

# Léčba těžké familiární hypercholesterolemie

Michal Vrablík<sup>1</sup>, Tomáš Freiburger<sup>2</sup>, Vladimír Bláha<sup>3</sup>, Richard Česka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Genetická laboratoř Centra kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

<sup>3</sup> III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

## Souhrn

Familiární hypercholesterolemie (FH) představuje nejčastější vrozenou poruchu metabolismu. Jde o skupinu onemocnění s kodominantním typem dědičnosti charakterizovanou výrazně zvýšenými hladinami LDL-cholesterolu a zvýšením rizika aterosklerotických cévních příhod. Klinický (fenotypový) obraz FH je variabilní v závislosti na genotypu i přidružených rizikových faktorech. Z hlediska vedení léčby se jeví účelné vymezit skupinu FH pacientů s nejtěžším postižením. Léčba takových nemocných musí být vždy komplexní. Z hlediska farmakologické léčby s hlavním cílem snížení výrazně elevovaných hladin LDL-cholesterolu považujeme za základ intenzivní terapii statinem většinou v kombinaci s ezetimibem, případně doplněnou o sekvestrant žlučových kyselin. Ani takové kombinace nevedou u většiny nemocných k dosažení léčebného cíle. Proto se využívají kombinace s dalšími farmakologickými (PCSK9 inhibitory, anti-sense terapie ApoB-100, blokáda MTP) i nefarmakologickými (LDL-aferéza, transplantace jater) postupy.

**Klíčová slova:** ezetimib – LDL-aferéza – lomitapid – mipomersen – PCSK9 inhibitory – statiny – těžká familiární hypercholesterolemie

## Severe familial hypercholesterolemia treatment

### Summary

Familial hypercholesterolemia (FH) represents the most frequent of inborn errors of metabolism. It is a group of disorders with a codominant mode of inheritance characterized by marked elevations of LDL-cholesterol as well as atherosclerotic cardiovascular disease risk. Clinical (phenotypic) picture of FH varies widely depending on genotype and concomitant risk factors. Identification of most seriously affected FH individuals is necessary for proper clinical management. The therapeutic approach must be complex and comprehensive. The corner stone of pharmacotherapy is high-intensity statin therapy usually combined with ezetimibe (possibly complemented with bile acid sequestrant). Even this multi-drug combination do not lead majority of patients to their treatment goals. Thus, combinations with other pharmacological (PCSK9 inhibitors, apoB-100 anti-sense therapy, MTP inhibition) and non-pharmacological (LDL-apheresis, liver transplantation) approaches is being used.

**Key words:** ezetimibe – LDL-apheresis – lomitapide – mipomersen – PCSK9 inhibitors – severe familial hypercholesterolemia – statins

## Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je metabolická porucha tukového metabolismu s autosomálně kodominantním typem dědičnosti, charakterizovaná vysokými koncentracemi LDL-cholesterolu v séru a v průměru 3–13krát zvýšeným rizikem předčasné klinické manifestace ICHS oproti jedincům s nízkými hladinami LDL-cholesterolu [1,2]. Heterozygotní forma (heFH) je podmíněna mutací na 1 alele genu pro LDL receptor (LDLR), apolipoprotein B (ApoB) nebo vzácněji mutací genu pro proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). Homozygotní forma (hoFH) spočívá v defektu na obou alelách těchto genů [3]. Studie z nedávné doby ukázaly, že onemocnění je častější, než se dříve předpokládalo, heFH

nacházíme v běžné populaci s frekvencí 1 : 200–300 osob, homozygotní FH má prevalenci asi 1 : 300 000. Zatímco u heterozygotů FH nacházíme typicky zvýšení hladin LDL-cholesterolu nad 2–3násobek horního limitu populačního rozmezí, u hoFH jsou koncentrace LDL-cholesterolu až 10krát vyšší, což činí pacienty s hoFH nejrizikovější skupinou z hlediska rizika ICHS vůbec [2–5].

### Stratifikace kardiiovaskulárního rizika u pacientů s FH

Ačkoli všichni pacienti s FH mají významně vyšší riziko koronární aterosklerózy i postižení dalších vaskulárních povodí, i mezi těmito nemocnými nacházíme zásadní rozdíly v míře kardiiovaskulárního (KV) rizika. V největ-

ším riziku opakování ischemické kardiovaskulární příhody a úmrtí jsou pacienti s FH, kteří jsou v sekundární prevenci. Léčba statiny u nich sice vede ke značnému až 37% snížení mortality spojené s ICHS, ovšem standardizovaná úmrtnost je ve srovnání s obecnou populací stále asi 4krát vyšší [6]. Pacienti s FH léčení v rámci primární prevence mají z léčby oproti pacientům v sekundární prevenci dvojnásobný přínos, tedy poloviční riziko úmrtí v důsledku ICHS, což jenom podtrhuje význam stanovení diagnózy před manifestací atherotrombotických komplikací. Riziko manifestace ICHS je ovšem velmi heterogenní a může se výrazně lišit i u nositelů stejné kauzální mutace podmiňující FH [7]. Vedle koncentrace LDL-cholesterolu je riziko ovlivněno dalšími rizikovými faktory, včetně těch tradičních. Vyšší riziko cévních komplikací přináší zahájení hypolipidemické léčby po 40. roku věku, mužské pohlaví, kouření, přítomnost diabetes mellitus, hypertenze, pozitivní rodinná anamnéza předčasné manifestace ICHS (do 55 let u mužských příbuzných a do 60 let u příbuzných ženského pohlaví), hodnota BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> a chronické renální onemocnění 3. a vyššího stupně (glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,7 m<sup>2</sup>) [8]. Nezávislým rizikovým faktorem jsou také zvýšené koncentrace lipoproteinu(a), které nacházíme častěji u pacientů s FH než v obecné populaci. Dvě velké studie ukázaly, že pacienti s FH a hladinami Lp(a) > 75 nmol/l (> 0,5 g/l) mají riziko klinické manifestace ICHS zvýšené 5,3krát, zatímco pacienti s hladinami Lp(a) pod touto hranicí „pouze“ 3,2krát ve srovnání s non-FH populací [9].

Nezávislým a významným ukazatelem rizika kardiovaskulárních příhod v obecné populaci je rozsah subklinické aterosklerózy [10,11]. Data z prospektivních studií ukázala, že pokročilá kalcifikace koronárních arterií detekovaná CT vyšetřením (definovaná jako koronární kalciové skóre > 100 Agatston jednotek) identifikuje jedince ve vysokém relativním i absolutním riziku kardiovaskulární příhody a úmrtí [12]. Jiným nezávislým ukazatelem rizika infarktu myokardu a úmrtí je přítomnost > 50% stenózy na jedné koronární tepně nebo přítomnost neobturujících aterosklerotických plátů ve stěně alespoň 2 koronárních tepen stanovená pomocí CT vyšetření [11]. V současné době ovšem neexistují jasná doporučení k detekci subklinické aterosklerózy, ať už v obecné populaci nebo u pacientů s FH v primární prevenci. Pacienti s hoFH a hodnotami LDL-cholesterolu > 10 mmol/l jistě potřebují časté a podrobné monitorování rozsahu aterosklerotického poškození. U ostatních pacientů, kteří trpí těžkou formou FH, může stanovení rozsahu subklinické aterosklerózy pomoci určit ty, u nichž je žádoucí co nejagresivnější hypolipidemická intervence s cílovou hodnotou LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l, přestože se jedná o pacienty v primární prevenci.

S ohledem na výše uvedenou fenotypovou variabilitu se jeví účelné identifikovat v rámci populace pacientů s FH ty, kteří mají nevyšší riziko atherotrombotických komplikací a vyžadují nejintenzivnější intervenci. Tyto snahy jsou zvláště významné v situaci, v níž dostáváme k dispozici nové léčebné možnosti, jejichž po-

užití ale bude limitovat omezená dostupnost (především v důsledku vysoké ceny).

## Definice těžké formy familiární hypercholesterolemie

V nedávné době panel expertů International Atherosclerosis Society navrhl následující kritéria pro definici těžké FH, včetně cílových hodnot LDL-cholesterolu [13]:

- hodnoty LDL-cholesterolu před léčbou > 10 mmol/l, nebo > 8 mmol/l ve spojení s jedním vysoce rizikovým faktorem, nebo > 5 mmol/l ve spojení s alespoň 2 vysoce rizikovými faktory
  - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu < 2,5 mmol/l
- přítomnost pokročilé subklinické aterosklerózy, definované jako koronární kalciové skóre > 100 Agatstonových jednotek nebo > 75. percentilem hodnot specifických pro daný věk a pohlaví, nebo CT vyšetřením určená > 50% stenóza jedné koronární tepny, nebo přítomnost neobturujících aterosklerotických plátů ve stěně alespoň 2 koronárních tepen
  - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu < 1,8 mmol/l
- výskyt klinické manifestace aterosklerózy v osobní anamnéze definovaný jako infarkt myokardu, angina pectoris, koronární revaskularizace, neembolizační ischemická cévní mozková příhoda či tranzitorní ischemická ataka nebo intermitentní klaudikace
  - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu < 1,8 mmol/l

Za vysoce rizikové faktory se považují zahájení hypolipidemické léčby po 40. roce věku, kouření, mužské pohlaví, Lp(a) > 75 nmol/l, HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l, hypertenze, diabetes mellitus, pozitivní rodinná anamnéza předčasné manifestace ICHS (do 55 let u mužů a 60 let u žen), chronická renální insuficience (glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.

## Léčba těžké formy FH

Panel expertů IAS navrhl algoritmus léčby těžké FH, který znázorňuje schéma 1. Pacienti s těžkou FH mají ve většině případů velmi vysoké hodnoty LDL-cholesterolu a cílová léčebná hodnota LDL-cholesterolu by měla být vybrána buď realistická, nebo ideální (viz předchozí odstavec) v závislosti na výchozí koncentraci LDL-cholesterolu, dostupnosti léčby, možných nežádoucích účincích a konečně i ceně léčby potřebné k dosažení dané cílové hodnoty. Léčba může být rozdělena na konvenční (běžně dostupnou v současnosti), terapii s využitím nových možností a léčbu pomocí extra-korporální eliminace LDL-cholesterolu – LDL-aferézu.

## Konvenční léčba

Redukce LDL-cholesterolu by měla být iniciálně zahájena nejvyšší tolerovanou dávkou potentních statinů

(atorvastatinu nebo rosuvastatinu). Terapie statiny snižuje riziko léčených pacientů s FH až o 76 % ve srovnání s neléčenými a riziko infarktu myokardu se přibližuje obecné populaci (OR 1,44) [14]. Většina pacientů s FH (a prakticky všichni s její těžkou formou) nedosáhnou při terapii samotným statinem cílových hodnot LDL-cholesterolu, a proto je nutná kombinace s ezetimibem. Tato kombinace přináší další pokles LDL-cholesterolu až o 39 % [15]. V závislosti na dostupnosti a individuální snášenlivosti lze přidat i sekvestranty žlučových kyselin. Posledně zmíněná léčiva jsou používána omezeně, zejména pro spektrum gastrointestinálních nežádoucích účinků spojených s nedostatečnou dlouhodobou adherencí k této terapii.

## Nové možnosti léčby

### Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9)

U pacientů s těžkou FH rezistentních ke konvenční léčbě, kteří nedosáhli cíle redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 % (nebo ideální cílové hodnoty), je další volbou zařazení inhibitorů PCSK9 do léčebného schématu. S ohledem na jejich vysokou účinnost, uspokojivou toleranci a nižší náklady ve srovnání s dalšími farmakologickými možnostmi se tento krok jeví logický. Léčba PCSK9 inhibitory by měla být zahájena hned po zjištění nedostatečného efektu konvenční léčby. Studie s evolokumabem i alirokumabem potvrdily velký potenciál tohoto typu léčby pro pacienty s těžkou FH, když vedly ke snížení LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l u 61–66 %, resp. u 60–68 % pacientů

s heFH, kteří neměli uspokojivý terapeutický efekt při standardní hypolipidemické léčbě [16,17] (data pro evolokumab ukazuje graf 1). V obou studiích byla léčba dobře tolerována a frekvence a závažnost nežádoucích účinků nebyla vyšší než ve skupině s placebem.

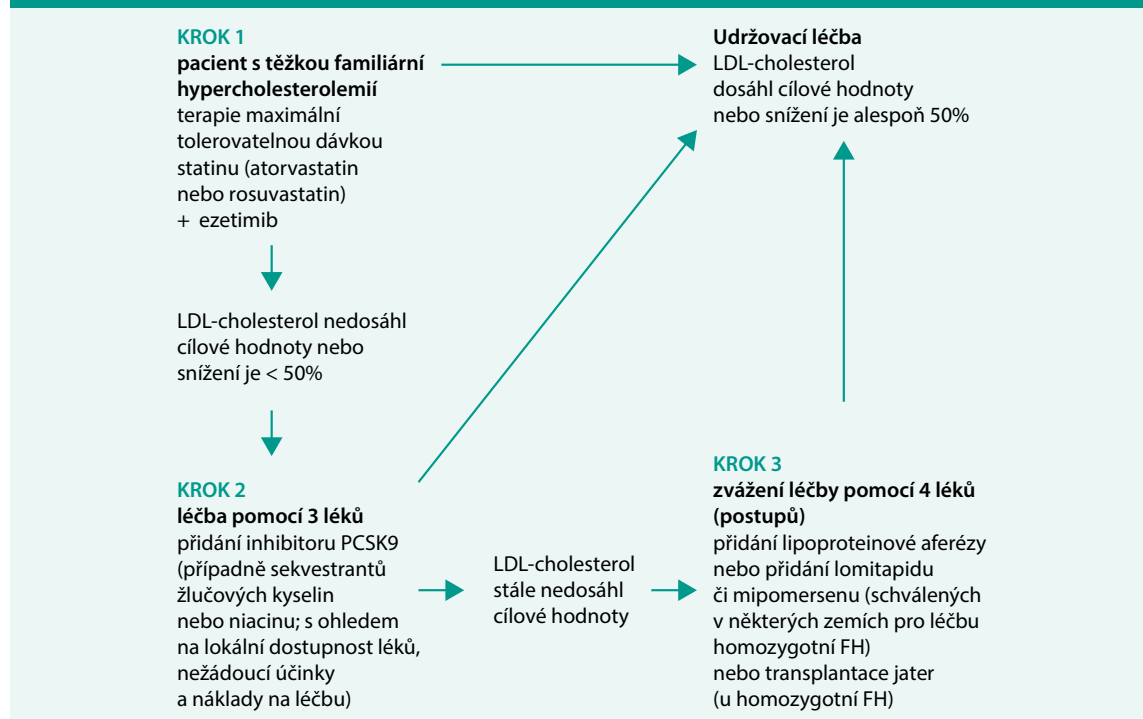
Velmi důležitá data z hlediska léčby pacientů s těžkou formou FH přinesla studie ODYSSEY High FH s alirokumabem, provedená v selektované populaci pacientů s FH, kteří měli přes maximální tolerovanou léčbu (založenou vždy na statinu s přidáním ezetimibu asi u 30 % sledovaných) hodnotu LDL-cholesterolu > 4,9 mmol/l. V této studii sledující nemocné s nejtěžšími fenotypovými projevy nebylo procento pacientů dosahujících cílových hodnot po přidání alirokumabu tak vysoké jako u výše zmíněných studií u „běžných“ pacientů s FH. Studie však jednoznačně ukázala nejméně 10násobně vyšší šanci na dosažení cílových hodnot při této terapii ve srovnání s konvenční léčbou (graf 2) [18].

Efektivita v prevenci rozvoje aterosklerotických komplikací a dlouhodobá bezpečnost inhibitorů PCSK9 je v současné době testována v řadě dalších klinických studií [19]. Přesto už dnes můžeme říci, že pacienti s FH, a zejména pak s její těžkou formou jsou prvními kandidáty této nové léčby.

### Inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP)

Hlavní úloha MTP spočívá ve zprostředkování lipidace apolipoproteinu B a formaci chylomikronů a VLDL částic. Mechanismus účinku nevyžaduje zapojení LDL recep-

**Schéma 1. Léčebný algoritmus pro pacienty s těžkou familiární hypercholesterolemií**



toru (na rozdíl od většiny ostatních terapií) a inhibitory MTP jsou tedy vhodné i pro tzv. receptor-negativní homozygoty FH (pacienty, kteří nemají vůbec žádný detekovatelný protein LDL receptoru). V terapii dyslipidemií byly inhibitory MTP testovány ještě v předstatinové éře, ale právě statiny vytlačily tyto molekuly na okraj zájmu. Bylo to zejména pro spektrum nežádoucích účinků zahrnujících pravidelně se vyskytující dyspepsii, hepatopatii a rozvoj jaterní steatózy či nealkoholického jaterního steatotického onemocnění (NASH). Zatím jediný zástupce této lékové třídy lomitapid se vrací do klinického použití jako možnost ovlivnění lipidogramu a cévního rizika u homozygotů a těžkých heterozygotů familiární hypercholesterolemie. Právě u těchto jinak velmi obtížně léčitelných nemocných klesají při použití lomitapidu koncentrace LDL-cholesterolu o 50 % a koncentrace apolipoproteinu B o 55 % za současné redukce triglyceridemie až o 65 % [20]. Lomitapid je schválen i v Česku pro léčbu homozygotů familiární hypercholesterolemie (nebo heterozygotů s homozygotním fenotypem). Bohužel aktuálně není lomitapid v ČR dostupný.

### Anti-sense terapie

Anti-sense terapie používá princip blokády translace proteinu interferencí s messengerovou RNA (mRNA), na kterou se váže komplementární oligonukleotid zamezující přepisu genetické informace. Nejblíže klinické praxi se přiblížil mipomersen, antisense mRNA oligonukleotid druhé generace, blokující translaci mRNA pro apolipoprotein B-100. Nefunkční mRNA pro apolipoprotein B-100 podléhá rozkladu endoribonukleázou H. Tímto mechanismem mipomersen komplexně ovlivňuje produkci všech lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B-100 (VLDL, IDL i LDL). V klinické praxi to znamená, že se snižuje koncentrace apolipoproteinu B a hladina LDL-cholesterolu o 25–60 % [21]. Tento lék lze použít s obdobným efektem u heterozygotů i homozygotů familiární hypercholesterolemie. Podobně jako u ostatních nových hypolipidemik se přípravek obvykle užívá jako přídatná terapie k maximální tolerovatelné

dávce statinů (s ezetimibem). Zatímco americká léková agentura FDA (Food and Drug Administration) schválila použití mipomersenu u nemocných s homozygotní FH, evropská EMA (European Medicine Agency) si vyžádala další výsledky klinických studií a zatím mipomersen v Evropě k použití neautorizovala.

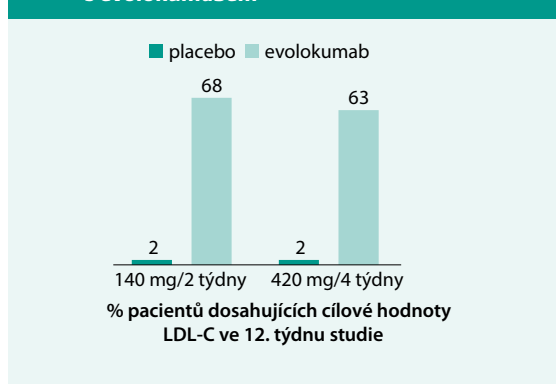
### Lipoproteinová aferéza

Lipoproteinová aferéza je metoda extrakorporální eliminace patologicky zmnožených LDL částic z krevní plazmy. Využití lipoproteinové aferézy pro léčbu pacientů se závažnou hypercholesterolemií se dostalo v posledních letech do širšího povědomí kliniků, zejména lipidologů a kardiologů. K extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu je možné využít v současné době několika systémů, ať už pro jednorázové či opakované použití. Metabolická efektivita lipoproteinové aferézy navíc koreluje se zpomalením progresu či dokonce s regresí koronární aterosklerózy [22,23].

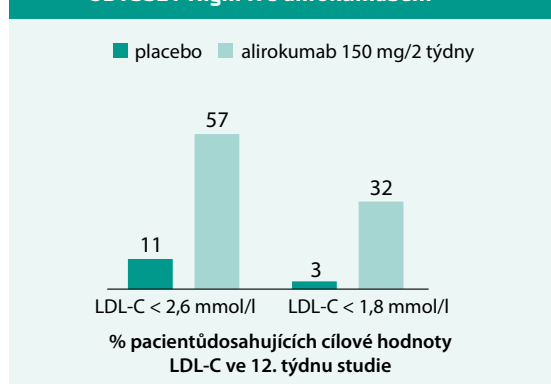
Musíme připustit, že účinnost lipoproteinové aferézy není podpořena daty z randomizovaných velkých mezinárodních, prospektivních, zaslepených a placebem kontrolovaných studií, které by zhodnotily vliv lipoproteinové aferézy na kardiovaskulární riziko u nemocných s familiární hypercholesterolemií. Existuje však jednoznačná shoda, že lipoproteinová aferéza je prokazatelně účinná a indikovaná v těchto situacích [24]:

- **závažná aterogenní dyslipidemie** – potvrzená homozygotní a těžká heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie (fenotypicky homozygotní)
- **progredující aterosklerotické postižení** v oblasti koronárních, karotických a končetinových tepen: opakované klinické příhody a/nebo opakované revaskularizační výkony v těchto povodích a/nebo nerekonstruovatelný nález na těchto tepnách a klinická manifestace ischemie v daných tepenných povodích a současně
  - hladina LDL-cholesterolu opakovaně nad 3,0 mmol/l i přes maximální terapii statiny a kombinační terapii dalšími hypolipidemiky, především ezetimibem, ale i fibráty, nebo

**Graf 1. Dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu (< 1,8 mmol/l) ve studii RUTHEFORD s evolokumabem**



**Graf 2. Dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu (< 2,6 mmol/l a < 1,8 mmol/l) ve studii ODYSSEY HighFH s alirokumabem**



- absolutní intolerance statinů – vyzkoušeny všechny dostupné statiny, nebo
- vysoká hladina Lp(a) nad 50 mg/dl, případně dle nových jednotek nad 120 nmol/l

Jednoznačná výhoda platná pro současné metody lipoproteinové aferézy je, že snižuje v krátké době LDL-cholesterol hluboce pod normu (cílová hodnota je 0,5–1 mmol/l na konci procedury). Obecně se udává jako úspěšné průměrné snížení LDL-cholesterolu o 70–80 % [25]. Tento efekt nelze docílit žádným jiným dosud známým způsobem. Po lipoproteinové aferéze proto vznikne velmi důležitá přibližně jednotýdenní perioda hypocholesterolemie, během níž se redistribuuje LDL-cholesterol z tkání. Původní hladiny LDL-cholesterolu pacienti dosahují asi za 2 týdny (u homozygotů pomaleji, u heterozygotů rychleji – podle poměrně složité „rebound“ dynamiky a procesu odbourávání). Proto je nutno výkony v přesně definovaných intervalech opakovat.

Slibná se jeví kombinace lipoproteinové aferézy s novými léčiv, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolemie mezi jednotlivými aferézami (mipomersen, lomitapid, inhibitory PCSK9). Inhibitory PCSK9 prošly již klinickými zkouškami a molekuly alirokumabu (studie ODYSSEY ESCAPE) i evolokumabu (studie TAUSIG) prokázaly významné snížení potřeby nebo dokonce možnost ukončení lipoproteinové aferézy u takto léčených pacientů [26,27].

### Kombinace v léčbě těžké familiární hypercholesterolemie

Kombinace v léčbě těžké familiární hypercholesterolemie jsou nezbytné v každém případě. V této zvláště závažně postižené skupině nemocných monoterapie nevede prakticky nikdy k dosažení potřebné úrovně LDL-cholesterolemie. Za základní úroveň léčby musíme považovat kombinaci statinu s ezetimibem, která disponuje důkazy nejen o hypolipidemické účinnosti, ale také o příznivém vlivu na kardiovaskulární riziko (byť v tomto případě extrapolujeme výsledky studie IMPROVE-IT získané u pacientů bez diagnózy FH) [28]. O dalších možných kombinacích přidávaných k této terapii máme většinou důkazů ještě méně. Studiemi je ověřena bezpečnost a účinnost kombinace statinu s ezetimibem a PCSK9 inhibitory. Totéž platí o kombinaci těchto tří farmakologických postupů s LDL-aferézou (viz výše).

Můžeme předpokládat, že kombinace statinu s ezetimibem a PCSK9 inhibitory s dalšími z farmakologických možností (lomitapid, mipomersen) prohloubí hypolipidemický účinek, neboť mechanismy účinků těchto postupů se liší. Na druhé straně úvahy o vlivu těchto kombinací na prognózu nemocných nebudeme pravděpodobně ani v budoucnu moci opřít o větší studie – pacienti s těžkou FH reprezentují velmi selektovanou populační skupinu a navíc zmíněné terapie jsou dostupné omezeně. Pacienti s těžkými formami FH však rozhodně potřebují další možnosti snížení KV rizika, které u nich zů-

stává vysoké i při využití všech v současnosti dostupných postupů, a proto individuálně bude nutné volit i neobvyklé a široce netestované kombinace přístupů.

*Podpořeno grantem AZV 15–28277A.*

### Literatura

1. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(22): 2167–2192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000297>>.
2. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 3956–3964. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1563>>. Erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4758–4759.
3. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management – a position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146–2157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>>.
4. 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(45): 3478–3490a. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>>.
5. Lahtinen AM, Havulinna AS, Jula A et al. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis* 2015; 238(11): 64–69. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.015>>.
6. Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29(21): 2625–2633. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn422>>.
7. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 421–429.
8. Besseling J, Kindt I, Hof M et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14 000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014; 233(1): 219–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020>>.
9. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(7): 577–587. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30042-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30042-0)>.
10. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308(8): 788–795. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.9624>>.
11. Cho I, Chang HJ, Hartaigh BO et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Eur Heart J* 2015; 36(8): 501–508. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu358>>.
12. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(15): 1643–1653. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.035>>.
13. Santos RD, Gidding S, Hegele RA et al. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management:

a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(10): 850–861. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30041-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30041-9)>.

14. Verschmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a2423>>.

15. Pisciotta L, Fasano T, Bellocchio A et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis* 2007; 194(2): e116–e122.

16. Raal FJ, Stein EA, Dufour R et al. (RUTHERFORD-2 Investigators). PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 331–340. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61399-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61399-4)>.

17. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 36(43): 2996–3003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv370>>.

18. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(5): 473–483.

19. Santos RD, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia: PCSK9 inhibitors are coming. *Lancet* 2015; 385(9965): 307–310. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61702-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61702-5)>.

20. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 148–156.

21. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006; 114(16): 1729–1735.

22. Jovin IS, Taborski U, Muller-Berghaus G. Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoabsorption columns for low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 2000; 46(3): 298–300.

23. Schamberger BM, Geiss HC, Ritter MM et al. Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000; 41(5): 727–33.

24. Bláha V, Bláha M, Lánská M et al. LDL-aferéza: indikace, kontraindikace, klinický význam a vlastní zkušenosti. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2015; 4(1): 47–51.

25. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl* 2013; 14(1): 67–70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.001>>.

26. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016. pii: ehv388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv388>>.

27. Bruckert E, Blaha V, Stein EA et al. Abstract 17016: Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in patients with Genetic LDL Disorders (TAUSSIG): Efficacy and Safety in Patients with Familial Hypercholesterolemia Receiving Lipid Apheresis. *Circulation* 2014; 130: A17016. Dostupné z WWW: <[http://circ.ahajournals.org/content/130/Suppl\\_2/A17016](http://circ.ahajournals.org/content/130/Suppl_2/A17016)>.

28. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.

**doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**

✉ [vrablikm@seznam.cz](mailto:vrablikm@seznam.cz)

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)**

*Doručeno do redakce 3. 11. 2016*

*Přijato po recenzi 21. 11. 2016*