

dostupných hypolipidemií také vedou k významnému poklesu lipoproteinu(a) asi o 20–30%. Z hlediska aterogenní dyslipidemie je důležitý jejich vliv i na hladiny non-HDL-cholesterolu (non-HDL-C) a apo-B. U nemocných s diabetickou dyslipidemií vedlo podávání alirocumabu či evolocumabu k poklesu non-HDL-C o 40–55% a apo-B o 30–50% (5, 6, 7). Tato léčba je velmi dobře tolerovaná. Kromě lokální reakce v místě vpichu je výskyt nežádoucích účinků většinou srovnatelný s placebem (3, 4). K dispozici máme i výsledky velkých studií, které hodnotily efekt dlouhodobé terapie monoklonálními protilátkami proti PCSK9 na výskyt hlavních KV příhod.

Ve studii FOURIER bylo podávání evolocumabu u celkem 27 564 vysoce rizikových nemocných s prokázaným stabilním KV onemocněním provázeno 15% redukcí primárního kompozitního cíle (KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu – IM, cévní mozkové příhody – CMP, nestabilní angíny pectoris a koronární revaskularizace) a 20% redukcí sekundárního cíle (KV úmrtí, nefatálních IM a CMP) (8). Následná subanalýza ukázala, že čím má nemocný rozsáhlejší postižení koronárního řečiště (je patrně vícečetné reziduální postižení tepen, kratší doba od IM či větší počet předchozích IM), tím více profituje z léčby evolocumabem (9). Evolocumab významně snížil výskyt hlavních KV příhod také u jedinců s ischemickou chorobou dolních končetin (DK) a navíc redukoval i výskyt hlavních končetinových příhod (tzn. akutních ischemií DK, urgentních revaskularizací a vysokých amputací DK), a to v závislosti na poklesu LDL-C (10). Obecně platilo čím nižších hladin LDL-C bylo ve studii FOURIER dosaženo, tím větší byla redukce KV rizika (11). Evolocumab snižoval výskyt KV příhod konzistentně bez ohledu na věk a pohlaví, přítomnost diabetu (12) nebo chronického onemocnění ledvin (13).

Do studie ODYSSEY OUTCOMES bylo zařazeno 18 924 jedinců s anamnézou akutního koronárního syndromu. Léčba alirocumabem vedla k 15% redukcí primárního end-pointu (úmrtí pro ICHS, nefatálního IM, hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a ischemických CMP) a k 14% redukcí dalšího tříbodového kompozitního cíle (úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního IM a CMP) (14). U nemocných po akutním koronárním syndromu byla léčba alirocumabem provázena i poklesem celkové mortality (15). Také v případě alirocumabu bylo dosaženo větší redukce KV příhod u vícečetného cévního postižení (u simultánního postižení koronárního, periferního a cerebrovaskulárního řečiště) (16), a dále u nemocných po aortokoronárním bypassu (17). Alirocumab snižoval též riziko končetinových příhod, a to v závislosti na vstupní hodnotě a redukcí lipoproteinu(a) (18). Pokles lipoproteinu(a) navozený alirocumabem byl nezávislým prediktorem i pro redukcí hlavních KV příhod (19). Podobně jako evolocumab snížil alirocumab KV riziko bez ohledu na přítomnost diabetu (DM) a jeho podávání nebylo ve srovnání s placebem spojeno s vývojem signifikantně většího počtu nových případů DM (20).

Léčba bococizumabem, což je (na rozdíl výše zmíněných plně humánních monoklonálních protilátek) tzv. humanizovaná protilátka (má asi 3% myších sekvencí), byla testována v klinickém programu SPIRE u 27 438 jedinců s různou úrovní KV rizika. Signifikantní redukce hlavních KV příhod (KV úmrtí, nefatálních IM, CMP, hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a urgentních revaskularizací) byla zaznamenána pouze

u pacientů s vysokým KV rizikem (21). Aplikace bococizumabu byla spojena asi 8krát častěji s lokální reakcí v místě vpichu. Při jeho podávání docházelo již během prvního roku u téměř poloviny nemocných k vývoji neutralizačních protilátek, což vedlo (v závislosti na jejich koncentraci) k částečnému nebo i k úplnému selhání léčby (22). Proto byl další vývoj této látky ukončen a bococizumab se nedostal do běžné klinické praxe. V současné době se testují další monoklonální protilátky proti PCSK9, které by mohly prodloužit současnou dobu podávání (jednou za 2 resp. za 4 týdny) na delší dávkovací interval (např. tafolecimab s možností aplikace jednou za 6–8 týdnů (23)).

### Monoklonální protilátky proti ANGPTL3

Angiopoietin-like protein 3 je protein, který v játrech inhibuje lipoproteinovou a endotelovou lipázu, což má vliv na metabolismus a plazmatickou koncentraci především TG a HDL-C (2). Ztrátové mutace *ANGPTL3* genu jsou kromě nízkých hladin TG a HDL-C provázeny také nízkou koncentrací LDL-C (24). Při podávání monoklonální protilátky proti *ANGPTL3*, evinacumabu byla u zdravých jedinců s hypertriglyceridemií pozorována až 80% redukce hladin TG (25). Evinacumab byl testován také u homozygotů s familiární hypercholesterolemií (FH) léčených standardní terapií (94% z nich bralo statin, 77% PCSK9 inhibitor, 75% ezetimib a 34% bylo léčeno LDL-aferézou) a po 24 týdnech léčby byl zaznamenán 49% pokles LDL-C vůči placebu (26). U pacientů s refrakterní hypercholesterolemií (většinou šlo o FH heterozygoty) vedlo podávání vyšších dávek evinacumabu (300 mg, resp. 450 mg/týden) k více jak 50% redukcí hladin LDL-C (-51%, resp. -56%) (27). Došlo také k signifikantnímu snížení apo-B, non-HDL-C, TG a HDL-C. Léčba byla dobře tolerovaná, nebyly zaznamenány rozdíly v závažných nežádoucích účincích mezi aktivní a placebovou větví. Výhoda evinacumabu při léčbě FH spočívá hlavně v tom, že na rozdíl od jiné terapie (statiny, PCSK9 inhibitory, ezetimib) není závislá na aktivitě LDL receptorů (2).

### Léky založené na interferenci s RNA

V léčbě dyslipidemií jsou také využívány anti-sense oligonukleotidy (ASO) a malé interferující ribonukleové kyseliny (siRNA) – viz obrázek 1. V případě ASO je kontrola genové exprese realizována pomocí krátké jednovláknové deoxyribonukleové kyseliny (typicky obsahující 5–25 nukleotidů), která se specificky váže na cílovou sekvenci mRNA. To vede k tvorbě dvouvláknové šroubovice (DNA-RNA duplex), která je štěpena endoribonukleázou (RNázou H1), jež má k tomuto duplexu větší afinitu než k homogenním duplexům (RNA-RNA, či DNA-DNA). Dojde pak k selektivní degradaci mRNA a ASO pak může atakovat další cílovou molekulu mRNA (28). U siRNA se iniciálně jedná o dvouvláknovou ribonukleovou kyselinu (většinou má 21–23 nukleotidů), která se po průniku do cytoplazmy rozdělí na vlastní aktivní část, jež se spolu s Argonaute-2 proteinem stane součástí tzv. RISC (RNA-induced silencing complex), a na komplementární transportní část, která je následně degradována. Jednovláknová siRNA se pak cíleně spojí s komplementární molekulou mRNA, a ta je pak RISC komplexem s endonukleázovou aktivitou rozštěpena (28, 29).

Jelikož většina metabolických pochodů týkajících se syntézy i degradace lipoproteinů probíhá v játrech, je nutno transport ASO