

Homozygous familial hypercholesterolaemia and its treatment

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia a jej liečba

Šimurka P¹, Matejka M², Malinová J³

¹Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita AD, Trenčín, Slovenská republika

Simurka P, Matejka M, Malinová J. **Homozygous familial hypercholesterolaemia and its treatment.** Cardiology Lett. 2016;25(2):91–98

Abstract. Homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) is a life-threatening disease most commonly caused by loss-of-function mutations in both alleles of the LDL receptor gene. As a consequence of impaired LDL-receptor function, untreated total plasma cholesterol levels are typically greater than 13 mmol/l, resulting in premature and progressive atherosclerosis often leading to cardio-cerebrovascular disease before age 20 years and death before age 30 years. The condition is characterised by exceptionally high LDL cholesterol levels, cutaneous and tendon xanthomas, valvular and supra-aortic stenosis and accelerated atherosclerosis, often leading to IM or TIA. Early initiation of aggressive treatment for these patients is, therefore, essential. The current standard of care for familial hypercholesterolaemia includes combined use of available lipid-lowering drug therapies and apheresis. Patients with HoFH respond inadequately to conventional drug therapies, which generally reduce LDL cholesterol through upregulation of hepatic LDL receptors. Alternative therapeutic approaches have therefore been developed that target either ApoB synthesis, or the production of VLDL, the precursor of LDL. Given recent insights into the heterogeneity of genetic defects and clinical phenotype of HoFH, and the availability of new therapeutic options, the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society (EAS) has critically reviewed available data with the aim of providing clinical guidance for the recognition and management of HoFH. Lomitapide, an orally administered inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein, inhibits the synthesis of chylomicrons and very low-density lipoprotein, thereby reducing plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). In a clinical trial in adults with HoFH, adjunctive treatment with oral lomitapide was associated with 40% reduction from baseline in mean plasma low-density lipoprotein cholesterol levels over a 26-week treatment period. Reductions were sustained for up to 78 weeks with continued treatment. Lomitapide is associated with a clinically manageable safety profile, with gastrointestinal effects being the most commonly reported adverse event. The study suggests that the risk-benefit ratio of lomitapide in HoFH patients, who are at high risk of cardio-cerebrovascular events and death at a young age, could be favourable. The significant progress in the treatment of such serious form of hypercholesterolaemia enables a change in the quality of life of the patient. Fig. 3, Tab. 1, Ref. 28, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: hyperlipoproteinaemias – familial hypercholesterolaemia – homozygous familial hypercholesterolaemia – low-density lipoprotein cholesterol – PCSK9 inhibitors – microsomal triglyceride transfer protein – lomitapide – cardiovascular risk

Šimurka P, Matejka M, Malinová J. **Homozygotná familiárna hypercholesterolémia a jej liečba.** Cardiology Lett. 2016;25(2):91–98

Abstrakt. Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH) je život ohrozujúca choroba najčastejšie spôsobená mutáciou spojenou so stratou funkcie na oboch alelách génu pre LDL receptor. Ako dôsledok poškodennej funkcie LDL receptora, celková hladina cholesterolu u neliečených pacientov je zvyčajne vyššia ako 13 mmol/l. Toto vedie k včasnému a progresívnemu rozvoju aterosklerózy, výsledkom čoho môže byť

Z ¹Fakulty zdravotníctva, Trenčianska univerzita AD, Trenčín, ²MEDMA, Ambulancia pre deti a dorast, Dunajská Lužná a ³Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 18. februára 2016; prijaté dňa 8. marca 2016

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Martin Matejka, K Horánskej Studni 44, 841 01 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: matejkamartin74@gmail.com

rozvoj ochorení kardio-cerebrovaskulárneho systému pred dovŕšením 20. roku, prípadne úmrtia pred 30. rokom života. Ochorenie je charakterizované výrazne zvýšenými hladinami LDL cholesterolu, xantómami v koži a v oblasti šliach, zúžením chlopní a urýchlenným priebehom aterosklerotického procesu, často končiacieho infarktom myokardu alebo tranzitórnym ischemickým atakom. Preto je vhodné začať u týchto pacientov so včasnou a agresívnou liečbou. V súčasnosti sa v liečbe familiárnej homozygotnej hypercholesterolémie používa kombinácia dostupných liekov znižujúcich hladinu tukov v krvi, prípadne aferéza. Pacienti s familiárnou homozygotnou hypercholesterolémiou však na liečbu liekmi, ktoré znižujú hladinu LDL v krvi reguláciou LDL receptorov hepatocytov, reagujú nedostatočne. Preto sa v súčasnosti vyvíjajú iné prístupy zamerané na syntézu ApoB, prípadne produkciu VLDL ako prekursoru LDL. Vzhľadom na súčasné poznatky o rozmanitosti genetických defektov, klinických fenotypov HoFH a nových liečebných modalít, panel expertov zaoberajúcich sa problematikou familiárnych hypercholesterolémií pod gesciou Európskej spoločnosti pre aterosklerózu vypracoval klinické postupy na diagnostiku a manažment HoFH. Lomitapid je perorálne podávaný inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transfer proteínu, ktorý inhibuje syntézu chylomikrónov a lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou a týmto mechanizmom redukuje plazmatické hladiny LDL cholesterolu. V klinickej štúdii u dospelých pacientov s HoFH, ktorým bol v liečbe pridaný lomitapid, sa dosiahol 40 % pokles plazmatických hladín LDL cholesterolu už počas obdobia prvých 26 týždňov sledovania a tento pokles u liečených pacientov pretrvával až do 78. týždňa sledovania. Liečba lomitapidom bola dobre tolerovaná, nežiaduce účinky liečby boli dobre klinicky zvládnuteľné. K najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom patrili príznaky zo strany gastrointestinálneho traktu. Štúdia naznačuje priaznivý pomer prínosu vs. rizika a vplyv liečby lomitapidom u pacientov s HoFH, ktorí sú ohrození zvýšeným rizikom vzniku kardio-cerebrovaskulárnych ochorení, prípadne smrti v mladom veku. Významný pokrok v liečbe tejto závažnej formy hypercholesterolémie umožňuje zmenu v kvalite života pacienta. Obr. 3, Tab. 1, Lit. 28, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: hyperlipoproteínémie – familiárna hypercholesterolémia – homozygotná familiárna hypercholesterolémia – LDL cholesterol – inhibítory PCSK9 – mikrozomálny triglyceridový transfer proteín – lomitapid – kardiovaskulárne riziko

Hyperlipoproteínémie a poruchy metabolizmu lipoproteínov zohrávajú popri iných faktoroch kľúčovú úlohu v rozvoji degeneratívnych cievnych zmien a podieľajú sa významnou mierou na etiopatogenéze aterosklerotických zmien, ktoré postihujú artérie životne dôležitých orgánov a vedú k závažným ochoreniam kardio-cerebrovaskulárneho systému (1).

V súčasnosti máme k dispozícii množstvo nových vedeckých informácií a súvislostí, ktoré vysvetľujú defekty metabolizmu lipoproteínov až po molekulárnu úroveň. Na základe týchto poznatkov možno dosahovať čoraz významnejšie pokroky aj v liečbe doteraz veľmi ťažko liečiteľných alebo neliečiteľných porúch metabolizmu lipoproteínov.

Klasifikácia hyperlipoproteínémií

Hyperlipoproteínémie možno triediť na základe viacerých hľadísk a kritérií: etiologická klasifikácia, terapeutická klasifikácia, Fredricksonova (WHO) klasifikácia. Napriek úsiliu o vytvorenie jednotného typu klasifikácie hyperlipoproteínémií ani doteraz najčastejšie používaná oficiálna klasifikácia uverejnená Fredricksonom, revidovaná a odporúčaná expertmi WHO, vychádzajúca z elektroforézy lipoproteínov, nepostihuje všetky potreby rozdelenia na základe klinickej manifestácie, biochemického spektra lipoproteínov, prípadne genetickej mutácie vedúcej k poruche a následne rozvoju ochorenia (2).

Práve potreba genetického objasnenia príčiny ochorenia má čoraz rozhodujúcejšiu úlohu vzhľadom na jeho klinické

rozdelenie. V súčasnosti môžeme ku klasifikácii hyperlipoproteínémií pristupovať podľa a) lipoproteínového fenotypu, t. j. podľa aktuálneho zastúpenia lipoproteínov v plazme, b) podľa hustoty, c) na základe klinického – deskriptívneho popisu, d) podľa zastúpenia apolipoproteínov alebo e) na základe genetických kritérií. Iné rozdelenia sú zvyčajne kombináciou uvedených klasifikácií, berú do úvahy napríklad geneticky definované znaky ako polygénnosť, dominantnosť alebo recesivitu, prípadne zohľadňujú stupeň aterogénneho rizika v rozvoji aterosklerózy (3). Najzákladnejšie rozdelenie hyperlipoproteínémií rozlišuje primárne hyperlipoproteínémie (primárne hypercholesterolémie a hypertriacylglycerolémie) a sekundárne (sekundárne hypercholesterolémie a hypertriacylglycerolémie) (4). V našej práci sa budeme venovať primárnej hypercholesterolémii, konkrétne homozygotnej familiárnej hypercholesterolémii (**tabuľka 1**).

Familiárna hypercholesterolémia

K najčastejším a najzávažnejším dyslipoproteínémiam spôsobeným vrodenými defektmi proteínov (enzýmov, receptorov, prípadne transportných proteínov) zaraďujeme primárne hypercholesterolémie zapríčinené defektným LDL receptorom, apo B, PCSK9 a autozomálne recesívnu hypercholesterolémiu. Familiárna hypercholesterolémia (FH) je veľmi zriedkavá genetická porucha, ktorá má život ohrozujúce následky (5).

Tabuľka 1 Klasifikácia primárnych hyperlipoproteinémií (4)*Table 1 Primary hyperlipoproteinaemias – classification (4)*

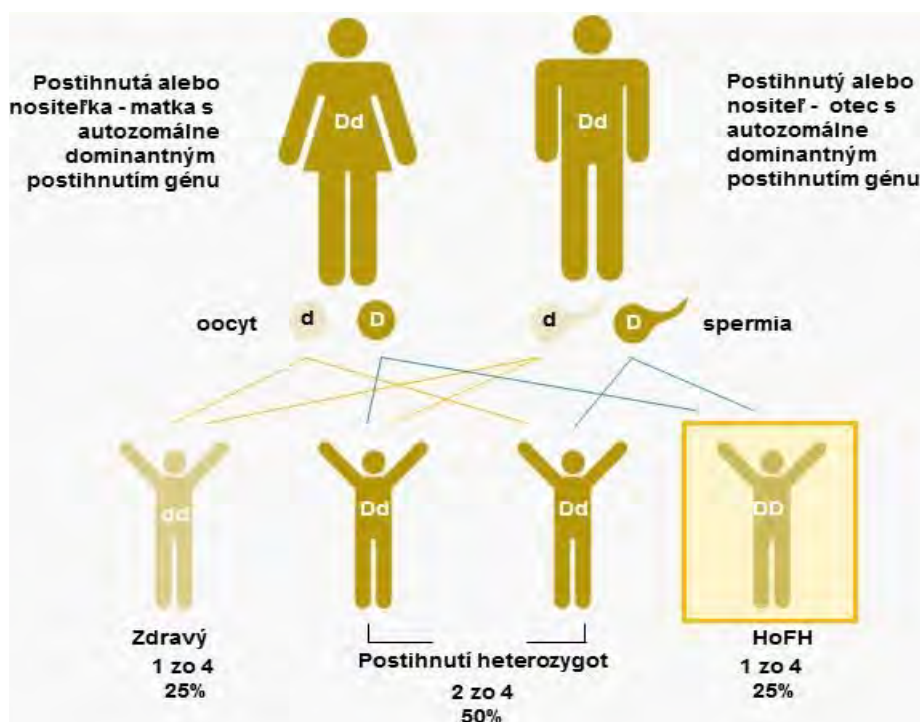
Primárne (familiárne) hypercholesterolémie
Familiárna hypercholesterolémia
Familiárny defekt apolipoproteínu B
Autozomálna recesívna hypercholesterolémia
Sitosterolémia
Polygénna hypercholesterolémia
Primárne hypertriacylglycerolémie
Familiárna hypertriacylglycerolémia
Familiárna kombinovaná hyperlipidémia
Familiárna hyperchylomikronémia
Familiárna dysbetalipoproteinémia
Normolipemická dyslipoproteinémia
Familiárna hyperlipidemická dysbetalipoproteinémia

Genetický defekt, ktorý ovplyvňuje funkciu génu pre LDL receptor (receptor pre lipoproteíny s nízkou hustotou), sa dedí od matky od otca alebo od oboch rodičov (autozomálne dominantný typ dedičnosti). Defekt LDL receptora objasnili biochemicky a molekulárno-geneticky Brown a Goldstein (6) (**obrázok 1**) (7).

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH) je najzávažnejšou formou familiárnej hypercholesterolémie a je charakterizovaná veľmi vysokou hladinou LDL cholesterolu (LDL-C). Dlhodobá prítomnosť významne zvýšenej hladiny LDL-C u pacientov s HoFH môže viesť k predčasnému rozvoju aterosklerózy a zvýšenému riziku kardiovaskulárnych príhod, ako sú napríklad akútny koronárny syndróm, srdcový infarkt a náhla cievna mozgová príhoda. U ľudí postihnutých HoFH dochádza k vzniku aterosklerózy aj napriek štandardným liečebným možnostiam, ktoré predstavujú statíny a aferéza lipidov (8).

Príčina a incidencia

Príčinou familiárnej hypercholesterolémie je mutácia (defekt) LDL receptorov, ktoré sú zodpovedné za transport cholesterolu z krvi do buniek. Najčastejšou príčinou pri HoFH sú mutácie v oboch alelách génu pre LDL receptor, ktoré zabráňujú správnej funkcii LDL receptora. 85 – 90 % prípadov má mutáciu v géne pre LDL receptor, viac ako 1 600 známych mutácií vedie k vysokému stupňu heterogenity klinického obrazu (8). Mutácie boli tiež identifikované v génoch kódujúcich apolipoproteín B (Apo-B). Mutácie v géne pre proteín konvertázu subtilizín/kexin typ 9 (PCSK9) sa v populácii vyskytuje asi v 3 – 4 % a najmenej zastúpená je autozomálne

**Obrázok 1 Genetická dedičnosť HoFH: predominantne autozomálne dominantná (modifikované podľa 7)***Figure 1 Genetic inheritance of HoFH: Predominately autosomal dominant (modified according to 7)*

recesívna hypercholesterolémia (ARH) – redukcia exprese pre LDL receptor accessory protein 1 (LDLRAP) (9).

Efekt mutácií má rôzny vplyv na metabolizmus LDL cholesterolu. Niektoré mutácie vedú k úplnej strate aktivity LDL-R ($< 2\%$ aktivity, receptor-negatívni pacienti), iné mutácie výrazne redukujú aktivitu LDL-R ($< 30\%$ aktivity, receptor-defektní pacienti) (7). Vzhľadom na genetiku pacienti s HoFH môžu mať dve identické mutácie v géne pre LDL-R (pravý homozygot), dve rôzne mutácie v géne pre LDL-R (združený heterozygot), dve rôzne mutácie na dvoch rôznych génoch postihujúcich funkciu LDL-R (dvojité heterozygot), dve mutácie v autozomálne recesívnom LDL-R-AP1 géne (autozomálne recesívna hypercholesterolémia) (10). Napriek obrovským pokrokom v genetickom testovaní až 40 % pacientov s klinickou diagnózou a manifestáciou ochorenia nemusia mať rozpoznateľnú kauzálnu mutáciu (11).

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Vo veľmi zriedkavom prípade homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (HoFH) pochádzajú mutácie LDL receptorov od oboch rodičov, čo vedie k veľmi prudkému vzostupu hladiny LDL-C v krvi. Hladina LDL-C sa pohybuje medzi 13 – 26 mmol/l. Historicky uvádzaná prevalencia HoFH 1 : 500 sa od dôb Goldsteina a Browna zmenila, dnes sa uvádza v pomere 1 : 244. HoFH je jedno z najzriedkavejších ochorení, pôvodné údaje uvádzajú, že postihnutý je iba približne jeden človek z milióna ľudí. Súčasné poznatky však naznačujú, že prevalencia ochorenia by mohla byť vyššia (3,25 – 6 : 1 milión), a že jeden postihnutý s HoFH by mohol byť diagnostikovaný spomedzi

300 tisíc jedincov (12). V slovenskej populácii by zodpovedala očakávaná prevalencia 17 až 32 osobám.

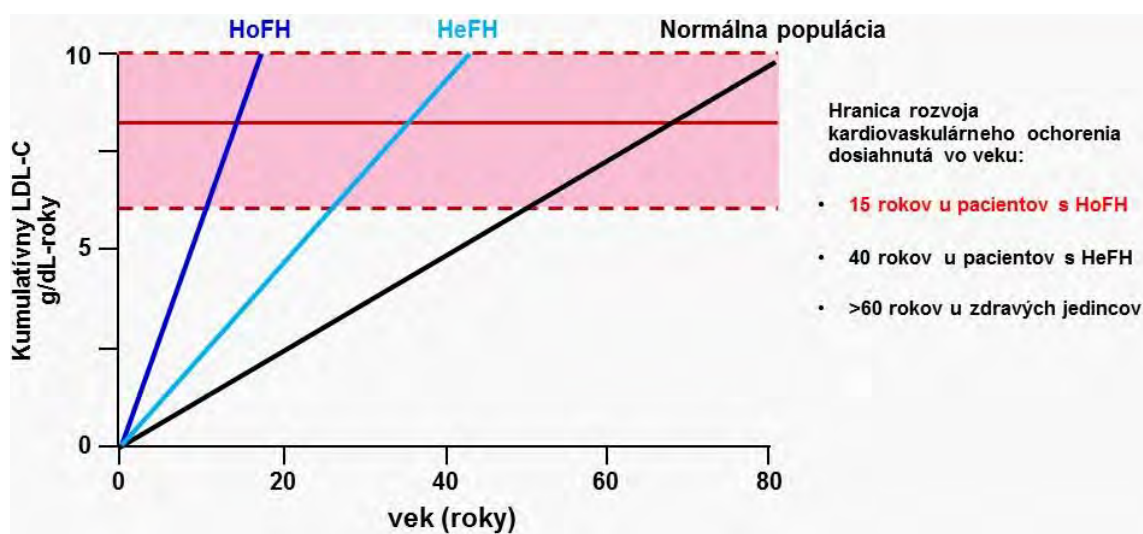
Príznaky

Znaky a príznaky zahŕňajú nasledovné:

- kožné xantómy sú prítomné už pri narodení alebo sa vyvíjajú v ranom detstve, xantómy šliach sú prítomné v neskoršej fáze ochorenia (najmä okolo Achillovej šľachy)
- arcus lipoides corneae
- kĺbové ťažkosti, ako napríklad bolesti kĺbov a šliach
- ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych ciev, cerebrovaskulárne ochorenia a aortálna stenóza

Ateroskleróza

Príznaky homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie spôsobuje prítomnosť veľmi vysokej hladiny cholesterolu už od narodenia. Dominantnú úlohu má LDL-C. Výrazný nadbytok LDL-C v krvi spôsobuje ukladanie tuku a vápnika v stenách ciev, čo spôsobuje ich zúženie alebo uzáver. Tento proces je známy ako ateroskleróza. Okrem ischemickej choroby srdca a náhlej cievnej mozgovej príhody môže generalizovaná ateroskleróza spôsobiť chronické arteriálne obehové poruchy, ktoré môžu závažne poškodiť svaly a orgány. V závislosti od závažnosti a dĺžky trvania prítomnosti vysokej hladiny LDL-C môžu aj mladí pacienti s HoFH dostať srdcový infarkt alebo náhlu cievnu mozgovú príhodu (pred dosiahnutím veku 20 rokov) (obrázok 2) (13).



Obrázok 2 Teoretický vzťah medzi kumulatívnou hladinou cholesterolu (v rokoch) a rozvojom ťažkej aterosklerózy (modifikované podľa 13)

Figure 2 Theoretical relationship between cumulative cholesterol level (years) and development of severe atherosclerosis (Modified according to 13)

Xantómy

Vysoká hladina cholesterolu môže mať za následok ukladanie cholesterolových depozitov do kože a do šliach – ide o tzv. xantómy. Predilekčné miesta výskytu kožných xantómov sú najmä na očných viečkach a medzi prstami, šlachové xantómy sú najčastejšie lokalizované predovšetkým na Achillovej šľache a šlachách extenzorov prstov. Tieto kožné zmeny môžu byť prítomné už od narodenia alebo sa vyvíjajú v ranom detstve. Ochorenie často ostáva dlhší čas nediagnostikované, pretože pacienti nemajú žiadne zjavné príznaky.

Diagnostika

Je veľmi dôležité diagnostikovať homozygotnú familiárnu hypercholesterolémiu vo včasnom štádiu, pretože skorým začiatkom podávania liečby sa môže znížiť riziko sekundárnych ochorení (14). Liečba sa spája so zmenami stravovania a životného štýlu pacienta. Zmena životného štýlu znamená predovšetkým diétne opatrenia a u pacientov fajčiarov zanechanie fajčenia, lebo títo pacienti (pacienti s FH – fajčiari) majú podstatne vyššie kardio-cerebrovaskulárne riziko.

Ochorenie sa diagnostikuje dôkladným odobratím pacientovej anamnézy, veľký význam má odobratie rodinnej anamnézy (genealógia), pretože asi 50 % rodinných príslušníkov má geneticky podmienenú FH a na základe podrobného fyzikálneho vyšetrenia a stanovenia hladiny lipidov v krvi (najmä výrazne zvýšenej hladiny LDL-C) (15). Vzhľadom na to, že doposiaľ nie sú známe všetky kauzálne mutácie génu, klinickú diagnózu môže potvrdiť iba genetická analýza.

Diagnostické kritériá pre HoFH uvádzané v odbornej literatúre sú rôzne a nie sú jednotne definované (16).

Pre stanovenie diagnózy sú potrebné nasledujúce kritériá:

- výrazne zvýšená hladina LDL-C
- xantómy kože a šliach, arcus lipoides corneae
- významná hypercholesterolémia u najbližšej rodiny a/alebo predčasný výskyt kardio-cerebrovaskulárnych ochorení

Diagnózu HoFH treba zvážiť v prípade, ak sú u pacienta prítomné nasledovné hodnoty:

- dospelí: LDL-C > 13 mmol/l
- deti a dospievajúci: LDL-C > 11 mmol/l

Ak sú splnené nasledujúce kritériá, je pravdepodobné, že ide o homozygotnú familiárnu hypercholesterolémiu:

- familiárna predispozícia na ochorenia spôsobené cievnyimi poruchami, ako napríklad srdcový infarkt a náhla cievna mozgová príhoda v mladšom veku
- obaja rodičia majú HeFH
- celkový cholesterol: 17 – 26 mmol/l (neliečená FH)

- LDL-C: > 13 mmol/l (neliečená FH)
- cholesterolové depozity (xantómy) v koži alebo šlachách pred dosiahnutím veku 10 rokov

Potrebné je vylúčiť iné formy primárnej hyperlipoproteínémie a takisto sekundárne príčiny hypercholesterolémie (napríklad nefrotický syndróm, hypotyreóza).

Liečba

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia sa má liečiť v špecializovanom lipidologickom centre, pretože je veľmi dôležité, aby pacienti dostali náležitú a včasnú liečbu. Cieľom liečby je čo najväčšie zníženie hladiny LDL cholesterolu v krvi, jeho normalizácia a úsilie o dlhodobé udržiavanie pod hodnotou 2,6 mmol/l (17, 18). Pacienti s HoFH nedostatočne reagujú na opatrenia súvisiace s úpravou stravy a konvenčnú farmakologickú liečbu na zníženie hladiny cholesterolu. V liečbe sa využíva najmä kombinovaná hypolipidemická liečba – statín s ezetimibom. Statíny znižujú hladinu LDL-C potláčaním prirodzenej syntézy cholesterolu v organizme – inhibujú HMG-CoA reduktázu a tým spomaľujú jeho tvorbu, čo následne vedie k zvýšenej regenerácii funkčných LDL receptorov v pečeni. Ezetimib pôsobí na kefkovom leme enterocytov tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu. Sekvestranty žľových kyselín tvoria neabsorbovateľné zlúčeniny so žľovými kyselinami, inhibujú ich entero-hepatálnu reabsorpciu a zvyšujú stratu žľových solí stolicou, tieto však v klinickej praxi v SR nemáme k dispozícii. Všetky uvedené postupy však v konečnom dôsledku zvyšujú expresiu LDL receptorov. Zvýšená expresia nefunkčných alebo čiastočne funkčných LDL receptorov, ako je to v prípade HoFH, má iba obmedzený alebo žiaden účinok (19).

K najnovším prístupom v liečbe HoFH patrí LDL aferéza, ktorá prechodne znižuje hladinu LDL-C o vyše 50 %, a tým odďaľuje nástup a progresiu aterosklerózy. LDL aferéza je metóda, pripomínajúca dialýzu, počas ktorej sa odstraňuje LDL cholesterol z krvného riečiska. LDL aferéza sa musí opakovať každý týždeň alebo každé dva týždne, pretože jej účinok na zníženie hladín LDL-C je iba prechodný. Deti a dospievajúci s HoFH reagujú na hypolipidemiká o málo lepšie, preto sa agresívnejšia liečba, zahŕňajúca LDL aferézu, aplikuje iba deťom s jednoznačnou indikáciou. Aj napriek kombinácii v súčasnosti dostupnej farmakologickej liečby a aferézy zostáva hladina LDL-C často veľmi vysoká, v dôsledku čoho sa u pacienta neznižuje vysoké riziko vzniku kardio-cerebrovaskulárnych ochorení (20).

V takýchto prípadoch možno výrazne zlepšiť výsledky predchádzajúcej liečby pomocou nových liečebných prístupov, ako napríklad inhibícia syntézy apolipoproteínu B (Apo-B), inhibícia PCSK9 (proteín konvertáza subtilizín/kexín typ

9) alebo MTP (mikrozomálny triglycerid-transfer proteín) a tieto farmakologické prístupy sú prvýkrát schopné poskytnúť účinnú pomoc.

V súčasnosti prebieha intenzívny výskum zameraný na možnosť inhibície funkcie PCSK9 s cieľom znížiť hladiny LDL-C. PCSK9 reguluje expresiu LDL receptora na bunkových membránach tým, že posilňuje degradáciu LDL receptora v lyzozómoch. V prípade zvýšenej aktivity PCSK9 tak dochádza k poklesu počtu LDL receptorov na membráne hepatocytov a nárastu LDL-C v plazme, a naopak, pri zníženej koncentrácii (inhibícii) PCSK9 je na povrchu hepatocytov exprimovaných viac LDL receptorov a toto má za následok pokles plazmatických hladín LDL-C (21).

V klinickom vývoji a čoskoro v liečbe pacientov s FH (schválené FDA a EMA) najmä heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sú k dispozícii evolocumab – humánna monoklonová protilátka IgG2 a alirocumab – humánna monoklonová protilátka IgG1 (22, 23). Sľubnou sa zdá aj ďalšia humánna monoklonová protilátka bocicozumab. Hoci sú publikované malé klinické štúdie u pacientov s HoFH, PCSK9 inhibitory sú účinné iba u pacientov s čiastočne zachovanou funkciou LDL receptorov.

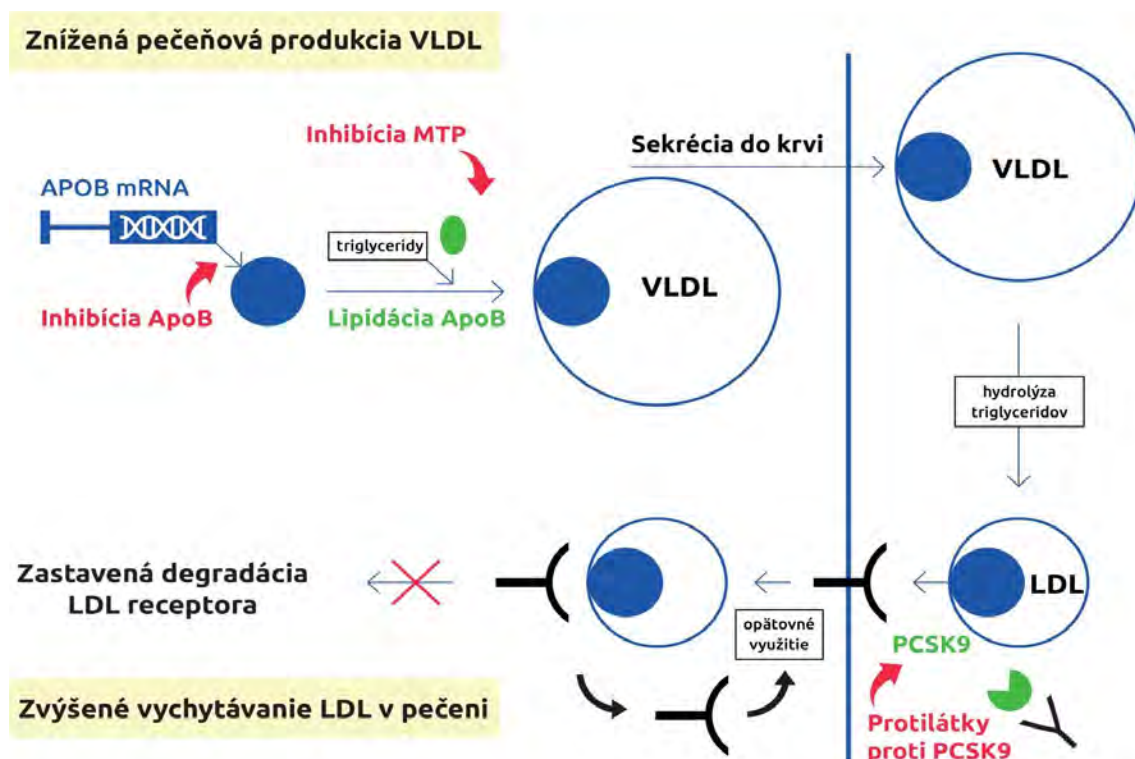
Mipomersen je liek inhibujúci syntézu apolipoproteínu B zásahom do jeho produkcie na úrovni mRNA a tým znižuje

jeho koncentráciu v hepatocytoch a plazme. Má vplyv aj na tvorbu ApoC-III. Je dostupný v liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie v Spojených štátoch (schválený FDA), v Európe zatiaľ nebol agentúrou EMA schválený na použitie.

Lomitapid je perorálne podávaný inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transfer proteínu (MTP), ktorý inhibuje syntézu chylomikrónov a lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou a týmto mechanizmom redukuje plazmatické hladiny LDL cholesterolu.

MTP je intracelulárny, lipidy prenášajúci proteín, nachádzajúci sa v lúmene endoplazmatického retikula, zodpovedný za nadviazanie a prepravu jednotlivých lipidových molekúl medzi membránami (24). Normálna koncentrácia a funkcia MTP je nevyhnutná pre správnu tvorbu a sekréciu molekuly Apo B – obsahujúcu lipoproteíny – v pečeni a čreve (25). Lomitapid viaže a inhibuje MTP, a tým predchádza tvorbe molekúl apo B – obsahujúcich lipoproteíny v hepatocytoch a enterocytoch. Toto vedie k zníženiu tvorby VLDL a chylomikrónov a tým k redukcii LDL cholesterolu v plazme (obrázok 3).

Lomitapid je schválený na liečbu dospelých pacientov s (HoFH). Indikovaný je ako doplnok k diéte s nízkym obsahom tukov a k iným liekom na zníženie hladiny lipidov



Obrázok 3 Porovnanie mechanizmov účinku nových terapeutických látok

Figure 3 Mechanism of action of novel therapeutic drugs comparison

s aferézou lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) alebo bez nej. Vždy, keď je to možné, je u týchto pacientov potrebné získať genetické potvrdenie HoFH. Musia sa vylúčiť iné formy primárnej hyperlipoproteinémie a sekundárne príčiny hypercholesterolémie (napríklad nefrotický syndróm, hypotyreóza) (26).

Lomitapid bol schválený na liečbu pacientov s HoFH na základe klinickej štúdie u dospelých pacientov s HoFH (pri súbežnom podávaní základnej liečby na zníženie hladiny lipidov, vrátane LDL aferézy u niektorých pacientov). U pacientov, ktorým sa do liečby pridal lomitapid, sa dosiahol 40 % pokles plazmatických hladín LDL cholesterolu už počas obdobia prvých 26 týždňov sledovania a tento pokles u liečených pacientov pretrvával až do 78. týždňa sledovania. Liečba lomitapidom bola dobre tolerovaná, nežiaduce účinky liečby boli dobre klinicky zvládnuteľné. K najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom patrili príznaky zo strany gastrointestinálneho traktu, ktorých výskyt a závažnosť sa znižovala pri dodržiavaní diéty s nízkym obsahom tukov. Pozorovalo sa aj prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov a zvýšenie obsahu tuku v pečeni. Toto vyžadovalo zníženie dávky alebo dočasné prerušenie liečby u malého počtu pacientov. Počas liečby je potrebné sledovať aj hladiny vitamínov rozpustných v tukoch a zabezpečiť ich suplementáciu (odporúča sa doplniť vitamín E – 400 IU, 200 mg LA, 210 mg ALA, 110 mg EPA, 80 mg DHA). Štúdia naznačila priaznivý pomer prínosu vs. rizika a vplyv liečby lomitapidom u pacientov s HoFH, ktorí sú ohrození zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárnych ochorení, prípadne smrti v mladom veku (27).

Na základe publikovaných údajov zo štúdií a sledovaní by mohla byť uvedená liečba prelomom v manažmente pacientov s HoFH vo vysokom a veľmi vysokom kardio-cerebrovaskulárnom riziku, mala by viesť k normalizácii parametrov lipidového a lipoproteínového metabolizmu, znížiť riziko ischemickej choroby srdca, aterosklerózy, cievnej mozgovej príhody a hypertenzie (28). Celková zmena životného štýlu, dostatok pohybu a fyzickej aktivity, diéta s nízkym obsahom tukov aj cholesterolu, redukcia hmotnosti a zákaz fajčenia sú ďalšie opatrenia, ktoré pomáhajú pri liečbe homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (29).

Prežívanie pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou

Očakávaná dĺžka života pacientov s HoFH je výrazne skrátená a pacienti často umierajú už v treťom decénií. LDL aferéza a farmakologická liečba predlžujú dĺžku života pacientov. Hoci transplantácia pečene alebo ileálny by-pass môžu významne znížiť hladinu LDL-C, nie sú metódami prvej voľby vzhľadom na závažnosť ich vedľajších účinkov. Na Slovensku tieto metódy v liečbe HoFH neboli použité.

LDL aferéza na Slovensku v súčasnosti nie je k dispozícii, je dostupná v okolitých krajinách (Česká republika, Rakúsko).

Záver

Stanovenie diagnózy HoFH predstavuje pre pacientov a ich rodiny veľkú výzvu. Vzhľadom na to, že sa HoFH vyskytuje extrémne zriedkavo, je povedomie o tomto ochorení medzi širokou verejnosťou veľmi nízke. Cieľom liečby je znížiť riziko vzniku kardio-cerebrovaskulárnych ochorení pomocou rôznych opatrení, ktoré zahŕňajú pravidelné lekárske ošetrovania a prehliadky v špecializovanom centre. Skutočnosť, že HoFH sa niekedy môže diagnostikovať až po prekonaní kardio-cerebrovaskulárnej príhody (napríklad IM, CMP), poukazuje na to, že v zdravotníckych zariadeniach mimo špecializovaných centier nie je dostatočný počet prípadov a skúseností na poskytovanie najlepšieho možného spôsobu liečby HoFH.

Pacienti s HoFH a ich rodiny sa musia naučiť žiť s ochorením, k čomu potrebujú lekársku pomoc, náležité výživové poradenstvo, pomoc pri tvorbe správnej diéty, vhodné a pravidelné cvičenie a vyhýbanie sa rizikám. Potrebná je aj psychologická podpora a v súvislosti s plánovaním rodiny a túžbou mať deti významné miesto zaujíma aj genetické poradenstvo. Pre zabezpečenie kvality života pacientov a ich rodín je nevyhnutný holistický prístup. Vedomosti o ochorení, jeho vplyvoch a následkoch pomáhajú pacientovi akceptovať jeho zdravotný stav, prijať zdravý životný štýl a zvládať nástrahy farmakoterapie. Výmena informácií s ostatnými pacientmi a ich rodinami, napríklad prostredníctvom patientskych organizácií, uľahčuje zvládnutie každodenného života a prekonávanie problémov. Na Slovensku sa zakladá organizácia pre pacientov s FH s názvom SAA. Od roku 1997 na Slovensku funguje MED-PED projekt zameraný na vyhľadávanie rizikových pacientov s FH, zastrešuje aj lipidologické centrá, ktoré sa významnou mierou podieľajú na diagnostike, liečbe a sledovaní týchto pacientov. Aj vďaka spolupráci týchto centier v rámci uvedeného projektu sa podarilo diagnostikovať prvého pacienta s HoFH na Slovensku.

Literatúra

1. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. The metabolic and molecular basis of inherited disease. *Circulation*. 2011;124(20):2202-2207.
2. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321-327.
3. Kostner GM, Lagner P. Chemical and physical properties of lipoproteins. In: *Human Plasma Lipoproteins (Clinical Biochemistry)* (eds. J.C. Fruchart and J. Shepherd). Berlin: Walter deGruyter; 1989:23-54.

4. Oravec S. Hyperlipoproteinémie – úvod do problematiky porúch metabolizmu lipoproteínov. Univerzita Komenského v Bratislave 2012:1-71, ISBN 978-80-223-3290-3.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. Sep. 12, 2013;34:3478-3490.
6. Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-36.
7. Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. *Clin Biochem Rev*. 2004;25(1):49-68.
8. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1-S8.
9. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9-S17.
10. Humphries SE, Whittall RA, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet*. 2006;43:943-949.
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490.
12. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. Feb 28 2014, (doi:10.1093/eurheartj/ehu058).
13. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50(Suppl):S172-S177. doi:10.1194/jlr.R800091-JLR200
14. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial H. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-2157.
15. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolaemia. Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-268.
16. Santos RD. What are we able to achieve today for our patients with homozygous familial hypercholesterolaemia, and what are the unmet needs? *Atherosclerosis* 2014;2(Suppl. 15):19-25.
17. Raal FJ. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolaemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124(20):2202-2207.
18. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3Suppl):S1-S8.
19. Lexicomp Drug information Handbook, 7th Edition, Merck. Zetia (ezetimibe) tablets, Prescribing Information. Data on File, 2012.
20. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. Jul-Aug 2012;6(4):331-339.
21. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-156.
22. Koren JM, Lundquist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia – The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531-2540.
23. Robinson J, Farnier M, Krempf M, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients. First results for ODYSSEY LONG TERM study in 2341 patients. Presented on August 31, 2014 at the 2014 European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, Spain, August 30 – September 3, 2014.
24. Hussain MM, Shi J, Dreizen P. Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. *J Lipid Res*. 2003;44:22-32.
25. Liao W, Hui TY, Young SG, Davis RA. Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apoB secretion without causing retention or stress in the ER. *J Lipid Res*. 2003;44:978-985.
26. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Lomitapide: a guide to its use in adults with homozygous familial hypercholesterolaemia in the EU. *Drugs Ther Perspect*. 2013;29:373-378.
27. Cuchel M. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2013;381:40-46; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
28. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. Nov 15 2011;124(20):2202-2207.
29. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: Overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atherosclerosis* 2014;2(Suppl. 15):26-32.