

# Nové technologie ve vývoji hypolipidemik. Inclisiran (LEQVIO®)

**Hana Rosolová**

Centrum preventivní kardiologie LF UK v Plzni, 2. interní klinika FN Plzeň

Vývoj hypolipidemik se v posledních 30 letech velmi rozvíjel. Statiny zůstávají léky první volby v léčbě dyslipidemií. Inhibitory enzymu PCSK9 v kombinaci s perorálními hypolipidemiky představují velmi účinnou terapii a následně lepší prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). K novým technologiím ve vývoji hypolipidemik patří antisense terapie založená na oligonukleotidech, které inhibují translaci některých proteinů důležitých pro produkci aterogenních lipidů. Inclisiran je malá interferující RNA, která tlumí procesem RNA interference syntézu PCSK9 enzymu v jaterních buňkách. Aplikuje se subkutánně 2× ročně a je velkou nadějí na zlepšení léčby i prevence ASKVO.

**Klíčová slova:** statiny, antisense terapie, inclisiran, RNA interference, léčba dyslipidemií.

## New technology in the hypolipidemic drugs development. Inclisiran (LEQVIO)

The development of lipid modifying drugs was expanding during the past 30 years. Statins stay to be the first choice drugs in dyslipidemia treatment. Inhibitors of proprotein convertase subtilisin– kexin type 9 (PCSK9) enzyme in combination with statin and/or ezetimibe represent very effective therapy and better atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) prevention. Antisense therapy based on oligonucleotides belongs to the new technology drugs. This therapy inhibits translation of some proteins important for the production of atherogenic lipid particles. Inclisiran is a small interfering RNA that suppresses translation of PCSK9 in the liver cells. It is applied subcutaneously twice a year and it represents a big chance for the improvement of ASCVD treatment and prevention.

**Key words:** statins, antisense therapy, inclisiran, RNA interference, dyslipidemia therapy.

## Úvod

V posledních 30 letech se velmi rozvinula léčba dyslipidemie. Především léčba statiny přinesla obrovský pokrok v léčbě i prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Kombinace hypolipidemik (zejména statin + ezetimib nebo statin + fenofibrát) byl další důležitý krok, který vedl k vyšší účinnosti v redukcí LDL-cholesterolu, ale i k ovlivnění dalších aterogenních lipidových částic. I když jsou k dispozici fixní kombinace zmíněných perorálních hypolipidemik, jsou bohužel málo využívány v běžné klinické praxi. V současné prevenci ASKVO se primárně doporučuje velká redukce hladin LDL-cholesterolu (alespoň o 50 % výchozí hodnoty) a dosažení velmi nízkých cílových hodnot podle celkového kardiovaskulárního rizika: u velmi vysokého rizika LDL-cholesterol pod 1,4 mmol/l a u vysokého rizika pod 1,8 mmol/l.

Vzhledem k nedostatečné adherenci k perorální hypolipidemické léčbě ze strany pacientů a určité inercii k vyšším dávkám statinů ze strany lékařů je dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu velkým problémem.

Další významný předěl v léčbě hypolipidemiky a nadějí na dosažení cílových hodnot cholesterolu přinesly inhibitory (monoklonální protilátky) enzymu proproteinové konvertázy subtilisinu – kexinu 9 (PCSK9), které jsou vhodné opět do kombinace se statiny, event. jinými hypolipidemiky, a které se aplikují 1 až 2× měsíčně subkutánně. Jejich indikace je však omezena úhradovými vyhláškami i tím, že se jedná o centrovou léčbu. Ve vývoji léčiv se začala využívat nanotechnologie (např. u fenofibrátu) a také ovlivnění vlastních biologických pochodů na molekulárně genetické úrovni, a těmi jsou antisense terapie a umlčování genů procesem RNA interference.