inclisiranem a placebem. Lokální reakce v místě vpichu se vyskytly u 5 % léčených pacientů (30). Další sledování účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti inclisiranu pokračuje v otevřeném klinickém hodnocení ORION-3. Průběžná analýza ukázala na dlouhodobé trvání redukce hladin LDL-C (asi o 51 %). Během tříletého období nebyla registrována závažná elevace jaterních testů či pokles renálních funkcí (28). Bezpečnostní profil i účinek inclisiranu byl podobný u jedinců s normální či sníženou funkcí ledvin. Výsledky studie ORION-7 navíc ukázaly, že není nutné redukovat jeho dávku u pacientů s renální insuficiencí (31).

V pilotní studii ORION-2 u homozygotů s FH vedl inclisiran k poklesu LDL-C asi o 30 % (32). Tento efekt je nyní testován na větším vzorku nemocných v klinickém hodnocení ORION-5. Heterozygotům s FH byla věnována studie ORION-9 a pacientům s aterosklerotickým KV onemocněním (ASKVO) či jeho ekvivalentem pak studie ORION-10, resp. ORION-11. V porovnání s placebem bylo u heterozygotů s FH podávání inclisiranu provázeno snížením LDL-C o 47,9 % (33). U jedinců s ASKVO, či jeho ekvivalentem, léčených maximálně tolerovanou dávkou statinů s přetrvávající elevací LDL-C (> 1,8 mmol/l v případě ASKVO, nebo > 2,4 mmol/l v případě ekvivalentu ASKVO) vedla léčba inclisiranem k poklesu jeho hladin o 52,3% (ORION-10), resp. o 49,9 % (ORION-11) (34). Počet závažných nežádoucích účinků se nelišil mezi placebovou a aktivně léčenou skupinou. Dá se tedy shrnout, že terapie inclisiranem je provázena dlouhodobou, asi 50% redukcí LDL-C a je velmi dobře tolerovaná. V současné době probíhá zatím největší klinické hodnocení ORION-4, které testuje klinický efekt inclisiranu na výskyt hlavních KV příhod, a to přibližně u 15 000 jedinců s ASKVO (28).

Další malé interferující RNA

ARO-ANG3 je siRNA zaměřená na potlačení produkce ANGPTL3, která má za sebou teprve 1., resp. 2. fázi klinického testování. U zdravých dobrovolníků bylo její jednorázové podání v dávce 200, resp. 300 mg provázeno poklesem TG o 47–53 %, VLDL-C o 49–51 % a LDL-C o 33–46 %. ARO-APOC3 je siRNA inhibující syntézu apo-CIII, byla testována u zdravých dobrovolníků s hypertriglyceridemií a její jednorázová aplikace vedla k poklesu TG o 41–55 % a VLDL-C o 42–53 %. V obou případech nebyly zatím zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky (2). Je připraveno také testování siRNA, která cílí na Lp(a) (2).

Anti-sense oligonukleotidy (ASO)

Kromě monoklonální protilátky proti ANGPTL3 (již zmíněného evinacumabu) a siRNA (ARO-ANG3) je další zkoušenou látkou, která potlačuje produkci ANGPTL3 v játrech, ANGPTL3-L_{Rx}, jež účinkuje ASO mechanismem. Její subkutánní aplikace v týdenních intervalech vedla během 6 týdnů u jedinců se zvýšenou hladinou TG k jejich redukci až o 63 %, dále k poklesu LDL-C až o 33 %, non-HDL-C o 37 % a apo-B až o 26 % v závislosti na podané dávce (35). Zároveň bylo u testovaných myší zaznamenáno zpomalení progrese aterosklerotických plátů. Jiné ASO jsou zaměřeny na inhibici syntézy apo-CIII. Jedná se o volanesorsen a APOCIII-L_{Rx}. A dále jsou k dispozici ASO, které redukují tvorbu Lp(a), jde o APO(a)$_{Rx}$ a o APO(a)-L_{Rx} (2, 28, 36, 37).

Volanesorsen

Apo-CIII je produkován především v játrech a v menší míře také v tenkém střevu. V cirkulaci se pak nachází na povrchu HDL lipoproteinů a lipoproteinů bohatých na TG, což zahrnuje hlavně chylomikrony, VLDL a IDL lipoproteiny (28, 37). Jeho zvýšená produkce je spojena s hypertriglyceridemií, naopak snížená je provázena nízkými hladinami TG a chrání také před jejich postpradiálním vzestupem (37). Ztrátové mutace genu pro apo-CIII provází kromě nízkých koncentrací TG také snížené riziko ASKVO (2, 28). Volanesorsen (dříve označovaný také jako APOCIII$_{Rx}$) byl primárně vyvinutý k léčbě familiární hyperchylomikronemie (FC).

Ve studii APPROACH byl u nemocných s FC volanesorsen podáván v dávce 300 mg s. c. jednou týdně. Po třech měsících došlo ve srovnání s placebem průměrně k 77% redukci hladin TG a asi u 77 % nemocných došlo k poklesu hladiny TG < 8,5 mmol/l (38). Byl zaznamenán také signifikantní pokles koncentrace chylomikronů (-83 %), apo-B48 (-76 %), non-HDL-C (-46 %) a VLDL-C (-58 %) a naopak vzestup HDL-C (+46 %), apo-A1 (+14 %), LDL-C (+136 %) a apo-B (+20 %). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily reakce v místě vpichu a v léčené skupině byl také signifikantně častější vývoj trombocytopenie. Do studie COMPASS byli zařazeni jedinci s hypertriglyceridemií (TG > 5,7 mmol/l). Podáváním volanesorsenu bylo po 3 měsících dosaženo 73% redukce hladin TG (39). Úprava lipidového spektra byla v obou studiích provázena snížením rizika vzniku akutní pankreatitidy (40). Proto byl tento lék schválen Evropskou lékovou agenturou k léčbě dospělých s geneticky potvrzenou FC a vysokým rizikem pankreatitidy, naopak FDA jej pro obavy z rizika rozvoje trombocytopenie ke komerčnímu využití zatím neschválila (2, 28). Objevily se i první informace o výsledcích studie BROADEN, ve které byl volanesorsen testován u jedinců s familiární parciální lipodystrofií. Po 3 měsících vedla jeho aplikace k 88% poklesu sérových hladin TG a k 52% redukci množství tuku v jaterním parenchymu. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla opět reakce v místě vpichu, dále nasofaryngitida, infekce močových cest a nezávažný pokles krevních destiček (41).

Nová generace ASO cílená proti apo-CIII, která se označuje jako APOCIII-L_{Rx}, využívá konjugaci s N-acetyl-galaktosaminem, což jí umožňuje snadnější průnik do hepatocytů. Již byla zkoušena u zdravých dobrovolníků a vedla k 71% redukci TG, k 51% vzestupu HDL-C a k 17% poklesu hladiny LDL-C. Její podávání nebylo provázeno poklesem počtu krevních destiček (42). Nyní probíhají studie, které tuto látku testují u nemocných s hypertriglyceridemií a ASKVO (28, 37).

APO(a)$_{Rx}$ a APO(a)-L_{Rx}

Lipoprotein(a) se skládá z lipidové částice bohaté na cholesterol (podobné s LDL částicí), která je prostřednictvím apo-B navázaná pomocí disulfidové vazby na vysoce glykosylovaný apolipoprotein(a). Vysoké koncentrace Lp(a) představují nezávislý rizikový faktor ASKVO. Hladiny Lp(a) jsou asi z 90 % determinovány geneticky (28). ASO, který inhibuje syntézu apolipoproteinu(a), snižuje produkci Lp(a) v játrech a vede také k poklesu cirkulujících hladin Lp(a).

ASO první generace APO(a)$_{Rx}$ byl testován v dávce 50 až 400 mg za den u jedinců s hladinou Lp(a) ≥ 1 000 mg/l. Zatímco po jednorázovém podání nebyl zaznamenán rozdíl mezi hodnocenou látkou