA levava ao silenciamento da expressão de determinado gene específico, o que não ocorria com a inoculação das fitas simples de RNA. Para isso, era necessário que a sequência do RNA dupla fita fosse complementar ao RNA mensageiro do gene alvo (TRABER GM e YU AM, 2024).

A iRNA é um mecanismo celular responsável pelo silenciamento gênico pós-transcricional, atuando sobre o mRNA. O silenciamento gênico pós-transcricional ocorre na maioria das células eucarióticas. Representa a base da ação do iRNA e consiste de 21-23 nucleotídeos que surge como resultado da clivagem do RNA por uma ribonuclease específica chamada Dicer, uma enzima nuclease que cliva moléculas de RNA dupla fita (dsRNA), cuja atividade enzimática está envolvida em mecanismos de RNA de interferência (iRNA) (DEC A, et al., 2023; DYRBUŠ K, et al., 2020).

No foco deste mecanismo está uma molécula de fita dupla de RNA que, ao ser incorporada na forma ativa a um complexo intracitoplasmático, se liga a uma sequência complementar de nucleotídeos localizada no mRNA-alvo, ocasionando assim o silenciamento, por inibição da tradução e/ou degradação do mesmo (BANACH M, et al., 2021; NISHIKIDO T, 2023). O **Quadro 1** sumariza os fármacos com a tecnologia de interferência do mRNA desenvolvidos e aprovados pelo FDA, no momento (TRABER GM e YU AM, 2024; LUO M, et al., 2023; DEC A, et al., 2023).

Quadro 1- Medicamentos de interferência em RNA aprovados pelo FDA

Terapia por interferência RNA	mRNA Alvo	Patologia	Ano de aprovação
Patisiran	TTR	Amiloidose	2018
Givosiran	ALAS1	Porfiria Aguda	2019
Lumasiran	HAO1	Hiperoxalúria tipo 1	2020
Inclisiran	PCSK9	Hipercolesterolemia	2021
Vutrisiran	TTR	Amiloidose	2022
Nedosiran	LDHA	Hiperoxalúria tipo 1	2023

Fonte: Girardi JM, et al., 2025. Adaptado de: TRABER GM e YU AM (2024); LUO M, et al. (2023); DEC A, et al. (2023).

Mecanismo de ação do Inclisiran:

A PCSK9 é uma protease que regula a atividade do receptor de LDL-C (LDLR), induzindo à sua degradação lisossomal. Dessa forma, ao reduzir a quantidade de LDLR na superfície do hepatócito e diminuir a atividade desses receptores, a PCSK9 aumenta a concentração plasmática de LDL-C, resultando em aumento da concentração sérica desta lipoproteína (DYRBUŠ K, et al., 2020; TRABER GM

captação hepática (principal via) e eliminação renal (16%); é indetectável no plasma 48 h após a administração. Indivíduos com doença hepática leve ou moderada e a insuficiência renal apresentam maior exposição ao inclisiran, mas os efeitos farmacodinâmicos permanecem relativamente inalterados em termos de duração dos efeitos e segurança, não tendo sido avaliado em pacientes com insuficiência hepática grave, devendo ser evitado nesses casos (DYRBUŠ K, et al., 2020; NISHIKIDO T, 2023).

Esses mecanismos dão ao inclisiran a vantagem e segurança de uma administração menos frequente pelo subcutâneo, em 0 e 3 meses e a cada 6 meses e pode proporcionar uma redução significativa no LDL-C de aproximadamente 50% em pacientes de alto risco e muito alto risco, bem como pacientes com intolerância a estatinas (DYRBUŠ K, et al., 2020; TRABER GM e YU AM, 2024; NISHIKIDO T, 2023).

Programa ORION:

O programa de pesquisa clínica ORION inclui diversos estudos clínicos concluídos e também em andamento, projetados para avaliar a segurança e eficácia do inclisiran e avaliar sua capacidade de melhorar desfechos cardiovasculares, em vários cenários clínicos (STOEKENBROEK RM, et al., 2018). No ORION-1 501 pacientes com alto risco de DCV e níveis elevados de LDL-C foram incluídos (RAY KK, et al., 2017). Cerca de 73% receberam estatina e outros pacientes receberam uma dose de inclisiran de 200, 300 ou 500 mg ou placebo ou duas doses de inclisiran de 100, 200 ou 300 mg ou placebo (dias 1 e 90). No trigésimo dia, após a primeira injeção, o nível de PCSK9 reduziu 66.2% a 74% e LDL-C reduziu 44.5 a 50.5%, sendo a maior redução com duas doses de inclisiran de 300 mg.

Estes dados mostram que a dosagem bianual foi apropriada e eficiente. A incidência de eventos adversos foi semelhante nos grupos inclisiran e placebo, com taxas de eventos adversos graves de 11% e 8%, respectivamente. Ocorreram reações no local da injeção em 4% nos que receberam uma dose única e em 7% dos que receberam duas doses (RAY KK, et al., 2018). O estudo ORION-3 foi uma extensão do ORION-1, avaliou a eficácia e segurança a longo prazo de inclisiran por até 4 anos em pacientes que receberam anteriormente o fármaco no estudo ORION-1 e pacientes que receberam evolocumabe por 1 ano. A duração média da exposição ao inclisiran desde o início até ORION-3 foi de 4,5 anos.

Os pacientes que receberam injeção semestral de inclisiran alcançaram redução do nível de LDL-C de 47,5% desde o início até o dia 210 e as reduções de LDL-C foram mantidas durante 4 anos sem perda de eficácia, mostrando um efeito significativamente mais duradouro, apesar da redução relativa semelhante nos níveis de LDL-C e PCSK9 (RAY KK, et al., 2023). Os ensaios ORION-14 e ORION-15 foram conduzidos para avaliar a eficácia e a segurança do inclisiran em populações chinesa e japonesa, respectivamente, e o estudo ORION-18 em pacientes asiáticos.

Já os ensaios ORION-10 e ORION-11 foram duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo, de fase 3 para avaliar a alteração percentual nos níveis de LDL-C no dia 510 de acompanhamento em 1561 pacientes com ASCVD nos Estados Unidos e 1617 pacientes com ASCVD ou risco equivalente na União Europeia e na África do Sul, respectivamente (RAY KK, et al., 2020). Os níveis médios de LDL-C no início do estudo nesses dois ensaios foram de 104,7 mg / dL e 105,5 mg / dL, respectivamente. No dia 510,

C. A adição de inclisiran às estatinas toleradas ao máximo e ezetimiba permite a redução do LDL-C em mais de 80% (BANACH M, et al., 2022b; VISSEREN FLJ, et al., 2021).

Com base nos dados dos ensaios de fase 3 ORION-9, 10 e 11 que confirmaram a tolerabilidade e eficácia do inclisiran em longo prazo, o fármaco foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos em 2020 e pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos em 2021 para hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, associado a uma dieta com baixo teor de gordura e dose máxima tolerada de estatina (DEC A, et al., 2023; NISHIKIDO T, 2023). Três ensaios de fase 3 controlados por placebo, utilizando-se o inclisiran, compreendendo pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, revelaram redução de PCSK9 circulante e de níveis séricos de LDL-C. No entanto, a hipótese de que a redução do LDL-C com inclisiran possa simultaneamente reduzir o risco de eventos ainda não foi confirmado em ensaios clínicos randomizados (DEC A, et al., 2023).

O estudo ORION-4 é um estudo de fase 3 duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, em andamento, que envolveu aproximadamente 15.000 pacientes com doença aterosclerótica estabelecida no Reino Unido e nos Estados Unidos para avaliar o efeito do inclisiran em 5 anos. A data estimada de conclusão do estudo é prevista para dezembro de 2024. Este resultado é aguardado, pois fornecerá informações sobre os seus benefícios clínicos na prevenção de eventos cardiovasculares (NISHIKIDO T, 2023). O estudo VICTORION-2 PREVENT é um estudo de fase 3 que inclui pacientes com doença cardiovascular estabelecida em vários países. Foi projetado para avaliar se o inclisiran reduz o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores.

Existem também muitos outros ensaios em andamento realizados para promover o uso diferente de inclisiran em vários ambientes clínicos, como VICTORION-INCEPTION, INCIATE, REAL, DIFFERENCE e SPIRIT (NISHIKIDO T, 2023). Estatinas ainda representam a opção terapêutica de escolha nos pacientes com hipercolesterolemia familiar, com uma estimativa de redução do LDL-C entre 6% e 28%. A terapia combinada com ezetimiba pode causar uma redução adicional da concentração de em 20,5%. Neste grupo de pacientes, as terapias convencionais geralmente não são capazes de reduzir o LDL-C para níveis satisfatórios, e o inclisiran pode ser uma nova e promissora opção terapêutica (DEC A, et al., 2023).

O estudo ORION-2 incluiu pacientes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica foi um estudo conduzido para confirmar a dose e o regime para o estudo ORION-5 de fase 3 (HOVINGH GK, et al., 2020). Como foram observadas reduções nos níveis de LDL-C e PCSK9 com 300 mg de inclisiran em pacientes com este perfil, sem ajuste de dosagem ou regime, o estudo ORION-5 foi iniciado com a dose e o regime padrão para avaliar os efeitos a longo prazo, tolerabilidade e segurança do fármaco. Além disso, os ensaios ORION-13 e 16, que foram projetados para avaliar a eficácia e segurança em adolescentes de 12 a 17 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica, respectivamente, estão em andamento (REIJMAN MD, et al., 2022). Esses ensaios podem representar opções terapêuticas potencialmente eficazes para pacientes adultos e pediátricos com hipercolesterolemia familiar grave nos cenários atuais de disponibilidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inclisiran é uma molécula de interferência de mRNA que inibe a síntese de PCSK9, fornecendo uma redução robusta, sustentada e com baixa variabilidade interindividual na resposta de redução do LDL-C, podendo desempenhar um papel importante na terapia da dislipidemia no futuro. Projetado principalmente para pacientes com risco cardiovascular alto ou muito alto, até o momento

pacientes de alto risco. Entretanto, é necessário que seja considerado o custo para tornar a proposta terapêutica viável para uma ampla gama de pacientes, proporcionando prevenção da doença cardiovascular. Além disso, são necessários mais estudos para avaliar a segurança a longo prazo desta terapia, justificando os ensaios clínicos randomizados.

REFERÊNCIAS

1. ALSHAER W, et al. siRNA: Mechanism of action, challenges, and therapeutic approaches. *European Journal of Pharmacology*, 2021; 905: 174178.
2. BALLANTYNE CM, et al. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2021; 35(4): 10557-21-7147-5.
3. BANACH M, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovascular Diabetology*, 2022; 21(1): 12933-22-1684-5.
4. BANACH M, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Archives of Medical Science*, 2021; 17(6): 141941.
5. BANACH M, et al. Which patients at risk of cardiovascular disease might benefit the most from inclisiran? Polish experts' opinion. The compromise between EBM and possibilities in healthcare. *Archives of Medical Science: AMS*, 2022; 18(3): 147435.
6. BANERJEE Y, et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2022; 21(1): 14740338-1988568.
7. DEC A, et al. Inclisiran-A Revolutionary Addition to a Cholesterol-Lowering Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(7): 24076858.
8. DYRBUŠ K, et al. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? *Journal of Clinical Lipidology*, 2020; 14(1): 111.
9. FALUDI AA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 2017; 109(2-1): 20170121.
10. FITZGERALD K, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *The New England Journal of Medicine*, 2017; 376(1): 1609243.
11. GIRARDI JM e DO COUTO AA. Role of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *Journal Archives of Health*, 2023; 4(1): 1-011.
12. HOVINGH GK, et al. 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(22): 119-44431.
13. JABARPOUR M, et al. Protection of renal damage by HMG-CoA inhibitors: A comparative study between atorvastatin and rosuvastatin. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2020; 23(2): 38239-9080.
14. KADDOURA R, et al. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: an evidence-based review and update. *Journal of Drug Assessment*, 2020; 9(1): 21556660-1801452.
15. KHVOROVA A. Oligonucleotide Therapeutics - A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 2017; 376(1): 1614154.
16. LI J, et al. Effectiveness and safety of Inclisiran in hyperlipidemia treatment: An

24. REIJMAN MD, et al. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2022; 29(9): 25.
25. RUSCICA M, et al. Lipid Lowering Drugs: Present Status and Future Developments. *Current Atherosclerosis Reports*, 2021; 23(5): 11883-21-918-3.
26. SMITH KW e WHITE CM. Inclisiran: A Novel Small Interfering RNA Drug for Low-Density Lipoprotein Reduction. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2022; 62(9): 2045.
27. SOPPERT J, et al. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2020; 159: 7.19.
28. STOEKENBROEK RM, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiology*, 2018; 14(6): 2018-67.
29. TOTH PP, et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*, 2018; 18(3): 40256-17-259-7.
30. TRABER GM e YU AM. The Growing Class of Novel RNAi Therapeutics. *Molecular Pharmacology*, 2024; 106(1): 124. 895.
31. UGOVŠEK S, et al. Influence of lipid-lowering drugs on inflammation: what is yet to be done? *Archives of medical science: AMS*, 2022; 18(4): 133936.
32. VIRANI SS, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2023; 148: (9): 1168.
33. VISSEREN FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 2021; 42(34): 484.