

Zilebesiran – a new principle and new hope in the treatment of hypertension

Zilebesiran – nový princíp a nová nádej v liečbe hypertenzie

Juraj Dúbrava

Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Slovenská republika

Dubrava J. **Zilebesiran – a new principle and new hope in the treatment of hypertension.** Cardiology Lett. 2024;33(5):338–343

Abstract. Blood pressure control in arterial hypertension is unsatisfactory and up to half of patients do not achieve the targets. A natural consequence is research for new classes of antihypertensive drugs. Zilebesiran is an experimental small-interfering RNA (siRNA) therapeutic. It is designed to intervene selectively in the liver, where it causes post-transcriptional silencing of the gene responsible for the synthesis of angiotensinogen. Zilebesiran thus inhibits the renin-angiotensin-aldosterone system at its very beginning. The extrahepatic expression of angiotensinogen is preserved, limiting off-target effects on the kidneys and other tissues. Zilebesiran is the first siRNA with a proven positive effect in hypertension in humans. In phase 1 and 2 clinical trials in adults with mild and moderate hypertension a dose-dependent decrease in serum angiotensinogen levels (> 90%) and 24-hour systolic blood pressure (> 10 mmHg at doses $\geq$ 200 mg) were sustained 6 months after a single s.c. application. The safety profile of zilebesiran was favorable, with no reduction in renal function. The advantage is a very long interval between applications (6 months), and therefore zilebesiran can be an effective weapon against non-adherence. Tab. 1, Ref. 22, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Keywords: zilebesiran – siRNA – arterial hypertension – blood pressure

Dúbrava J. **Zilebesiran – nový princíp a nová nádej v liečbe hypertenzie.** Cardiology Lett. 2024;33(5):338–343

Abstrakt. Kontrola artériovej hypertenzie je neuspokojivá a až polovica pacientov nedosahuje cieľové hodnoty tlaku krvi. Prirodzeným dôsledkom je výskum nových tried antihypertenzív. Zilebesiran je malá interferujúca RNA (siRNA). Ide o experimentálne terapeutikum. Účinkuje vysokoselektívne v pečeni, kde spôsobuje posttranskripčné vypnutie génu pre syntézu angiotenzinogénu. Zilebesiran tak inhibuje renín-angiotenzín-aldosterónový systém úplne na začiatku osi. Výhodou je zachovaná extrahepatálna expresia angiotenzinogénu, čím sa limitujú mimocieľové účinky na obličky a iné tkanivá. Zilebesiran je prvá siRNA, ktorá dokumentovala u ľudí pozitívny efekt pri hypertenzii. V klinických štúdiách fázy 1 a 2 u dospelých s ľahkou a stredne ťažkou hypertenziou pretrvávala dávkovo závislá redukcia angiotenzinogénu (> 90 %) a 24-hodinového systolického tlaku krvi (> 10 mmHg pri dávkach $\geq$ 200 mg) šesť mesiacov po jedinej s.c. apli-

kácii. Bezpečnostný profil zilebesiranu bol priaznivý, bez redukcie renálnych funkcií. Výhodou je veľmi dlhý interval medzi aplikáciami (šesť mesiacov), a preto môže byť účinnou zbraňou proti non-adherencii. Tab. 1, Lit. 22, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: zilebesiran – siRNA – artériová hypertenzia – tlak krvi

Artériová hypertenzia je vedúci rizikový faktor kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Zodpovedá za vyše 10 miliónov úmrtí na svete ročne (1). Preto je hlavnou preventabilnou príčinou KV ochorení aj celkovej mortality (2). Jej kontrola je však neuspokojivá a asi polovica pacientov nedosahuje cieľové hodnoty tlaku krvi (TK) (3). Za hlavnú príčinu sa považuje non-adherencia k liečbe. Dôležitou príčinou je aj postupný pokles účinnosti antihypertenzív časom v dôsledku aktivácie kompenzačných dráh renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) so vzostupom hladiny renínu a angiotenzínu II (Ang II).

Prirodzeným dôsledkom je výskum nových tried antihypertenzív, optimálne takých, ktoré majú potenciál prekonať oba uvedené faktory nedostatočnej kontroly TK. Aktuálne odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment artériovej hypertenzie z roku 2024 uvádzajú viacero nových terapeutických možností, ktoré však vyžadujú pred zaradením do oficiálnych odporúčaní a rutinej aplikácie dôkazy z klinických štúdií (4). Z metaanalýz štúdií, ktoré neboli primárne dizajnované na liečbu hypertenzie, sa zistil hypotenzívny efekt pri ARNI (antagonista angiotenzínového receptora/inhibitor neprilyzínu; sakubitril/valsartan), SGLT2i (inhibitory sodíkovo-glukózového kontransportéra typ 2), agonistoch GLP-1 (agonisty receptorov pre glukagón-like peptid 1), nesteroidných MRA (antagonista mineralokortikoidových receptorov; finerenón). V rôznych fázach klinických štúdií sú principiálne nové látky: blokátory endotelínových receptorov A a B (aprocitentan), inhibitory aldosterón syntázy (baxdrostat, lorundrostat) a siRNA terapeutiká (malé interferujúce RNA; zilebesiran) (4 – 6).

V regulácii TK má rozhodujúcu úlohu RAAS. Na jeho supresiu sa používa niekoľko tried antihypertenzív. Všetky ovplyvňujú RAAS „distálnejšie“ od prvého článku osi, ktorým je angiotenzinogén (AGT). Efektivita doterajších antagonistov RAAS môže byť pri dlhodobom užívaní oslabená pre vzostup hladiny renínu s následným vzostupom Ang II (tzv. „RAAS escape“). Preto je logickou snahou suprimovať RAAS hneď na začiatku osi na úrovni AGT.

Prvou molekulou, ktorá atakuje RAAS hneď na začiatku osi, je zilebesiran, inhibujúci hepatálnu syntézu AGT. Ide o látku s potenciálom revolúcie v antihypertenznej liečbe. Hlavnými výhodami sú významná pretrvávajúca supresia AGT a TK počas celých 24 hodín, bez zhoršenia renálnych funkcií a veľmi dlhý interval medzi aplikáciami (šesť mesiacov). Zilebesiran môže byť preto „nová zbraň“ proti non-adherencii (7).

Princíp a mechanizmus účinku siRNA

American Heart Association každoročne zverejňuje zoznam rozhodujúcich vedeckých objavov v kardiológii. V roku 2023 medzi ne zaradila interferenciu RNA pomocou zilebesiranu. Zilebesiran je tzv. siRNA (malá interferujúca RNA), ktorá mechanizmom RNA interferencie inhibuje hepatálnu syntézu AGT.

Syntetické siRNA sú novou triedou v humánnej farmakológii, s obrovským potenciálom zmeny liečby naprieč mnohými disciplínami medicíny. Úspešný príbeh siRNA sa začal v roku 1998, kedy Andrew Z. Fire, Craig C. Mello et al. publikovali v časopise Nature prácu o interferencii RNA u hlístice háďatka obyčajného (*Caenorhabditis elegans*) (8). Títo autori získali roku 2006 Nobelovu cenu za fyziológiu a medicínu za objav interferencie RNA, t. j. objav „umlčania, vypnutia génu“ (gene silencing) dvojvláknovou RNA (9).

Mechanizmus proteosyntézy sa začína transkripciou DNA do messengerovej RNA (mRNA) pomocou RNA polymerázy. mRNA putuje z bunkového jadra do cytoplazmy, kde dochádza na ribozómoch k syntéze proteínov mechanizmom translácie. Nie všetky gény sa však exprimujú v každej bunke. Exprimovanie regulujú transkripčné faktory, riadiace „čítanie“ génov (9). Zásadný regulačný význam má mechanizmus interferencie RNA.

Približne len 2 % ľudského genómu kóduje proteíny, kým významná časť kóduje tzv. nekódujúce RNA (ncRNA) (10). Medzi ne patria siRNA (small interfering RNA, prípadne short interfering RNA, silencing RNA). Sú to krátke

dvojvláknové ncRNA, ktoré slúžia na „vypínanie génov“. Označujú sa ako malé, respektíve krátke RNA, lebo majú len 20 – 25 nukleotidov. Ich význam tkvie v RNA interferencii.

Princípom interferencie RNA je biochemicky regulovaná degradácia molekúl mRNA dvojvláknovou siRNA. Dvojvláknová RNA sa viaže na proteínový komplex Dicer, ktorý túto RNA štiepi na menšie fragmenty. Fragment sa naviaže na iný proteínový komplex RISC (RNA induced silencing complex). Jedno z vlákien RNA sa eliminuje, kým druhé slúži ako „pátracia sonda“, ktorá navádza RISC ku konkrétnemu segmentu mRNA. Komplex siRNA-RISC potom katalyzuje „chirurgicky“ exaktné rozštiepenie mRNA, ktorá sa následne degraduje. Po degradácii mRNA nemôže dôjsť k syntéze príslušného proteínu, čiže jeho gén sa neexprimuje (9). Ide o posttranskripčné „umlčanie“ génu. Gén sa síce transkribuje do mRNA, ktorá sa však rozštiepi a proteín sa preto nemôže syntetizovať.

RNA interferencia je prirodzený mechanizmus, regulujúci aktivitu génov (9). siRNA ovplyvňujú mieru translácie mRNA, čiže v konečnom dôsledku ovplyvňujú expresiu génov.

siRNA v aktuálnej klinickej kardiológii

Syntetické siRNA môžu pôsobiť na ľubovoľnú unikátnu nukleotidovú sekvenciu mRNA a môžu tak teoreticky ovplyvňovať akýkoľvek konkrétny gén (11). siRNA sa označujú ako RNA terapeutiká.

siRNA sú novou, fascinujúcou terapeutickou stratégiou, ktorá umožňuje selektívnu redukciu tvorby špecifického proteínu mechanizmom interferencie RNA (12). Počas poslednej dekády sa v KV medicíne etablovalo niekoľko siRNA. Inkisiran výrazne redukuje syntézu PCSK9 (pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9), čím sa zvyšuje počet receptorov pre LDL cholesterol na membráne hepatocytu a tak sa zvyšuje vychytávanie LDL cholesterolu z plazmy do hepatocytu. Používa sa v liečbe hypercholesterolémie. Na použitie v Európskej únii bol schválený roku 2020. Olpasiran je zatiaľ experimentálny liek na redukciu hladiny lipoproteínu (a). Patisiran je siRNA, ktorá interferuje s mRNA pre transtretín. Používa sa na liečbu polyneuropatie pri hereditárnej ATTR (transtretínovej) amyloidóze (12). Možno ho zväžiť na liečbu ATTR amyloidózy srdca u pacientov, u ktorých sa primárne predpisuje pre neurologické symptómy (13). V roku 2024 boli publikované

výsledky štúdie HELIOS-B u pacientov s ATTR amyloidózou srdca. Vutrisiran signifikantne znižoval oproti placebo riziko celkovej mortality a KV príhod, zlepšoval funkčnú kapacitu a kvalitu života (14). Existuje vysoký predpoklad, že sa stane štandardnou liečbou ATTR amyloidózy. Zilebesiran je predmetom tohto článku.

siRNA majú viacero výrazných pozitív: efektivita, bezpečnosť, dobrá tolerancia a špecifikom je veľmi nízky počet aplikácií v priebehu roka, čo zásadne zlepšuje problém s adherenciou (12), ktorý je výrazný pri antihypertenzívach aj hypolipidemikách. siRNA sú preto lídrom v novej ére KV farmakoterapie.

Charakteristika zilebesiranu

Zilebesiran je zatiaľ experimentálny liek. Ide o siRNA, konjugovanú s N-acetylgalaktozamínom (GalNAc), ktorý sa viaže s vysokou afinitou na hepatálny receptor pre asialoglykoproteín. Tým sa umožňuje selektívny vstup zilebesiranu do hepatocytu a efektívne ovplyvnenie hepatálnych proteínov (7).

Zilebesiran účinkuje prostredníctvom špecifickej redukcie mRNA pre AGT v pečeni. Redukcia mRNA vedie k poklesu syntézy AGT. Mechanizmus účinku zilebesiranu má dve špecifické patofyziologické výhody: 1. inhibuje RAAS úplne na začiatku osi, 2. efekt GalNAc-siRNA sa selektívne viaže na hepatocyty, ktoré sú primárnym zdrojom cirkulujúceho AGT, čím sa redukuje riziko „off-target“ inhibície vrátane redukcie nežiaducich účinkov na obličky (7).

AGT-siRNA dokázala na zvieracích modeloch signifikantný dlhodobý efekt na redukciu TK, hypertrofie ľavej komory, bez vplyvu na glomerulovú filtráciu, močový NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) a albuminúriu. siRNA redukovalo cirkulujúci AGT o $97,9 \pm 1,0 \%$ a v kombinácii s valsartanom o $99,8 \pm 0,1 \%$ (15). Hladina renínu sa po podaní zilebesiranu zvýšila u spontánne hypertenzných potkanov 25-násobne (16). Supresia hepatálneho AGT bráni vzostupu Ang II v dôsledku deplécie jeho substrátu (7).

Medicína dôkazov pre zilebesiran

V roku 2023 bola publikovaná prvá multicentrická randomizovaná štúdia fázy 1, zameraná na bezpečnosť

a účinnosť zilebesiranu u hypertonikov (3). Zároveň išlo o prvú štúdiu so siRNA u ľudí, ktorá dokumentovala pozitívny efekt pri hypertenzii.

Štúdia mala tri časti. V časti A sa jednorazovo podala s.c. dávka 10, 25, 50, 100, 200, 400 alebo 800 mg zilebesiranu, respektíve placebo. Pacienti boli sledovaní 24 týždňov. V časti B sa sledoval efekt jednorazovej dávky 800 mg zilebesiranu pri podmienkach diéty s nízkym, respektíve vysokým obsahom soli v strave. V časti E sa posudzoval efekt lieku pri spoločnom podávaní s irbesartanom. Išlo o pacientov vo veku 18 – 65 rokov, s liečenou alebo neliečenou hypertenziou. Pacienti v častiach A a B mali systolický TK (STK) 130 – 165 mmHg, v časti E 135 – 165 mmHg. STK pri 24-hodinovom monitorovaní TK musel byť po aspoň dvojtýždňovom vysadení antihypertenznej medikácie ≥ 130 mmHg.

Päť zo 107 pacientov malo mierne tranzitórne lokálne reakcie po aplikácii lieku. Nevyskytli sa žiadne hypotenzie, hyperkaliémia alebo zhoršenie renálnych funkcií.

Po podaní zilebesiranu sa pozoroval dávkovo závislý pokles sérovej hladiny AGT (redukcie > 90 %) aj TK. Po ôsmich týždňoch od aplikácie redukovali dávky zilebesiranu ≥ 200 mg STK aj diastolický TK (> 10 mmHg, respektíve > 5 mmHg). U ôsmich hypertonikov, ktorí dostali jednorazovo 800 mg zilebesiranu, poklesol STK, respektíve diastolický TK v 24. týždni o $22,5 \pm 5,1$ mmHg, respektíve o $10,8 \pm 2,7$ mmHg. Pokles TK pretrvával počas 24 týždňov a bol konzistentný s diurnálnym cyklom. Diéta s vysokým obsahom soli oslabovala efekt zilebesiranu. Efekt lieku bol výraznejší pri súčasnom podávaní irbesartanu. Hladina AGT bola suprimovaná počas celej doby sledovania 24 týždňov. Pri liečbe nedošlo k zhoršeniu renálnych funkcií (3).

Zilebesiran bol efektívny len pri diéte s nízkym obsahom sodíka (do 2 g denne). Pri diéte s vysokým obsahom sodíka (5,8 g denne) bol TK takmer identický s hodnotami pred podaním zilebesiranu (17). Autori štúdie (3) v reakcii uviedli, že dávka soli 5,8 g denne je extrémna a odhadovaný priemerný príjem soli u hypertonikov v USA je 3,4 g denne (18). Teoreticky by mohol byť efekt zilebesiranu potentnejší pri koadministrácii liekov, potencujúcich nátriúru (17).

V roku 2024 bola publikovaná prvá multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená štúdia fázy 2, hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť zilebesiranu v liečbe hypertenzie – KARDIA-1 (19). Do štúdie bolo rando-

mizovaných 394 pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hypertenziou s priemerným STK počas bdenia pri ambulantnom monitorovaní TK 135 – 160 mmHg po „washout“ perióde. Zo štúdie boli vyradení pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² a pacienti s novodiagnostikovaným, respektíve zle kontrolovaným diabetom typu 2. Hodnotili sa štyri režimy zilebesiranu (150 mg, 300 mg, respektíve 600 mg s.c. á 6 mesiacov alebo 300 mg s.c. á 3 mesiace) vs. placebo. STK signifikantne poklesol pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní TK po troch mesiacoch oproti vstupnej hodnote: a) zilebesiran 150 mg á 6 mesiacov: -7,3 mmHg (95 % CI [konfidenčný interval] -10,3 až -4,4), b) zilebesiran 300 mg á 3 mesiace: -10,0 mmHg (95 % CI -12,0 až -7,9), c) zilebesiran 600 mg á 6 mesiacov: -8,9 mmHg (95 % CI -11,9 až -6,0). V placebovom ramene STK stúpol o 6,8 mmHg (95 % CI 3,6 až 9,9). Závažné nežiaduce účinky sa pri zilebesirane vyskytli u 3,6 % pacientov, pri placebe u 6,7 % pacientov. Najčastejšími nežiaducimi účinkami po zilebesirane boli lokálne kožné reakcie a mierna hyperkaliémia (19).

Priaznivá je informácia, že pri extendovanom sledovaní pacientov z klinických štúdií sa doposiaľ nezistil „treatment escape“, ktorý je možný pri všetkých liekoch ovplyvňujúcich RAAS (20).

Reverzia efektu zilebesiranu

Pri všetkých antihypertenzívach existuje potenciálne riziko vzniku závažnej hypotenzie pri akútnych stavoch (napríklad dehydratácia, hemorágie, iné hypovolémie, sepsa, akútne renálne zlyhanie,...). Pri siRNA, cielených na hepatálny AGT, môže byť v týchto situáciách potrebný rýchly vzostup AGT (16).

Na zvieracích modeloch sa potvrdilo, že hypotenzívny efekt zilebesiranu možno v emergentných stavoch zvrátiť bežnými vazopresormi (noradrenalin, Ang II). Pri urgenciách môže mať potenciál i.v. podanie roztokov NaCl, avšak nebolo to doposiaľ testované. Pri non-emergentných stavoch (napríklad hypotenzie pri infekciách s dehydratáciou) má potenciál diéta s vyšším obsahom NaCl alebo fludrokortizón (7).

Existuje však aj špecifický mechanizmus reverzie účinku zilebesiranu (16, 21). Ide o krátky syntetický oligonukleotid, ktorý sa s vysokou afinitou komple-

mentárne viaže in vivo na anti-sense (= guide) vlákno siRNA (REVERSIR™). U myší zruší vypnutie (silencing) génu s následnou obnovou normálnych hladín AGT do štyroch dní (21). REVERSIR™ je vysokoselektívny nástroj na reverziu poklesu AGT a TK, indukovaný AGT-siRNA. Nemá však vplyv na valsartanom indukovaný pokles AGT a TK (16).

Prebiehajúce štúdie so zilebesiranom

Povzbudivé výsledky o účinnosti a bezpečnosti zilebesiranu opodstatňujú ďalšie plánované štúdie s podávaním lieku raz za tri alebo šesť mesiacov. V súčasnosti prebiehajú tri klinické štúdie so zilebesiranom (22).

Štúdia KARDIA-2 (NCT05103332) je zameraná na hypertonikov, nedostatočne kontrolovaných aspoň štvrtýždňovou štandardnou antihypertenzívnou liečbou. Zilebesiran je „add-on“ terapia k liečbe olmesartanom, amlodipínom, indapamidom alebo placebom. Má byť zahrnutých 672 pacientov a plán ukončenia bol september 2024. Inklúznymi kritériami sú ambulantný STK 155 – 180 mmHg u neliečených hypertonikov, STK 145 – 180 mmHg u liečených hypertonikov, respektíve STK pri 24-hodinovom monitorovaní 130 – 160 mmHg po aspoň štvrtýždňovej run-in fáze. Na rozdiel od štúdie KARDIA-3 je exklúznym kritériom anamnéza akéhokoľvek KV ochorenia do šiestich mesiacov pred randomizáciou.

Štúdia KARDIA-3 (NCT06272487) sa týka pacientov s vysokým KV rizikom a nedostatočne kontrolovanou hypertenziou pri štandardnej liečbe. Zariadení sú pacienti s anamnézou KV ochorenia, vysokým KV rizikom alebo eGFR (odhadovanou glomerulovou filtráciou) 30 – 60 ml/min/1,73 m², ktorí majú ambulantný STK

140 – 170 mmHg, respektíve STK pri 24-hodinovom monitorovaní TK 130 – 170 mmHg a majú stabilnú liečbu pomocou dvoch až štyroch tried antihypertenzív. Zilebesiran je „add-on“ terapia. Do štúdie má byť zahrnutých 370 pacientov. Má sa ukončiť v decembri 2025. KARDIA-2 a KARDIA-3 sú štúdie fázy 2.

V japonskej populácii prebieha štúdia na efekt zilebesiranu pri miernej až stredne ťažkej hypertenzii (NCT06423352). Má byť ukončená v roku 2025.

Otvorené otázky

AGT-siRNA má potenciál revolúcie v liečbe artériovej hypertenzie. Klinické poznatky sú samozrejme len na začiatku. Prínos zilebesiranu bude závisieť od viacerých otvorených otázok, ktoré treba zodpovedať v adekvátne dizajnovaných štúdiách (7, 20):

- efekt na redukciiu TK vo väčších súboroch pacientov vrátane vysokého KV rizika (srdcové zlyhávanie, chronické ochorenie obličiek, diabetes mellitus typ 2),
- efekt pri ťažkej hypertenzii,
- nie je známy dopad na tvrdé endpointy v dlhodobom horizonte u ľudí (KV mortalita, celková mortalita, ...),
- dopad prolongovanej supresie RAAS vrátane rizika závažnej hypotenzie pri závažnom hemodynamickom strese,
- otázka prípadného poklesu účinku zilebesiranu v dôsledku tvorby ADA (anti-drug antibodies). Podľa doterajších skúseností zo štúdií so zilebesiranom sa pozoroval vznik ADA len u 2,5 % pacientov, navyše tranzitórny a v nízkom titri (7),
- efekt v rôznych svetových populáciách,
- bezpečnosť v dlhšom časovom horizonte,

Tabuľka 1 Potenciálne výhody a aktuálne limitácie zilebesiranu (upravené podľa 7)

Výhody	Limitácie
• významná redukcia TK (24-hodinový systolický TK pokles o 20 mmHg pri dávke 800 mg) • tonická kontrola TK počas celých 24 hodín • dobrá tolerancia, bez zhoršenia renálnych funkcií • dávkovanie á 6 mesiacov (dlhodobé pretrvávanie účinku) • potenciál zlepšenia non-adherencie k liečbe hypertenzie • pomalý nástup účinku (prevencia hypotenzie po prvej dávke) • existencia efektívnej a bezpečnej reverznej látky (na zvieracích modeloch)	• medicína dôkazov u ľudí na menších súboroch bez vysoko rizikových komorbidít • neznámy efekt na tvrdé endpointy • neznámy efekt pri ťažkej hypertenzii • neznámy efekt protilátok proti zilebesiranu v dlhšom horizonte • nevhodný na hypertenzné emergency (pomalý nástup účinku) • neznámy efekt a bezpečnosť v dlhšom časovom horizonte

TK – tlak krvi

- dopad chronicky nesuprimovanej zvýšenej hladiny renínu? V súčasnosti sa nepredpokladá, že by zvýšená reninémia prevážila redukcii KV rizika (7). Zvýšená hladina renínu sa pozoruje aj pri liečbe ACEI/ARB.
- nákladová analýza.

Výhody a limitácie zilebesiranu sú uvedené v **tabuľke 1**.

Záver

Zilebesiran je siRNA, ktorá mechanizmom interferencie RNA inhibuje hepatálnu syntézu AGT. Ide o prvú siRNA, ktorá dokumentovala u ľudí pozitívny efekt pri artériovej hypertenzii. Klinické štúdie fázy 1 a 2 u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou hypertenziou preukázali účinnosť a dobrý bezpečnostný profil bez redukcie renálnych funkcií (aj v kombinácii so sartanom), hoci na malých selektovaných súboroch pacientov bez vysoko rizikových komorbidít. Dávково závislá redukcia AGT (>90 %) a 24-hodinového STK (> 10 mmHg pri dávkach $\geq$ 200 mg) pretrvávala šesť mesiacov po jedinej s.c. aplikácii. Redukcia TK pretrvávala počas celých 24 hodín. Výhodou je veľmi dlhý interval medzi aplikáciami (šesť mesiacov), a preto môže byť účinnou zbraňou proti non-adherencii. Tieto výsledky opodstatňujú nasledujúce štúdie na rozsiahlejších súboroch pacientov vrátane závažných komorbidít.

Grant: Práca nebola podporená žiadnym grantom.

Vyhlasenie: Autor práce vyhlasuje, že nemá žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. WHO. Hypertension factsheet 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
3. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *N Engl J Med* 2023;389:228-238.
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;ehae178. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Online ahead of print.
5. Filipovský J. Rezistentní hypertenze. *Vnitr Lek* 2024;70:108-112.
6. Moiz A, Zolotarova T, Eisenberg MJ. Outpatient management of essential hypertension: a review based on the latest clinical guidelines. *Ann Med* 2024;56:2338242.
7. Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Emerging insights and future prospects for therapeutic application of siRNA targeting angiotensinogen in hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023;16:1025-1033.
8. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998;391:806-811.
9. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2006/popular-information/>
10. Aryal B, Suárez Y. Non-coding RNA regulation of endothelial and macrophage functions during atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2019;114:64-75.
11. Lam JKW, Chow MYT, Zhang Y, Leung WS. siRNA Versus miRNA as Therapeutics for Gene Silencing. *Mol Ther Nucleic Acids* 2015;4:e252.
12. Sarzani R, Spannella F, Di Pentima Ch, Giulietti F, Landolfo M, Allevi M, et al. Molecular Therapies in Cardiovascular Diseases: Small Interfering RNA in Atherosclerosis, Heart Failure, and Hypertension. *Int J Mol Sci* 2023;25:328.
13. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554-1568.
14. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024 Aug 30. doi: 10.1056/NEJMoa2409134. Online ahead of print.
15. Uji E, Mirabito Colafella KM, Sun Y, Ren L, van Veghel R, Garrelts IM, et al. Strong and Sustained Antihypertensive Effect of Small Interfering RNA Targeting Liver Angiotensinogen. *Hypertension* 2019;73:1249-1257.
16. Ye D, Cruz-López EO, van Veghel R, Garrelts IM, Kasper A, Wasserman K, et al. Counteracting Angiotensinogen Small-Interfering RNA-Mediated Antihypertensive Effects With REVERSIR. *Hypertension* 2024;81:1491-1499.
17. van Twist DJL, Kalic H. Zilebesiran for Hypertension. *N Engl J Med* 2023;389:1438-1439.
18. Desai AS, Sweetser MT, Bakris GL. Zilebesiran for Hypertension. Reply. *N Engl J Med* 2023;389:1439-1440.
19. Bakris GL, Saxena M, Gupta A, Chalhoub CH, Lee J, Stiglit D, et al. RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331:740-749.
20. Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Novel Pharmacological Approaches in the Treatment of Hypertension: A Focus on RNA-Based Therapeutics. *Hypertension*. 2023;80:2243-2254.
21. Zlatev I, Castoreno A, Brown ChR, Qin J, Waldron S, Schlegel MK, et al. Reversal of siRNA-mediated gene silencing in vivo. *Nat Biotechnol* 2018;36:509-511.
22. <https://www.clinicaltrials.gov/search?cond=zilebesiran>