

# Novinky v léčbě dyslipidemie

M. Vrablík

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

## Souhrn

Hypolipidemická léčba je součástí prevence i léčby cévních onemocnění způsobených aterosklerózou. Nové směry strategií k modifikaci metabolismu plazmatických lipoproteinových hladin potřebujeme s ohledem na nové poznatky, které snižují cílové hodnoty aterogenních lipidů stále níže i s ohledem na rozšiřující se populaci nemocných, jimž existující léčebné postupy nelze nabídnout. Rozšiřuje se spektrum stávajících léčiv (nové statiny), přicházejí farmakologické úpravy (rekombinantní lipoproteiny s navázanými statiny), zdokonalené formy používaných léčiv (selektivní modulátory PPARalfa receptorů). Mezi nové postupy řadíme i fixní kombinace zavedených léčiv zlepšující adhezenci a intenzifikující lipidy modifikující účinky (statin + ezetimib). Do portfolia hypolipidemik patří dnes i monoklonální protilátky proti PCSK9 (PCSK9 inhibitory). Hlavním směrem budoucího vývoje je biotechnologie využívající principu tzv. antisense terapie, tedy použití specifických oligonukleotidových sekvencí blokujících translaci vybraného proteinu. Tyto cílené terapie cílí např. proti apolipoproteinu B, apolipoproteinu CIII či lipoproteinu (a) se nacházejí v různé fázi klinických testů. Podobný (ale nikoli totožný) princip představuje využití RNA silencingu – interference s genovou expresí pomocí krátkých úseků dvoušroubovicové RNA (např. inclisiran – siRNA proti PCSK9). Novinkami v oblasti hypolipidemické farmakoterapie u nás mohou být i inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (schváleného pro použití u homozygotů familiární hypercholesterolemie a experimentálně též u familiární chylomikronemie). Zcela nově se testuje malá molekula – inhibitor ATP citrát lyázy, kyselina bempedová, snižující LDL cholesterol o dalších 20 % nad rámec redukce dosažitelné statinem. Všechny uvedené nové směry musí směřovat ke společnému hlavnímu cíli – poklesu výskytu kardiovaskulárních a gastrointestinálních komplikací dyslipidemie. K průkazu těchto účinků směřuje také klinický výzkum.

## Klíčová slova

dyslipidemie – nová hypolipidemika – PCSK9 inhibitory – bempedová kyselina – antisense terapie

## News in the treatment of dyslipidaemia

### Abstract

Lipid-lowering treatment is a part of the prevention and treatment of vascular diseases caused by atherosclerosis. We need new strategies for modifying plasma lipoprotein levels in light of new findings that reduce target lipid levels even further, as well as the growing population of patients for whom existing treatments cannot be offered. The spectrum of existing drugs (new statins) is widening; pharmacological treatments (recombinant lipoprotein-bound statins) and improved forms of established drugs (selective PPARalpha receptor modulators) are coming. The new procedures include fixed combinations of established drugs improving adherence and intensifying the lipid-modifying effects (statin + ezetimibe). The portfolio of lipid-lowering therapies today also includes monoclonal antibodies against PCSK9 (PCSK9 inhibitors). The main direction of future development is biotechnology using the principle of antisense therapy, i.e. the use of specific oligonucleotide sequences blocking the translation of the selected protein. These targeted therapies targeting, for example, apolipoprotein B, apolipoprotein CIII or lipoprotein (a) are in various stages of clinical trials. A similar (but not identical) principle is the use of RNA silencing - interference with gene expression using short stretches of double-stranded RNA (e.g. inclisiran siRNA against PCSK9). Innovations in the field of hypolipidaemic pharmacotherapy in our country may also include inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein (approved for use in homozygotes for familial hypercholesterolaemia and experimentally also for familial chylomicronaemia). The small molecule ATP citrate lyase inhibitor, bempedoic acid, decreases LDL-C by a further 20% over and above the reduction achievable by a statin. All these new directions must be directed toward the common main goal of reducing the incidence of cardiovascular and gastrointestinal complications of dyslipidaemia. Clinical research also aims to prove these effects.

### Key words

dyslipidaemia – new lipid-lowering drugs – PCSK9 inhibitors – bempedoic acid – antisense therapy

Novinek v oblasti dyslipidemií (DLP) máme na podzim roku 2019 opravdu hodně. Týkají se nejen vývoje léčiv ovlivňujících různé stupně metabolické přeměny plazmatických lipidů a lipoproteinů, ale také strategií léčby, a nevynechávají ani léčebné cíle. Ty nově zformulovaly nové doporučené postupy, které připravily evropské společnosti a ve svém Stanovisku se k nim v ČR přihlásila i Česká společnost pro aterosklerózu [1,2]. Vývoj nových

léčiv k ovlivnění DLP respektuje běžné požadavky, především nutnost mít k dispozici jednoznačné důkazy o jejich bezpečnosti a účinnosti. Proces klinického hodnocení se změnil a do praxe se dostává jen zlomek z testovaných molekul. Nedávné zkušenosti nás poučily, že v oblasti terapie modifikující lipidy nelze předpokládat prospěch ve smyslu snížení rizika cévních komplikací pouze na základě zhodnocení změn lipidových koncentrací či dalších laboratorních ukazatelů. V tomto

textu je přehledný souhrn údajů k některým z nových léčiv ovlivňujících lipidový metabolismus. Předem je třeba se laskavému čtenáři omluvit, protože nejde o přehled ani zdaleka kompletní. Zaměříme se nejen na úplné novinky, které teprve procházejí klinickým testováním, ale připomeneme i některé etablované, ale v ČR zatím nepoužívané léčebné postupy.

Tab. 1. Vliv evinacumabu na hladiny LDL-c ve studii ELIPSE.

49% pokles LDL-c proti vstupní hodnotě ve srovnání s placebem (47% snížení při evinacumabu ve srovnání s 2% vzestupem v placebové větvi;  $p < 0,0001$ )

absolutní změna LDL-c u léčených evinacumabem dosáhla 3,4 mmol/l ve srovnání s placebem (3,5 mmol/l pokles při evinacumabu vs. pokles o 0,08 mmol/l v placebové větvi;  $p < 0,0001$ )

47 % léčených evinacumabem dosáhlo koncentrace LDL-c pod 2,6 mmol/l ve srovnání s 23 % v placebové větvi (nominální  $p = 0,0203$ )

LDL-c – LDL cholesterol

## Hypolipidemika schválená pro klinické použití

V ČR zatím není k dispozici poslední přírůstek do rodiny statinů, **pitavastatin**. Co nabízí nového ve srovnání s běžně užívanými statiny? Ve srovnání s atorvastatinem mírně příznivější ovlivnění koncentrací HDL cholesterolu (HDL-c) při srovnatelné kontrole hladin LDL cholesterolu (LDL-c) [3]. Navíc studie sledující diabetiky 2. typu naznačily možnost pozitivního působení pitavastatinu na renální funkce; rovněž se zdá mírně příznivější vliv pitavastatinu na glukózovou homeostázu a riziko vzniku diabetu ve srovnání s ostatními statiny [4]. Kdyby nic dalšího, pitavastatin by mohl rozšířit portfolio „silných“ statinů (umožňujících redukcí LDL-c o nejméně 40 %), a být tak další možností pro pacienty netolerující současně dostupné přípravky. Zatím však jeho uvedení na trh v ČR plánováno není.

Aktuálně se tak v klinické praxi můžeme „těšit“ z novinek v oblasti statinů v podobě jejich zařazení do **fixních kombinací**. Kromě fixních kombinací s ezetimibem, které posilují LDL-c snižující efekt a v poslední době je máme k dispozici i s vysoce účinnými statiny (atorvastatin a rosuvastatin), využíváme fixní kombinace (simva)statin + fenofibrát u pacientů s hypertriglyceridemií i přes režimová opatření a monoterapii statinem. S výhodou lze použít i fixní kombinace statinů s antihypertenzivy – kromě dvojkombinace atorvastatin + amlodipin (etablované na trhu již delší dobu) máme k dispozici i trojkombinaci perindopril + amlodipin + atorvastatin inspirovanou úspěšnou studií ASCOT a vhodnou pro široké spektrum pacientů s DLP a hypertenzí. Pro iniciaci terapie se jako vhodná volba jeví kombinace atorvastatin + perindopril přinášející opět výhodu možnosti kontroly adherence ke statinu prostřednictvím měření krevního tlaku. V nejbližší době se spektrum fixních kombinací k intervenci DLP a hypertenze rozšíří o další dvojkombinaci rosuvastatin + val-

sartan. V souhlase s doporučenými postupy lze opakovat, že zařazení fixní kombinace má být preferováno vždy, když je taková kombinace k dispozici, neboť jde o nejjednodušší způsob posílení adherence k terapii [5].

## Inhibitory mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP)

V ČR se nám opět dostává možnosti indikace specifického inhibitoru MTP lomitapidu. MTP zprostředkovává přenos lipidů na apolipoprotein B a zodpovídá tak za postprandiální tvorbu chylomikronů ve střevní mukóze a dalších na triglyceridy (TG) bohatých částic vznikajících v hepatocytu (což jsou také místa maximální exprese MTP). V současnosti je jediným, regulátory schváleným, zástupcem této lékové třídy lomitapid (Lojuxta®). Lomitapid nevyžaduje zapojení LDL-receptoru (na rozdíl od většiny ostatních terapií) a je tedy vhodný i pro tzv. receptor-negativní homozygoty familiární hypercholesterolemie (FH) (pacienty, kteří nemají vůbec žádný detekovatelný protein odpovídající LDL-receptoru). Lomitapid má po perorálním podání relativně malou systémovou biologickou dostupnost (kolem 7 % s ohledem na velký first-pass effect při průchodu játry), do jeho metabolismu je zapojeno více izoenzymů cytochromu P450 (nejvíce CYP3A4), současně působí jako inhibitor těchto enzymů i p-glykoproteinu [6].

Úvodní dávka lomitapidu 5 mg je ve 2týdenních intervalech zvyšována o 10 mg dle tolerance až k cílové maximální dávce 60 mg denně. Většina pacientů uvádí zejména při úvodu terapie dyspeptické obtíže, které se ale významně méně vyskytují u těch řádně dodržujících dietní režim (omezení příjmu tuků v dietě snižuje steatoreu). Pozitivní je i zjištění dlouhodobých studií, které prokázaly stabilizaci zvýšeného obsahu jaterního tuku přibližně po 26 týdnech podávání bez dalšího progresu jaterní steatózy [7]. Lomitapid

je schválen i v ČR pro léčbu homozygotů FH (nebo heterozygotů s homozygotním fenotypem) pro použití v kombinaci s ostatními možnostmi LDL-c snižujících terapií vč. lipoproteinové aferézy. Jeho použití limituje velmi vysoká cena.

## Nová perorální hypolipidemika v klinickém testování Selektivní modulátory PPAR alfa receptorů

Na dlouho užívané fibráty (agonisty nitrojaderných receptorů PPAR alfa) navazuje koncept ovlivnění lipidového metabolismu prostřednictvím regulace funkce peroxisomální proliferator-activated receptorů (PPAR), tzv. selektivní modulátory PPAR (SPPARM). Cílem vývoje těchto látek je zvýšení žádoucí účinnosti za současného potlačení nežádoucích reakcí agonizace ostatních subtypů PPAR (gamma, delta). Navíc by SPPARM měly mít lepší tkáňovou specifitu [8]. První selektivní modulátor PPAR alfa – pema-fibrát (K-877) postoupil do třetí fáze klinických zkoušek. První výsledky srovnávající fenofibrát a pema-fibrát ukazují na rozdíly v účinnosti i spektru dalších efektů, které naznačují možné budoucí využití třídy SPPARM alfa modulátorů u pacientů s inzulinovou rezistencí a nealkoholickým steatitickým jaterním onemocněním (NAFLD) [9].

## Omega-3 mastné kyseliny

Omega-3 mastné kyseliny (MK) rozhodně nepatří mezi novinky. V gramových dávkách denně snižují koncentrace TG, a proto se tradičně řadí mezi hypolipidemika, jakkoli ovlivňují celou řadu dalších dějů důležitých v procesu aterogeneze (zánětlivá odpověď, trombogeneze apod.) Pozornost si omega-3 MK zasloužily publikací výsledků studie REDUCE-IT [10]. Studie zařadila 8 179 velmi vysoce rizikových osob (> 70 % s anamnézou kardiovaskulární (KV) onemocnění, 60 % diabetiků). Všichni museli navíc splnit podmínku vyšších TG (medián jejich koncentrace při zahájení byl 2,44 mmol/l). Jako zástupce omega-3 MK byl použit etyl ester EPA (E-EPA, icosapent etyl) – vysoce purifikovaný derivát EPA s lepší biologickou dostupností. Použitá dávka byla vyšší než v dříve provedených studiích – 4 g denně rozdělené do dvou dávek. Relativní riziko primárního sledovaného cíle (KV úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, revaskularizace, nestabilní angina pectoris) bylo ve srovnání s placebem sníženo o 25 % (KV příhoda se vyskytla

u 17,2 % aktivně léčených a 22 % pacientů užívajících placebo). Sekundární léčebný cíl (KV úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda) léčba E-EPA redukovala o 26 %. Jednotlivé složky hodnocených cílových ukazatelů se rovněž při léčbě aktivní léčbou dařilo příznivě ovlivnit a efekt léčby tak byl překvapivě konzistentní.

Vysvětlení pozorovaného významného benefitu přidání ikospent etylu k další zavedené KV terapii vyvolalo řadu diskuzí a spekulací. Hypolipidemický efekt vysvětluje pravděpodobně jenom menší část pozorovaného benefitu, významnější je pravděpodobně vliv na agregabilitu destiček či protizánětlivý účinek.

V soulase s úrovní (a rozporuplností) důkazů se v doporučených postupech můžeme dočíst, že podávání omega-3 MK je bezpečné a jistě má být zváženo (v dávkách 3–4 g denně) u osob s významnou hypertriglyceridemií [1]. O dalším osudu omega-3 MK z hlediska jejich použití ke snížení KV rizika rozhodne další z velkých studií sledujících nový přípravek omega-3 MK – Epanova [11]. Epanova představuje směs hydrolyzovaných omega-3 MK, které na rozdíl od běžných formulí s etyl estery EPA a kyselina dokosahexaenová (DHA) nevyžadují další hydrolyzu ve střevě, a tím se zvyšuje jejich biologická dostupnost a klesá závislost vstřebávání na dalších složkách potravy. Studie STRENGTH testuje v placebem kontrolovaném uspořádání přidání 4 g Epanova do medikace pacientů ve velmi vysokém KV riziku s hypertriglyceridemií v rozmezí 2–5,6 mmol/l. Do studie bylo randomizováno více než 13 000 pacientů, kteří by nám měli poskytnout další dílek (spíše větší díl) navigační mapy, která nás povede k zařazení omega-3 MK na správné místo postupů hypolipidemické léčby a KV prevence.

### Bempedová kyselina

Mezi malé molekuly ovlivňující metabolismus plazmatických lipoproteinových částic patří i inhibitor ATP citrát lyázy – enzymu zodpovědného za katalýzu jednoho z kroků biosyntézy cholesterolu – bempedová kyselina. Ta zasahuje do kaskády chemických reakcí biosyntézy cholesterolu o několik kroků dříve než statiny, které tedy může ve svém účinku doplnit. Bempedonát je proléčivo, ke konverzi na vlastní účinnou formu potřebuje specifický enzym acyl-koenzym A syntetázu mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Tento aktivační enzym se však vyskytuje výhradně v hepatocytu, a proto je účinek omezen žádoucím způsobem právě

na jaterní buňku. Při podávání bempedové kyseliny se zvyšuje koncentrace kyseliny močové při kompetici aktivní látky o renální transportní mechanismy s urátem. Stejný mechanismus vede k poklesu glomerulární filtrace. Bempedová kyselina se podává 1x denně v uniformní dávce 180 mg [12]. Testování probíhá v různých uspořádáních v posledních 5 letech a ukazuje slibné výsledky i v rizikových populacích s intolerancí statinů. U nemocných s anamnézou intolerance léčených ezetimibem vedlo přidání bempedonátu k další redukcí LDL-c o téměř 30 %. Nejvíce informací zatím přineslo roční sledování účinnosti a bezpečnosti bempedové kyseliny ve studii CLEAR [13]. V té autoři sledovali více než 2 000 velmi vysoce rizikových nemocných léčených statiny – polovina z nich dokonce intenzivní statinovou terapií – a dokumentovali velmi dobrou bezpečnost a toleranci léčby, která vedla k dalšímu poklesu LDL-c o téměř 20 %. V souladu s pozorováním předchozích prací autoři uvádějí vyšší incidenci dny, asymptomatické hyperurikemie a pacientů s poklesem odhadované glomerulární filtrace v aktivně léčené skupině. Tyto negativní metabolické účinky „vyvažuje“ tendence k nižšímu výskytu poruch glukózové homeostázy. Zatím publikované výsledky studie CLEAR musíme brát jako důkaz pro možné využití bempedové kyseliny nejen u pacientů s intolerancí statinů, ale i u těch, kteří monoterapií statinem nedosáhnou cílových hodnot LDL-c. Bempedová kyselina je navíc testována i ve formě fixní kombinace s ezetimibem, která představuje efektivní nestatinovou možnost snižování LDL-c u těch s intolerancí či kontraindikací podávání statinu [14].

### Nová parenterální hypolipidemika v klinickém testování

Oblast hypolipidemické farmakoterapie se stala průkopníkem biotechnologických postupů v kardiologii. Použití monoklonálních protilátek k inhibici proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 se stalo velmi úspěšným konceptem, který se extrémně rychle dostal z výzkumných laboratoří ke klinickému použití. Další léčiva využívají principy zásahu do procesu transkripce mRNA a následně tvorby proteinu s velmi zajímavými výsledky.

### Monoklonální protilátky s hypolipidemickým účinkem

Přestože **inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9 inhibitory)** nejsou

pravými novými hypolipidemiky, zmínka o nich v sekci o hypolipidemicích v klinickém testování je na místě, protože jejich klinické hodnocení pokračuje. A to přesto, že míra dokumentace jejich biochemických i klinických účinků byla dostatečná k tomu, aby tyto přípravky dostaly v posledních doporučeních pro management DLP nejvyšší úroveň doporučení s nejvyšší třídou důkazů [1,2].

PCSK9 inhibitory jsou podávány ve formě subkutánních injekcí jednou za 2–4 týdny. Dávkování alirocumabu je 75–150 mg à 2 týdny, event. 300 mg 1x měsíčně, evolocumab je podáván v dávce 140 mg à 2 týdny nebo 420 mg à 4 týdny.

Nebudeme se v tomto textu zabývat detailním rozбором opakovaně prezentovaných a diskutovaných výsledků PCSK9 inhibice na hladiny plazmatických lipidů a lipoproteinů (pro přehled [15]). Připomeňme, že po přidání k maximální tolerované léčbě statinem nebo statinem s ezetimibem snižují alirocumab i evolocumab koncentrace LDL-c až o 50–60 %. V souladu s tím klesá i koncentrace apolipoproteinu B a non-HDL-c, citlivých ukazatelů celkového aterogenního rizika spojeného s DLP. Velmi důležitý je efekt PCSK9 inhibitorů na hladiny lipoproteinu (a), ty při této léčbě bývají nižší až o 30 %. Všechny zmíněné příznivé účinky zprostředkují studii dokumentované snížení rizika KV komplikací [16,17].

Klinické použití PCSK9 inhibitorů určují především úhradové a preskripční podmínky platné v ČR [15]. Kromě toho, že se jedná o léčbu centrovou (aktuálně existuje 18 center zajišťujících jejich preskripci, viz např. www.athero.cz), musí být splněna řada podmínek. V první řadě jde o nedostatečnou kompenzaci DLP charakterizovanou jako koncentrace LDL-c > 3 mmol/l v kontextu sekundární prevence či > 4 mmol/l u nemocných s FH v prevenci primární. To samozřejmě za předpokladu, že nemocný užívá maximální (tolerovanou) léčbu statinem případně s ezetimibem.

Genetické studie relativně nedávno dokumentovaly, že deficit proteinu podobného angiopoietinu 3 (ANGPTL3) chrání před aterosklerotickým onemocněním a označily tento vztah za kauzální [18]. ANGPTL3 zodpovídá za inhibici lipoproteinové lipázy (čímž zpomaluje clearance chylomikronů a lipoproteinů o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein – VLDL) s jejich zbytky z cirkulace), ovlivňuje produkci VLDL v hepatocytu a současně inhibuje endotelální lipázu (ovlivňuje metabolismus HDL partikulí). Aktuálně probíhají klinické

zkoušky s monoklonální protilátkou blokující funkci ANGPTL3 – **evinacumabem**. Ten se podává intravenózní infuzí 1x za 4 týdny. Evinacumab snížil koncentrace LDL-c o téměř 50 % u homozygotů FH ve studii ELIPSE, jak oznámil výrobce v tiskové zprávě zveřejněné v srpnu 2019 [19]. Terapie přinesla výrazné snížení koncentrací aterogenních lipidů u všech zařazených pacientů, vč. těch, kteří nemají žádný funkční LDL-receptor (tzv. receptor negativní mutace). Tab. 1 shrnuje pozorované vlivy evinacumabu ve studii ELIPSE.

### Antisense oligonukleotidy

Antisense postupy využívají inhibice translace proteinů důležitých pro produkci aterogenních lipoproteinových částic. Principem je příprava oligonukleotidů komplementárních k úsekům přirozeně se vyskytující mRNA. V zásadě však lze tímto způsobem cílit na jakoukoli bílkovinu vystupující v metabolismu plazmatických lipidů a tak je modifikovat. Takto uměle připravené oligonukleotidy se pak na principu párování RNA bází, „nalepí“ na přirozenou mRNA, a zabrání translaci proteinu. Oligonukleotidy se podávají parenterálně, většinou subkutánně v nejméně několikátých denních intervalech [20].

První reprezentant tohoto přístupu je **mipomersen** – antisense oligonukleotid snižující produkci apolipoproteinu B. Jak dokumentovaly studie na nemocných s FH, může tato nová terapeutická možnost přinést léčeným jedincům další pokles koncentrací aterogenních lipidů o 50 % [21]. Mipomersen je registrován a používán v USA pro terapii homozygotů FH, v Evropě jeho uvedení do klinické praxe nepovolila Evropská léková agentura (EMA) pro relativně vyšší výskyt nežádoucích účinků (zejména nežádoucí reakce v místě vpichu).

Antisense oligonukleotid s označením **TQJ230** byl připraven k ovlivnění hladin lipoproteinu (a) (Lp(a)). Jeho nukleotidová sekvence komplementární k mRNA kódující Lp(a) dokázala v klinických studiích snižovat koncentrace tohoto velmi aterogenního lipoproteinu až o 85 % [22]. V současnosti probíhá nábor do velkého klinického hodnocení HORIZON, které plánuje zařazení téměř 8 000 velmi vysoce rizikových nemocných s dokumentovanou atherotrombotickou příhodou v anamnéze a elevací Lp(a). Bude jim aplikováno TQJ230 v dávce 300 mg 1x měsíčně subkutánně a efekt bude srovnáván s injekcí placeba. Kromě možnosti dalšího snížení rizika u pacientů s vysokými koncentracemi Lp(a) poskytne studie HORIZON také definitivní odpověď na otázku,

jakou roli hraje snižování Lp(a) mezi strategiemi k redukci rizika aterosklerotických cévních příhod, protože dosud naše znalosti opíráme o nevelké práce, v nichž snížení Lp(a) bylo dosaženo selektivní Lp(a) aferézou.

Do pokročilé fáze klinického výzkumu postoupil oligonukleotid **volanesorsen** zaměřený proti apoproteinu CIII, důležitému blokátoru funkce lipoproteinové lipázy. Jeho inhibice zlepšuje clearance aterogenních na TG bohatých remnantních částic a vede k významným změnám triglyceridemie i modifikaci dalších lipoproteinových parametrů. Volanesorsen prošel prvními klinickými testy úspěšně – jeho podávání u pacientů s (velmi vzácnou) familiární chylomikronemií snižovalo koncentrace TG o 75 %. Podobně jako ostatní antisense molekuly se podává subkutánně s frekvencí 1x týdně [23]. Volanesorsen je první antisense terapií schválenou EMA pro použití právě u pacientů s familiární chylomikronemií.

Paletu antisense oligonukleotidů doplňuje přípravek zatím označený **IONIS-ANGPTL3-LRx** interferující s transkripcí ANGPTL3. Jde tedy o jiný mechanismus se stejnou cílovou strukturou jako ten popsany výše u evinacumabu. Hlavním efektem je opět snížení plazmatické koncentrace TG asi o 85 % [24]. Podobně jako u dalších terapií zasahujících proces intravaskulárního remodelingu lipoproteinů na úrovni chylomikronů či VLDL částic (lomitapid, evinacumab) dochází k ovlivnění i všech dalších lipoproteinových podtříd. Klesají koncentrace LDL-c, zvyšuje se HDL-c a snižuje se celkové množství apolipoproteinu B.

### RNA silencing

Obdobný princip jako je antisense terapie se uplatní i v případě použití tzv. small interfering RNA (siRNA). Jde o sekvence dvoušroubovice RNA schopné inhibovat nitrobuňčnou expresi genů specificky podle použité sekvence nukleotidů. Tento princip využívá terapie inclisiranem – specifickým fragmentem RNA namířeným proti mRNA PCSK9 proteinu. Máme k dispozici první klinickou studii, která dokumentovala nejen přesvědčivý (pokles LDL-c až o 1/2), ale především neuvěřitelně dlouhodobý efekt (za 6 měsíců po podání léčiva se hladina LDL-c stále udržovala na úrovni o 38,6 % nižší než před léčbou) [25].

### Závěr

Léčebných možností přibývá ve všech odvětvích medicíny a „lipidologie“ není výjimkou.

Nečekáme, že se objeví nové statiny – hypolipidemika s prakticky univerzální účinností, ale nové lipidy modifikující terapie jistě potřebujeme. Komplexní možnosti ovlivnění lipoproteinového metabolismu nabízejí zejména terapie cílené k ovlivnění počátku kaskády lipoproteinového metabolismu – na TG bohatých částic vznikajících v entero- či hepatocytech. Nové terapie také využijí pacientí se vzácnějšími typy DLP. Hlavní výhodou nových léčebných možností využívající biotechnologické přístupy je jejich dlouhodobá účinnost, od níž můžeme očekávat zásadní příznivé ovlivnění adherence. Samozřejmě budeme s napětím sledovat postup nových hypolipidemik klinickým testováním, jenom to totiž nakonec stanoví místo, kam nové terapie zařadíme.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN6416.

### Literatura

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Vrablík M, Piňha J, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 126–137.
3. Hoy SM. Pitavastatin: a review in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17(2): 157–168. doi: 10.1007/s40256-017-0213-8.
4. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA<sub>1c</sub> and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 409–418. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001.
5. Widimský J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze a KV prevence* 2018, 7 (Suppl): 1–20.
6. 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.
7. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid* 2019; 14: 19–30. doi: 10.2147/CE.S174169.
8. Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARα) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3I) Foundation. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 71. doi: 10.1186/s12933-019-0864-7.
9. Ishibashi S, Arai H, Yokote K et al. K-877 Study Group. Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia:



Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2018; 12(1): 173–184. doi: 10.1016/j.jacl.2017.10.006.

10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.

11. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol* 2018; 41(10): 1281–1288. doi: 10.1002/clc.23055.

12. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18(10): 61. doi: 10.1007/s11883-016-0611-4.

13. Laufs U, Banach M, Mancini GB. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(7): e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662.

14. Khan SU, Michos ED. Bempedoic acid and ezetimibe – better together. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 2047487319864672. doi: 10.1177/2047487319864672.

15. Češka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k preskripci PCSK9 inhibitorů. *Vnitř Lek* 2019; 64(12): 1131–1136.

16. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500–1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.

17. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.

18. 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.

19. Pnewswire.com. Regeneron announces positive topline results from phase 3 trial of evinacumab in patients with severe, inherited form of high cholesterol. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/regeneron-announces-positive-topline-results-from-phase-3-trial-of-evinacumab-in-patients-with-severe-inherited-form-of-high-cholesterol-300901035.html>.

20. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of antisense drugs for dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23(9): 1011–1025. doi: 10.5551/jat.RV16001.

21. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev*

2012; 20(2): 90–95. doi: 10.1097/CRD.0b013e31823424be.

22. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388(10057): 2239–2253. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1.

23. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. *Drugs Today (Barc)* 2018; 54(12): 721–735. doi: 10.1358/dot.2018.54.12.2899384.

24. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377(3): 211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1612790.

25. 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.

*Doručeno do redakce: 8. 12. 2019*

*Přijato po recenzi: 12. 12. 2019*

**prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

[michal.vrablik@athero.cz](mailto:michal.vrablik@athero.cz)

# KARDIOLOGICKÁ revue

## INTERNÍ MEDICÍNA

Přejeme příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce pevné zdraví, mnoho štěstí a spokojenosti. Děkujeme všem autorům a recenzentům za spolupráci v roce 2019 a těšíme se na další.

## PF 2020

