

Jakou naději představuje léčba Lp(a)?

Druhou oblastí, kam možná již mílovými kroky směřujeme, je léčba tzv. lipoproteinu malé a (Lp(a)). Tento specifický typ lipoproteinu byl poprvé popsán již v roce 1962 (13), nicméně po dlouhá léta nedosáhl větší pozornosti (teprve od roku 2010 (14) je u jedinců s vysokým kardiovaskulárním rizikem doporučován jeho screening). Jeho zvláštností je poněkud komplikovanější struktura, ale hlavně fakt, že je z více než 90 % geneticky determinován variabilitou v genu pro jednu z jeho klíčových součástí (tzv. apolipoprotein(a)). Poslední dekáda přinesla celou škálu důkazů o jeho zřejmě dosti klíčové roli v aterogenezi a riziku KV příhod. Subanalýza Copenhagen City Heart Study zahrnující 9 330 osob bez KV choroby zjistila, že incidence infarktu myokardu narůstala (curvi-)lineárně se stoupající koncentrací Lp(a); riziko incidence infarktu myokardu nabylo statistické významnosti zhruba na hranici nejvyššího tercilu a od 95 % percentilu výše bylo dokonce až 3,6× vyšší (15). Metaanalýza 7 studií zahrnujících více než 29 000 pacientů v sekundární prevenci prokázala, že koncentrace Lp(a) ≥ 50 mg/dl (≈ 125 nmol/l) byla spojena s asi o 43 % vyšším rizikem velké KV příhody a (což je velmi důležité) nezávisle na hodnotě LDL, a i u pacientů léčených statinem (16). Důkaz kauzality Lp(a) v etiologii aterosklerózy a ASKVO chorob potvrdily i studie s tzv. mendelovskou randomizací v souborech o mnoha desítkách tisíc participantů (15, 17). Pro klinickou praxi je však daleko podstatnější, že farmaceutický průmysl zareagoval též neobvykle rychle a ve vývoji máme nyní dokonce několik různých preparátů cíleně designovaných ke snížení tohoto faktoru.

Olpasiran patří mezi léčiva typu siRNA a studie fáze II (OCEAN(a)-DOSE) (18) prokázala, že tento přípravek, podávaný každých 12 týdnů subkutánně, vedl k takřka 98% poklesu Lp(a) oproti placebo; takřka u všech léčených pacientů bylo touto léčbou dosaženo hladin menších než 125 nmol/l (konsenzuálně považovaných za dolní hranici rizikové koncentrace). V běhu je rovněž již studie III fáze (OCEAN(a)-OUTCOMES) zaměřená na snížení rizika recidivy velké KV příhody u pacientů s manifestní ICHS (tedy v sekundární prevenci)

a hladinou Lp(a) alespoň 200 nmol/l; výsledky jsou očekávány koncem roku 2026. Dalším preparátem, který je v poměrně pokročilém stadiu vývoje je pelacarsen. Tentokrát se jedná o látku typu ASO (antisense oligonucleotide, obecně opět jednovláknový krátký fragment nukleové kyseliny, cílící na inaktivaci genu pro syntézu apolipoproteinu(a)). Studie fáze II s tímto preparátem (19) opět prokázala markantní (asi 72%) pokles Lp(a) při dávkování 1× za měsíc. Studie fáze III (Lp(a) HORIZON) v sekundární prevenci by dle vyjádření výrobce měla být dokonce již ukončena a prezentace výsledků se očekává ještě v tomto roce. Dále jsou ve vývoji další dva preparáty typu siRNA (zerlasiran a lepodisiran) a dokonce i jedno orální léčivo (muvalaplin). Problematika Lp(a) rozhodně není okrajová ani z epidemiologického hlediska. Prevalence rizikové hodnoty Lp(a) se v různých populacích pohybuje zhruba v rozmezí 7–26 %; v té české by to mohlo být dle našich vlastních (doposud nepublikovaných) dat z populační studie MONICA asi 13 %. U osob s manifestní ASKVO však tento počet může stoupnout až na dvojnásobek. Tudíž pokud se skutečně potvrdí přínos cílené léčby Lp(a) ve smyslu redukce mortality či morbidit, mohlo by to na celkové kardiovaskulární zdraví populace mít poměrně zásadní dopad.

Budeme moci něco (konečně) dělat s vysokými triglyceridy?

Velmi nadějnou oblast léčby zaměřené na lipidové spektrum představuje obecně problematika triglyceridů, lipoproteinů bohatých na triglyceridy (TRLs) a tzv. remnantního cholesterolu. Očividně pro pacienty s hypertriglyceridemii toho v současné době nad rámec intervence životního stylu (pokud budeme zároveň respektovat pravidla medicíny založené na důkazu) mnoho udělat nemůžeme. To výrazně kontrastuje s faktem že o klinickém významu TRLs se konsenzuálně celkem nepochybuje; dokonce některé důkazy naznačují, že jsou přinejmenším stejně aterogenní jako LDL (20). Klasické preparáty ze skupiny fibrátů sice triglyceridy účinně snižují, nikdy ale spolehlivě svůj kardiovaskulární benefit neprokázaly. Jejich velký problém je ve faktu, že je prakticky nelze z bezpečnostních důvodů kombinovat s vysokou dávkou statinu,

kteřá je naopak v sekundární prevenci ASKVO v podstatě mandatorní (a při nízké dávce statinu tato kombinace nebyla ani provázána významnějším kardiovaskulárním benefitem (21)).

Novou naději v tomto směru přináší skupina hypolipidemik cílená na apolipoprotein C III, a to opět moderním mechanismem pomocí krátkých úseků nukleové kyseliny. Především je to olezarsen (jedná se o tzv. GalNAC3- konjugovanou protilátku cílící na mRNA apolipoprotein C III). Ve studii BRIDGE-TIMI73a realizované u pacientů s hypertriglyceridemii ($\geq 1,7$ mmol/l) snižoval olezarsen hodnoty triglyceridů asi o 50 % (spolu s dalšími parametry z oblasti TRLs) a v dávce 80 mg vedl k „normalizaci“ triglyceridů (pokles pod 1,7 mmol/l) u více než 93 % zařazených probandů (22). Dosti podobnou látkou (fungující mechanismem ASO) je volanesorsen, který má opět potenciál snížit hladinu triglyceridů o více než 50 % (23). Tento preparát je již dokonce v EU registrován, ovšem zatím pouze v indikaci familiární hyperchylomikronemie (tudíž spíše v prevenci pankreatitis a dalších komplikací tohoto stavu); zdali se uvažuje testovat tento preparát také v intervenci kardiovaskulárního rizika není jasné (spíše asi ne). Třetím zástupcem z této oblasti léčby cílené na apolipoprotein C III je plozasiran (fungující tentokrát mechanismem siRNA). Ve studii fáze IIb tento preparát podávaný buď 1× za 3 měsíce nebo ve vyšší dávce 1× za půl roku snižoval triglyceridy o 50 %, resp. až o 62 % (24). Zahájení studie fáze III s tímto preparátem, zaměřené na kardiovaskulární riziko, byla již výrobcem ohlášena v druhé polovině roku 2024.

Druhý potenciálně farmakologicky ovlivnitelný cíl z oblasti TRLs představuje ANGPTL3 (angiopoietin-like 3), který je důležitým regulátorem lipidového spektra cestou inhibice lipoproteinové a endoteliální lipázy. Inhibice ANGPTL3 pomocí monoklonální protilátky (evinacumab) byla při podání každé 4 týdny provázána více než 68% redukcí hladiny triglyceridů. Evinacumab však vykazuje i robustní potenciál ke snížení LDL cholesterolu. Pozorován byl u něj cca 45–55% pokles LDL u pacientů s těžkou refrakterní hypercholesterolemií, kteří v naprosté většina zároveň užívali PCSK-9 inhibitor a statin (25). Jeho další