

Statiny a inhibitory PCSK9 účinkují převážně zvýšením exprese LDLR v játrech; tyto léky však mají omezený nebo žádný účinek u pacientů se závažnou formou HoFH, zejména u těch s dvěma nulovými alelami LDLR (3). Lomitapid působí nezávisle na funkci LDLR, ale jeho použití je omezeno bezpečnostními problémy závislými na dávce, včetně častých gastrointestinálních nežádoucích účinků a jaterní steatózy (4).

Pacienti s HoFH mohou být rovněž léčeni lipoproteinovou aferézou (LA), invazivní a časově náročnou metodou, která sice účinně snižuje LDL-C u pacientů rezistentních na jinou léčbu, ale je spojena se zhoršením kvality života a není běžně dostupná (5). Lipoproteinová aferéza může u pacientů s HoFH akutně snížit hladinu LDL-C až o 50–60 %. Kombinace LA s hypolipidemiky vede k dalšímu snížení LDL-C a omezení „rebound“ efektu po aferéze. Léčba aferézou však vyžaduje pravidelné (obvykle týdenní nebo čtrnáctidenní) invazivní a časově náročné výkony (6).

Navzdory těmto terapeutickým možnostem je dosažení cílových hodnot LDL-C doporučených v guidelines u pacientů s HoFH velmi

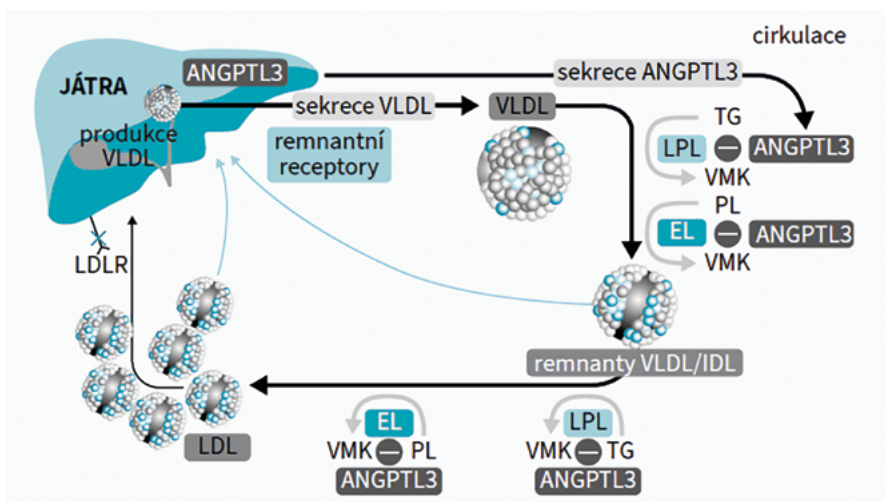
obtížné. Současné evropské guidelines ESC/EAS pro pacienty s HoFH doporučují cílové hladiny LDL-C <1,4 mmol/l pro dospělé s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASCVD) a <1,8 mmol/l pro dospělé bez ASCVD (7). U dětí a dospívajících je doporučeno cílit na LDL-C <3 mmol/l, pokud je léčba zahájena před dosažením 18 let věku a nejsou přítomny známky ASCVD. U dětí s již vzniklým ASCVD se doporučuje cílit na ještě nižší hladiny LDL-C.

Mechanismus účinku evinakumabu

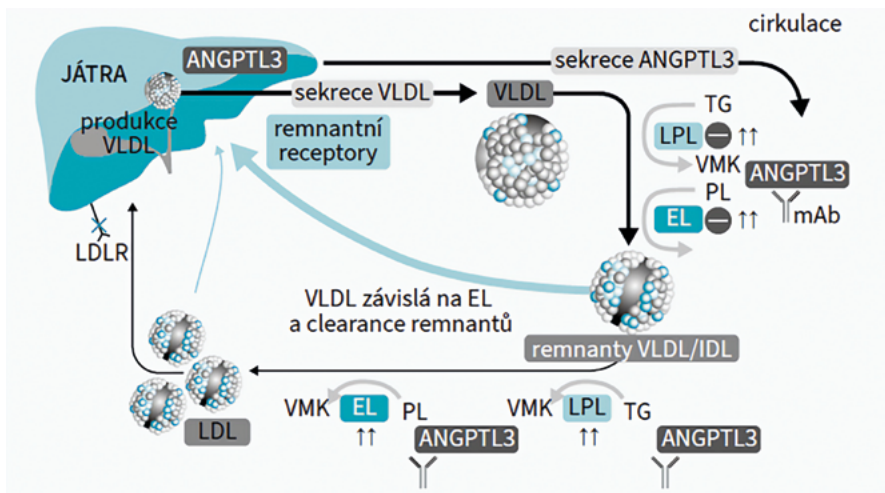
ANGPTL3 (angiopoietin-like protein 3) je protein exprimovaný v játrech, který inhibuje lipoproteinovou lipázu (LPL) a endotelovou lipázu (EL). Inhibice ANGPTL3 pomocí evinakumabu vede k derepresi těchto enzymů, což urychluje katabolismus triglyceridů a lipoproteinových částic. Navíc dochází ke snížení produkce VLDL a následně LDL, a to i nezávisle na funkci LDL receptoru. To je klíčové právě u pacientů s HoFH, kteří mají funkci LDL receptoru částečně nebo zcela narušenou (8). Mechanismus účinku evinakumabu se proto liší od běžných

Obr. 1. Mechanismus účinku evinakumabu. Upraveno podle (9);

A Zvýšená hladina LDL-C u HoFH v důsledku chybějící nebo téměř chybějící funkce LDLR



B Inhibice ANGPTL3 snížila hladinu LDL-C u HoFH, což částečně vyplývá ze zvýšené clearance lipoproteinů před vytvořením LDL



Legenda: ANGPTL3 – angiopoietin-like 3; EL – endothelial lipase; HoFH – homozygous familial hypercholesterolemia; IDL – intermediate-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LDLR – low-density lipoprotein receptor; LPL – lipoprotein lipase; mAb – monoclonal antibody; PL – phospholipase; TG – triglyceride; VLDL – very low-density lipoprotein; VMK – FFA, free fatty acid – volné mastné kyseliny.