



Triglyceridy: jeden z posledných neliečených rizikových faktorov vo vaskulárnej medicíne?

Autori:



MUDr. Stanislav Lányi

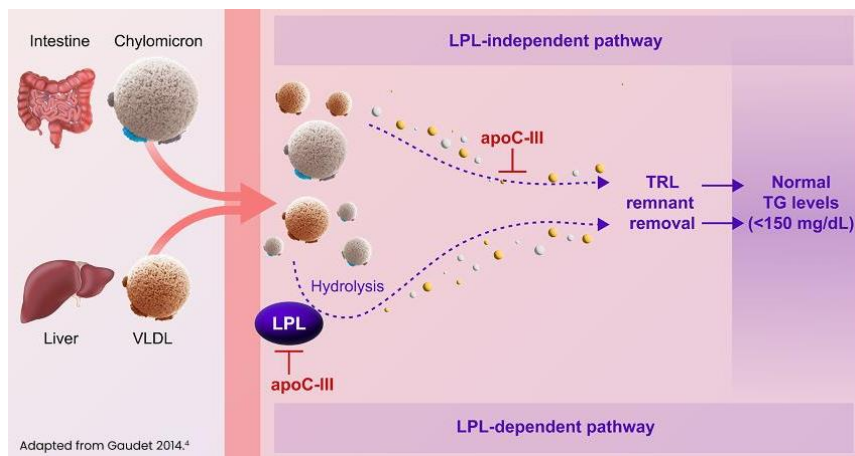
interné oddelenie, Nemocnica Alexandra Wintera, Piešťany

Výsledky nedávno publikovaných štúdií v popredných medicínskych časopisoch a zároveň prezentovaných na kongrese American College of Cardiology poukazujú na rastúci význam cielej liečby triglyceridov u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Do popredia sa dostáva najmä antisense terapia zameraná na apolipoproteín C-III, reprezentovaná molekulou olezarsen (1). Napriek tomu, že sme pokročili v znižovaní LDL cholesterolu prostredníctvom rôznych skupín hypolipidémik, pretrváva u časti pacientov tzv. reziduálne riziko. Jedným z jeho hlavných determinantov sú lipoproteíny bohaté na triglyceridy a remnantný cholesterol, ktoré sa podieľajú na progresii aterosklerózy, endoteliálnej dysfunkcii a zápalovej aktivácii v cievnej stene (2).

Apolipoproteín C-III (ApoC-III) je hlavným regulátorom metabolizmu triglyceridov (TAG), pretože inhibuje aktivitu lipoproteínovej lipázy (LPL) a spomaľuje katabolizmus lipoproteínov bohatých na triglyceridy (VLDL, chylomikróny). Zvýšené koncentrácie ApoC-III sú dlhodobu asociované s vyšším rizikom aterosklerotických kardiovaskulárných ochorení. Olezarsen ako antisense oligonukleotid (od firmy Ionis Pharmaceuticals, obchodný názov Tryngolza), ktorého pôvodným cieľom bola liečba familiárneho chylomikronemického syndrómu u pacientov s extrémne vysokými triglyceridmi (často viac ako 10 mmol/l) a vysokým rizikom vzniku akútnej pankreatitídy, sa ukázal účinný na znižovanie hladiny triglyceridov, a preto sa začal testovať aj u pacientov s bežnou hypertriglyceridémiou a vysokým kardiovaskulárnym rizikom (napr. štúdia ESSENCE-TIMI 73B). Cielene zasahuje do hepatálnej syntézy ApoC-III na úrovni mRNA, a teda vedie k redukcii jeho syntézy. Následne dochádza k znižovaniu plazmatických TAG a poklesu remnantných lipoproteínov, čo sú zvyškové častice chylomikrónov a VLDL po lipolýze TAG, ktoré sú bohaté na cholesterol a majú aterogénny potenciál. Výsledkom je zlepšený aterogénny lipidový profil, pretože sa znižuje cirkulujúca aterogénna lipoproteínová záťaž. Samotné TAG nie sú považované za priamy aterogénny faktor ako napr. LDL cholesterol, ale sú asociované so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom cez svoje lipoproteínové nosiče. Mechanizmus účinku olezarsenu

predstavuje vysoko selektívnu inhibíciu expície ApoC-III, ktorá priamo moduluje kľúčový krok metabolizmu triglyceridov v pečeni. Tento mechanizmus bol následne overovaný v klinických štúdiách, najmä v štúdií ESSENCE-TIMI 73B. Ide o prechod od klasickej hypolipidemickej liečby k presne cielenej génovo orientovanej terapii (1).

Obr. 1: Mechanizmus regulácie metabolizmu triglyceridov prostredníctvom ApoC-III a lipoproteínovej lipázy (LPL), s terapeutickým zásahom antisense oligonukleotidom olezarsen

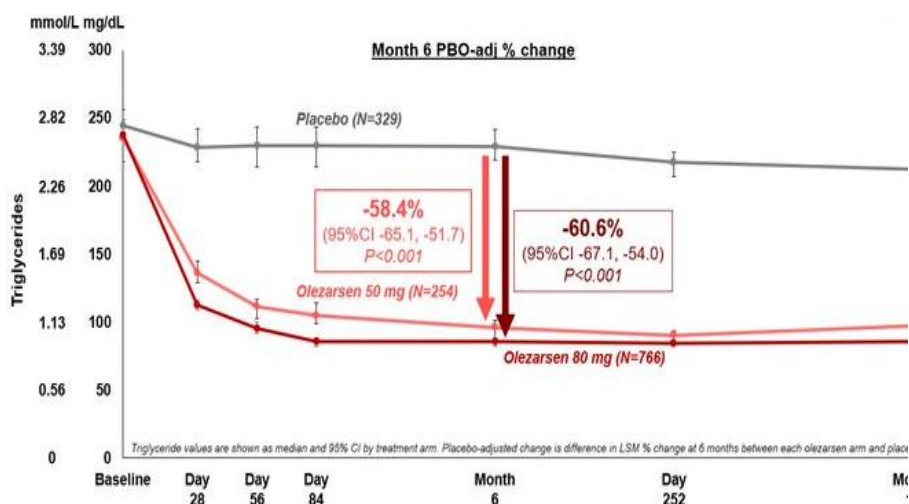


Štúdia ESSENCE-TIMI 73B

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia ESSENCE-TIMI 73B, ktorá bola realizovaná od novembra 2022 do februára 2024, hodnotila účinnosť a bezpečnosť olezarsenu u pacientov so stredne ťažkou hypertriglyceridémiou a aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (preukázaným alebo so zvýšeným rizikom) alebo so závažnou hypertriglyceridémiou. Do štúdie bolo zaradených viac ako 1300 pacientov zo 14 krajín sveta (vrátane Slovenska), ktorí boli randomizovaní na liečbu olezarsenom v rôznych dávkach podávaných subkutánne alebo placebo. Primárnym endpointom bolo zhodnotenie percentuálnej zmeny hladiny triglyceridov. Ukázalo sa, že liečba olezarsenom viedla k poklesu TAG o 55-60 %, normalizácii hladín TAG u väčšiny pacientov, významnému zníženiu ApoC-III, redukcii non-HDL cholesterolu a VLDL frakcie. Pozorovaný bol mierny nárast LDL cholesterolu, ktorého klinický význam si vyžaduje ďalšie sledovanie. Napriek presvedčivému efektu na lipidové parametre štúdia nebola navrhnutá na hodnotenie vplyvu na „tvrdé“ klinické endpointy, ako sú infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda či kardiovaskulárna mortalita. Zostáva teda otázne, do akej miery sa zlepšenie triglyceridového profilu premietne do redukcie kardiovaskulárných príhod. Zaujímavé je porovnanie s historickými štúdiami ako **ESSENCE trial** a **TIMI 11B**, ktoré zásadne ovplyvnili liečbu akútneho koronárneho syndrómu zavedením nízkomolekulárneho heparínu. Kým tieto štúdie definovali éru intenzívnej antitrombotickej liečby, súčasný vývoj reprezentovaný štúdiou ESSENCE-TIMI 73B naznačuje posun k **ovplyvneniu metabolických determinantov aterosklerózy**. Triglyceridy sa stávajú relevantným terapeutickým cieľom, nakoľko v angiologickej praxi pacienti s periférnym artériovým ochorením a diabetes mellitus predstavujú rizikóvu skupinu s vysokým reziduálnym rizikom, a teda kombinácia antitrombotickej a metabolickej liečby môže predstavovať budúci štandard. Olezarsen by mohol byť

prínosom najmä u pacientov, u ktorých pretrváva hypertriglyceridémia napriek optimálnej štandardnej liečbe (1).

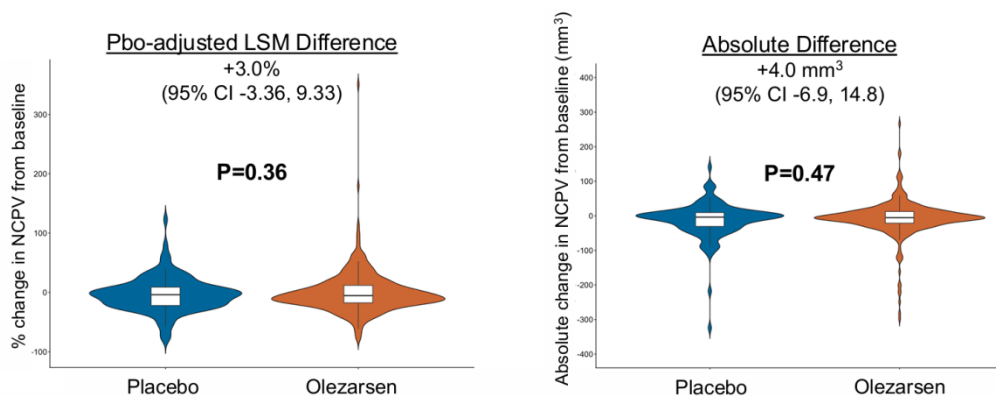
Obr. 2: Krivka znázorňujúca účinnosť olezarsenu na zníženie hladiny triglyceridov v priebehu 6-mesačnej liečby



Štúdia teda bola úspešná, čo sa týka primárneho endpointu, nakoľko preukázala znižovanie triglyceridov. V rámci štúdie sa však realizovala aj CCTA subanalýza (subanalýza koronárnej CT angiografie) v rámci III. fázy štúdie, prezentovaná na vedeckom kongrese American College of Cardiology 2026 a publikovaná v časopise Circulation, ktorej cieľom bolo zistiť či farmakologická inhibícia ApoC-III s následným znížením triglyceridov vedie aj k zmene objemu a charakteru koronárneho aterosklerotického plátu. Hlavný autor štúdie bol Nicholas Marston, MD, MPH (Brigham and Women's Hospital, Boston). Do subanalýzy bolo zaradených 468 pacientov (medián veku 63 rokov, 31 % žien) s triglyceridmi $\geq 1,7$ mmol/l a vysokým kardiovaskulárnym rizikom a/alebo preukázaným kardiovaskulárnym ochorením, u ktorých bol na vstupnej CT angiografii prítomný nekalcifikovaný koronárny plát. Z nich bolo 349 pacientov randomizovaných do skupiny s olezarsenom a 119 do placebovej skupiny, pričom 97 % pacientov užívalo štandardnú hypolipidemickú liečbu. Na začiatku štúdie dosahovali mediánové hodnoty triglyceridov 2,8 mmol/l, remnantného cholesterolu 1,37 mmol/l a objem nekalcifikovaného plátu 125,3 mm³. V skupine liečenej olezarsenom v porovnaní s placebom po 6 mesiacoch liečby nedošlo k významnej zmene hladiny LDL-cholesterolu. Naopak, bol zaznamenaný výrazný pokles triglyceridov o 63,9 % a remnantného cholesterolu o 71,9 %, zatiaľ čo pokles apolipoproteínu B bol len 16 %. Napriek významnému zníženiu hladiny triglyceridov sa pri kontrolných CTA po 12 mesiacoch liečby nepreukázal rozdiel v objeme nekalcifikovaného, calcifikovaného ani celkového plátu medzi sledovanými skupinami. Subanalýza bola hodnotená ako neúspešná, nakoľko **Olezarsen neznižuje objem nekalcifikovaného koronárneho plátu** napriek tomu, že redukuje triglyceridy a remnantný cholesterol u pacientov so stredne ťažkou hypertriglyceridémiou a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Jednalo sa o jednu z najväčších štúdií využívajúcich sériovú koronárnu CTA na hodnotenie účinnosti liečby, avšak 12 mesiacov môže byť príliš krátka doba na hodnotenie zmien v plátoch. Je pravdepodobné, že pri dlhodobej liečbe (napr. 4 až 5 rokov) by sa mohol prejavíť benefit. V randomizovanej štúdií ESSENCE-TIMI 73B (n \approx 1 330) viedla liečba olezarsenom k redukcii triglyceridov

o približne 55–60 % ($p < 0,001$), pričom v CCTA subanalýze ($n = 468$) bol pozorovaný pokles triglyceridov o 63,9 % a remnantného cholesterolu o 71,9 %, avšak bez signifikantného rozdielu v objeme nekalcifikovaného koronárneho plátu po 12 mesiacoch ($p = 0,36$) (3,4).

Obr. 3: Primárny endpoint subanalýzy CCTA - zmena objemu nekalcifikovaného koronárneho plátu



Záver

Napriek výraznému pokroku v znižovaní LDL cholesterolu zostáva reziduálne kardiovaskulárne riziko významným klinickým problémom. Olezarsen, doposiaľ vnímaný len ako experimentálna liečba cielene vplyvajúca na metabolizmus triglyceridov, môže otvárať novú etapu v manažmente pacientov s pretrvávajúcim reziduálnym kardiovaskulárnym rizikom. Prebiehajúce štúdie zamerané na klinické endpointy ukážu, či sa tento prístup stane súčasťou štandardnej liečby pacientov s aterosklerotickým ochorením. Výsledky štúdie ESSENCE-TIMI 73B potvrdzujú jeho výrazný efekt na lipidové spektrum, avšak bez preukázaného vplyvu na objem aterosklerotického plátu v krátkodobom horizonte. Kľúčovou otázkou zostáva jeho dlhodobý vplyv na kardiovaskulárne príhody, ktorý musia objasniť ďalšie klinické štúdie.

Literatúra

1. Bergmark B A, et al. (in press) Olezarsen in patients with hypertriglyceridemia: results from the ESSENCE-TIMI 73B trial. In *The New England Journal of Medicine* [online]. 2025. Dostupné na internete: <https://www.nejm.org/> (ESSENCE-TIMI 73B publication / trial page)
2. American College of Cardiology. ESSENCE-TIMI 73B: APOC3 inhibition with olezarsen and implications for residual cardiovascular risk. ACC Scientific Session / Clinical Trials Update [online]. 2025. Dostupné na internete: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2025/ESSENCE-TIMI-73B>

3. American College of Cardiology / Circulation Imaging Substudy Group. Effect of APOC3 inhibition with olezarsen on coronary atherosclerosis: imaging substudy of the ESSENCE-TIMI 73B trial.
4. Martston NA, Bergmark BA, Prohaska TA, et al. Effect of APC3 Ingibition with Olezarsin on Coronary Atherosclerosis: Essence-TIMI 73b Imaging Study. Circulation. 2026.
DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.126.080012](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.126.080012). Online ahead of print.