

gován s N-acetyl-galaktosaminem (GalNac), který slouží pro jeho cílený transport do jater. Po subkutánní aplikaci dojde během několika málo dní k úplnému vstřebání podané látky do krevního řečiště. Následně se díky specifické interakci GalNac s asialoglykoproteinovým receptorem inkliširan dostává endocytózou dovnitř hepatocytu. V endozomu se GalNac odštěpí a asialoglykoproteinový receptor recirkuluje zpět na povrch buněk, kde umožní vstup dalších molekul inkliširanu do jater. Zbýlá siRNA se postupně uvolňuje do cytoplazmy. Pomocí specifického tzv. „passanger“ vlákna je spolu s Argonaute-2 proteinem inkorporována do RNA indukovaného inhibičního komplexu – RISC (RNA-induced silencing complex). Passanger vlákno se oddělí a v komplexu zůstane jen jedno vodící („guide“) RNA vlákno. Na základě komplementarity pak RISC pomocí tohoto vlákna vyhledává v cytoplazmě specifickou mRNA kódující tvorbu PCSK9. Ta je následně endonukleázovou aktivitou komplexu degradována. Tímto dojde k cílené inhibici syntézy PCSK9 (3, 4, 5). Díky pozvolnému uvolňování inkliširanu z endozomů do cytoplazmy hepatocytů a vysoké stabilitě RISC, který je schopen degradovat mnoho kopií mRNA pro PCSK9, dochází k prodlouženému potlačení produkce PCSK9, což umožňuje podávat inkliširan v dlouhých časových intervalech (5, 6).

Efekt inkliširanu na lipidové spektrum

Inkliširan se podobně jako monoklonální protilátka proti PCSK9 primárně používá ke snížení hladin LDL-cholesterolu (LDL-C). Jeho klinický efekt byl mimo jiné studován v rozsáhlém programu ORION zahrnující studie fáze 2 a 3 klinického hodnocení, jehož některé části nadále pokračují. Ve studii ORION-1 byly zkoušeny různé dávky inkliširanu u hypercholesterolemických pacientů s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem, kteří byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinu (7). Největší pokles LDL-C byl pozorován po podávání dvou dávek 300 mg inkliširanu v odstupu 90 dní. Za 180 dní od první aplikace došlo k 53% redukci LDL-C, což je podobné snížení, jaké pozorujeme u monoklonálních protilátek proti PCSK9. Nejběžnějšími nežádoucími účinky byly myalgie, bolesti hlavy, únava, na-

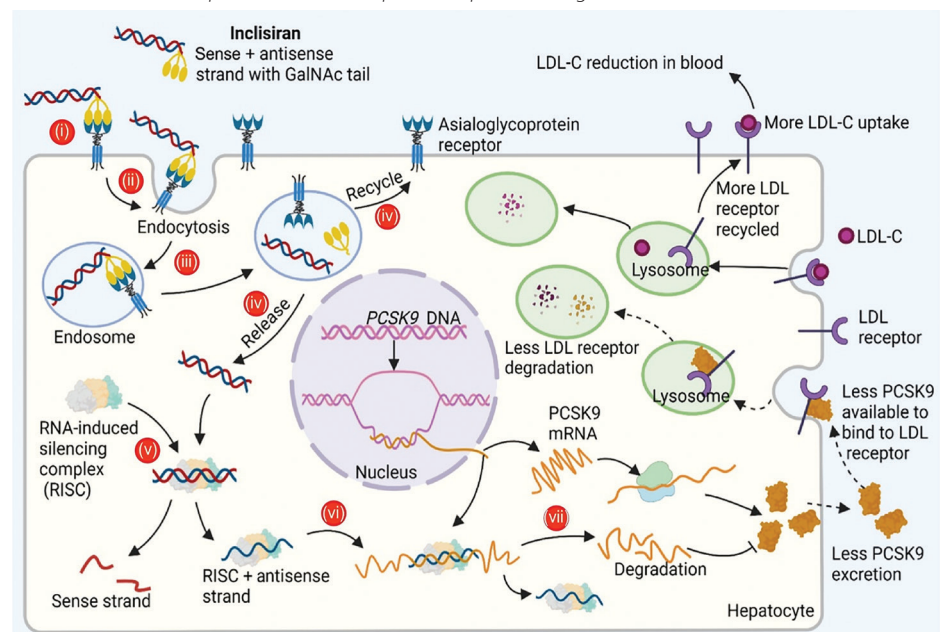
sofaryngitida, bolesti zad, hypertenze, průjem a závratě. Výskyt těchto příhod se významně nelišil mezi terapií inkliširanem a placebem. Lokální reakce v místě vpichu se vyskytly u 5% léčených pacientů. V pilotní studii ORION-2 u homozygotů s familiární hypercholesterolemíí (FH) vedl inkliširan k poklesu LDL-C asi o 30% (8). Tento efekt je nyní testován na větším souboru nemocných v klinickém hodnocení ORION-5. Homozygoti s FH se také účastní probíhající studie ORION-8, kam jsou zařazeni i jedinci s aterosklerotickým KV onemocněním (ASKVO), či jeho ekvivalentem a heterozygoti s FH (4).

Pro běžnou klinickou praxi jsou důležité hlavně výsledky klinických studií ORION-9, 10 a 11 (9, 10). Heterozygotům s FH byla věnována studie ORION-9, pacientům s aterosklerotickým KV onemocněním (ASKVO), či jeho ekvivalentem studie ORION-10 (podíl ASKVO = 100%) a ORION-11 (podíl ASKVO = 87%). Šlo o nemocné, kteří byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinů. Tyto studie měly obdobný design. Po randomizaci byla s. c. aplikována první dávka 300 mg inkliširanu, další stejné dávky byly pak aplikovány 90., 270. a 450. den klinického hodnocení. Efekt inkliširanu byl srovnáván s účinkem placeba. Celkem studie trvaly zhruba 18. měsíců a primárním endpointem byla procentuální změna LDL-C na konci sledování vůči jeho vstupní hodnotě.

V porovnání s placebem bylo u heterozygotů s FH podávání inkliširanu provázeno snížením LDL-C o 48% (9). U jedinců s ASKVO, či jeho ekvivalentem, vedla léčba k poklesu LDL-C o 52% (ORION-10), resp. o 50% (ORION-11) (10). Sdružená analýza těchto studií ukázala, že inkliširan snížil nejen LDL-C (v průměru asi o 51%), došlo též k významné redukci hladin dalších složek lipidového spektra (celkový cholesterol klesl o 32%, non-HDL-cholesterol o 46%, apolipoprotein B o 42%) (11). Počet závažných nežádoucích účinků se nelišil mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou. Vyšší byl výskyt lokálních kožních reakcí v místě vpichu (5% vs. 0,7%). Ty však v naprosté většině dosahovaly jen mírné intenzity.

Analýza, která se zaměřila na hlavní KV nežádoucí příhody (MACE = KV úmrtí, srdeční zástavy, nefatální infarkty myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (CMP) registrované ve studiích ORION-9, 10 a 11) zjistila, že ve srovnání s placebem vedlo podávání inkliširanu k jejich staticky významné redukci (a to o 26%) (12). Nešlo primárně o KV studie, čemuž odpovídal menší počet účastníků, krátká doba trvání, a tím i relativně malý počet KV příhod. Nicméně jde o důležité zjištění, které je souladu s výsledky velkých KV studií s monoklonálními protilátkami pro PCSK9 (13, 14). V současné době probíhají dvě rozsáhlá klinická hodnocení, která jsou zaměřena na KV

Obř. 1. Mechanismus působení inkliširanu (převzato z publikace Migliorati JM, et al. Trends Pharmacol Sci, 2022)



DNA – deoxyribonukleová kyselina, GalNac – N-acetyl-galaktosaminem, PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9, RNA – ribonukleová kyselina, RISC – RNA indukovaný tlumící komplex