

a placebem, po šesti dávkách (100–300 mg/den) došlo během jednoho měsíce k poklesu hladiny Lp(a) o 40–79 %, a to v závislosti na podávaném množství (43). V druhé fázi klinického hodnocení byl u jedinců s elevací Lp(a) aplikován APO(a)_{Rx} ve zvyšujících se dávkách od 100 do 300 mg týdně a během 3 měsíců se snížily sérové koncentrace Lp(a) o 67–72 % (44). V novější generaci ASO byla u APO(a)-L_{Rx} opět využita konjugace s N-acetyl-galaktosaminem, aby se usnadnil vstup do jaterních buněk. Látka byla podávána zdravým dobrovolníkům v různém množství a porovnávána s efektem APO(a)_{Rx}. Pomocí APO(a)-L_{Rx} bylo dosaženo až 92% redukce hladiny Lp(a) a léčba byla nejméně 30krát účinnější než aplikace APO(a)_{Rx} (28, 44). Nedávno byla publikována práce, která hodnotila efekt APO(a)-L_{Rx} u jedinců s ASKVO a hladinou Lp(a) ≥ 600 mg/l. Největšího poklesu (o 80 %) bylo dosaženo při aplikaci 20 mg 1× s.c. za týden a při aplikaci 60 mg 1× s.c. za měsíc (o 72 %) (45). Ve srovnání s placebem nebyl registrován žádný rozdíl v počtu nežádoucích účinků typu trombocytopenie, elevace jaterních testů, zhoršení renálních funkcí nebo flu-like symptomů. Nejčastějším vedlejším účinkem byla reakce v místě vpichu. V současné době probíhá studie Lp(a)HORIZON, která má zhodnotit účinek APO(a)-L_{Rx} na redukcí KV rizika u asi 7 000 nemocných s ASKVO (2).

Mipomersen

Mipomersen byl jeden z prvních ASO, který byl schválen FDA pro léčbu homozygotní formy FH (36). Inhibuje produkci apo-B, čímž snižuje hladiny VLDL-C i LDL-C, redukuje počet LDL částic, a to zejména malých denzních LDL (sdLDL) (28). Snižuje významně také hladinu non-HDL-C, Lp(a) a zvyšuje koncentraci HDL-C. Na koncentraci TG má nekonzistentní vliv. Vzhledem k častým nežádoucím účinkům – nauze, hepatopatiím (časté steatóze s elevací transamináz), reakcím v místě vpichu a flu-like symptomům byl stažen z trhu (28).

Další směry biologické léčby

Intenzivně probíhá výzkum nových technologií, např. již zmíněné metody CRISPR/Cas9, kde se jako vektory nejčastěji používají adenoviry nebo lentiviry. Na zvířecích modelech již byla úspěšně vyzkoušena

inhibice genů pro PCSK9 a ANGPTL3 či reparace genů pro LDL receptor (36). K dalším perspektivním postupům se řadí tzv. non-coding RNA terapie. Zahrnuje jednak efekt microRNA (miRNA), které obsahují většinou 20–22 nukleotidů, a dále dlouhých non-coding RNA o délce až 200 nukleotidových bází. Působení miRNA se vysvětluje prostřednictvím jejich post-transkripční regulace genové exprese. Zatím byla u myši vyzkoušena miR-98 s cílem ovlivnit účinek SREBP 2 regulátoru, což vedlo k poklesu cholesterolu v séru i v játrech, a to bez indukce hepatotoxicity. Také injekce dlouhé non-coding RNA LeXis vedla s přispěním adenovirového vektoru (AAV8.hTbG.LeXis) k významnému poklesu hladin cholesterolu i TG, a dokonce i k ovlivnění aterosklerotických změn u pokusných myši (36).

Závěr

Kardiovaskulární choroby nadále patří mezi hlavní příčiny morbidity i mortality v rozvinutých zemích a dyslipidemie představují jeden z jejich klíčových rizikových faktorů. V současné době máme v klinické praxi již velmi účinný arzenál hypolipidemik, včetně některých představitelů biologické léčby, které primárně cílí na hladiny LDL-C. Monoklonální protilátky proti PCSK9 se staly běžnou součástí léčby a v relativně krátké době se dá očekávat také nástup inclisiranu. Vývoj v této oblasti však nadále probíhá velmi dynamicky, a tak můžeme předpokládat, že se na trhu zanedlouho objeví též biologické prostředky, které budou cíleně zasahovat do produkce lipoproteinů bohatých na TG a do syntézy Lp(a). Moderní technologie pak budou zřejmě schopné pomocí genomické editace provést dlouhodobé změny genů, které se podílejí na syntéze, transportu, nebo metabolismu různých lipoproteinů. Další rozvoj biologické léčby dyslipidemií by měl umožnit nejen účinnější, komplexnější a personalizovanější terapeutický zásah, ale měl by vést i k používání bezpečnějších léků s minimem nežádoucích účinků. Mohl by také zvýšit adherenci pacientů díky pohodlnější aplikaci s využitím dlouhých dávkovacích intervalů. Je zřejmé, že pro širší klinické využití bude limitací především cena těchto preparátů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

- Davidson MH. Biologic therapies for dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 69–72.
- Jia X, Liu J, Mehta A et al. Lipid-Lowering Biotechnological Drugs: from Monoclonal Antibodies to Antisense Therapies—a Clinical Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; doi: 10.1007/s10557-020-07082-x.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51.
- Squizzato A, Suter MB, Nerone M et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 1043–1053.
- Zhang J, Tecson KM, Rocha NA, McCullough PA. Usefulness of alirocumab and evolocumab for the treatment of patients with diabetic dyslipidemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; 31: 180–184.
- Taskinen MR, Del Prato S, Bujas-Bobanovic M et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus with or without mixed dyslipidaemia: Analysis of the ODYSSEY LONG TERM trial. *Atherosclerosis* 2018; 276: 124–130.
- Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1479–1489.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation* 2018; 138: 756–766.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338–350.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–1971.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–950.
- Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2961–2970.