

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



MUDr. Tereza Altschmiedová

Nové diagnostické a léčebné postupy jako prevence ASKVO
u nemocných s familiární hypercholesterolémií

New diagnostic and therapeutic approaches for the prevention of CVD
in patients with familial hypercholesterolaemia

2023

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína a epidemiologie

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

Školící pracoviště: III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Školitel: prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Disertační práce bude nejméně 5 pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1. Souhrn	3
2. Summary	4
3. Úvod do problematiky.....	5
3.1 Možnosti diagnostiky FH	5
3.2. Možnosti léčby FH	7
3.2.1 Nové terapeutické možnosti.....	7
4. Hypotézy, cíle práce, metody	10
5. Výsledky prezentované ve vybraných publikacích, které jsou podkladem disertační práce 11	
5.1. Familiární hypercholesterolemie. Reálná data 1236 pacientů z jediného lipidového centra. Retrospektivní analýza více než 50 let zkušeností.....	11
5.2. PCSK9 inhibitory v reálné praxi. 314 pacientů a 2 roky zkušeností z Centra preventivní kardiologie.....	12
5.3. Statinová intolerance v klinické praxi	13
5.4. Vliv mezinárodní spolupráce na screening a léčbu familiární hypercholesterolemie: Výsledky projektu ScreenPro FH.....	14
6. Další vlastní výsledky	15
6.1. Statinová intolerance u pacientů s FH – subanalýza 73 pacientů	15
6.2. První zkušenosti s inclisiranem v běžné klinické praxi	16
7. Diskuze.....	17
8. Závěr	22
9. Seznam publikací doktoranda	23
9.1. Publikace s IF, které se zabývají problematikou disertační práce	23
9.2. Publikace bez IF, které se zabývají problematikou disertační práce	24
10. Seznam použité literatury.....	25

1. Souhrn

Aterosklerózou podmíněná kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) jsou v Evropě, navzdory moderní diagnostice a léčbě, stále nejčastější příčinou úmrtí. Přestože akcelérátorů aterosklerotického procesu je více, za kauzální rizikový faktor aterosklerózy je považován LDL-cholesterol. Familiární hypercholesterolemie (FH) je autosomálně dominantně dědičné onemocnění, které vinou sníženého množství či funkce LDL receptorů předurčuje své nositele k vysokým hladinám LDL-cholesterolu již od dětského věku. Určení kauzální mutace není vždy možné a diagnóza je stanovena pomocí různých skórovacích systémů, které kromě laboratorních hodnot LDL-cholesterolu zohledňují i osobní a rodinnou anamnézu a fyzikální nález. Léčba FH je celoživotní a k dosažení cílových hladin LDL-cholesterolu je kromě statinu, který je vždy základem léčby, často nutno volit kombinační terapii (ezetimib, moderní biologická léčba).

Retrospektivní analýzou dat 1236 pacientů s diagnózou FH jsme potvrdili, že rizikovost těchto pacientů se liší v závislosti na přítomnosti dalších rizikových faktorů. V nejvyšším kardiovaskulárním riziku byli jedinci s vyššími hladinami nejen LDL a celkového cholesterolu, ale i triglyceridů a lipoproteinu Lp(a) a s přítomností dalších onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus). Léčbu může komplikovat statinová intolerance. Na souboru 300 nemocných jsme prokázali, že se jedná o diagnózu sice přeceňovanou, která ale také může být významnou překážkou v léčbě. Proto jsou vyvíjeny další účinné látky včetně biologické léčby, které v klinických studiích vykazují vynikající hypolipidemický efekt s příznivým bezpečnostním profilem. Efekt a bezpečnost monoklonálních protilátek, PCSK9 inhibitorů byla námi potvrzena i v reálné klinické praxi na souboru prvních 314 léčených. Nejen dostupnost moderní léčby, ale i bohatá klinická zkušenost a přístup k novějším diagnostickým postupům jsou důvodem, proč by pacienti s diagnózou FH měli být sledováni ve specializovaném centru. Profit z této dispenzarizace ve smyslu dosahování lepších výsledků potvrdila i již zmíněná analýza 1236 nemocných. Mezinárodní projekt ScreenPro dále ukázal, že i mezinárodní spolupráce zemí s rozdílnou úrovní lékařské péče má pozitivní vliv na zlepšení diagnostiky a léčby těchto pacientů.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie, LDL cholesterol, statinová intolerance, PCSK9 inhibitory

2. Summary

Atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) are still the most common cause of death in Europe, despite new diagnostic methods and treatment. Although many accelerators of the atherosclerotic process are known, only LDL-cholesterol is considered to be the causal risk factor for atherosclerosis. Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal dominantly inherited disease whose carriers have had a high level of LDL-cholesterol since childhood due to reduced amount or function of LDL receptors. Determination of the causative mutation is not always possible and the diagnosis is established by using some scoring systems which take into account personal and family history and some typical signs (e.g. tendon xanthomas) in addition to LDL-cholesterol value. The treatment of FH is lifelong and to achieve the LDL-cholesterol target, combination therapy (ezetimibe, modern biologic therapy) in addition to statins, is often necessary. However statins are always the mainstay of the treatment.

By retrospective analysis of data from 1236 patients diagnosed with FH, we confirmed the cardiovascular risk of these patients is different depending on the presence of other risk factors. At the highest cardiovascular risk were individuals with combination of risk factors - high level of LDL cholesterol and total cholesterol, as well as high level of triglycerides and lipoprotein Lp(a) and the presence of other diseases (arterial hypertension, diabetes mellitus). The treatment can be complicated by presence of statin intolerance. In a cohort of 300 patients, we have proven statin intolerance is an overestimated diagnosis, but on the other hand it can be a significant barrier in treatment. Therefore, other active agents, including biological treatment are being developed and have shown an excellent lipid lowering effect with a favourable safety profile in clinical trials. The effect and safety of monoclonal antibodies, PCSK9 inhibitors, were confirmed in assessment of first 314 patients treated with PCSK9 inhibitors in our center. Not only the availability of modern therapy, but also the rich clinical experience and access to newer diagnostic procedures are the reasons why patients diagnosed with FH should be followed up in a specialized center. The benefit of this long term and systematic care, defined by achieving better results was confirmed in the analysis of 1236 patients mentioned above. The international ScreenPro project has also shown that international cooperation between countries with different levels of medical care has a positive impact on improving the diagnosis and treatment of these patients.

Keywords: *familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, statin intolerance, PCSK9 inhibitors*

3. Úvod do problematiky

I přes neustále se zdokonalující diagnostické a terapeutické možnosti zůstávají aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) nejen v České republice hlavní příčinou mortality (Herrington W. et al., 2016, ÚZIS, 2020). Práce z poslední doby naznačují, že hlavním (a jediným) kauzálním rizikovým faktorem aterosklerózy je dyslipidémie, resp. LDL-cholesterol (LDL-C) (Borén J. et al., 2020).

Familiární hypercholesterolemie (FH) je příkladem onemocnění, kdy genetická mutace předurčuje své nositele k vysokým hladinám LDL-C již od dětských let. Jedná se (téměř výhradně) o autosomálně dominantně (AD) děděné onemocnění, které se se svou prevalencí (1:200-250 u heterozygotů) řadí mezi jednu z nejčastějších metabolických vrozených chorob vůbec (Benn M. et al., 2012, Cuchel M. et al., 2014, Gidding SS. et al., 2015, Goldstein JL. et al., 2001) Jedná se o onemocnění poddiagnostikované, zdaleka ne všichni postižení jedinci jsou odhaleni a správně léčeni (Mach F. et al., 2013). FH je způsobena primárně mutacemi ve 3 genech a zahrnuje klasickou FH podmíněnou mutací genu pro LDL receptor (LDL-R), familiární defekt apolipoproteinu B100 (FDB) a nonFH/nonFDB hypercholesterolemii, jejímž podkladem je mutace v genu pro PCSK9 protein (Austin MA. et al., 2004). Všechny mutace mají vliv na funkci LDL-R a FH je proto právem považována převážně za receptorovou nemoc. Klinický důsledkem FH jsou ASKVO, zejména ischemická choroba srdeční (ICHS). Podstatné je, že k jejich manifestaci dojde u neléčených pacientů dříve než u běžné populace (Slack J., 1969, Stone NJ. et al., 1974).

3.1 Možnosti diagnostiky FH

Vzhledem k tomu, že všichni pacienti s diagnózou FH jsou automaticky minimálně ve vysokém riziku rozvoje ASKVO (Mach F. et al., 2020), je u postižených jedinců včasná diagnostika a zahájení hypolipidemické léčby nezbytností. Diagnózu lze stanovit několika způsoby.

Klinická diagnostika je založena na biochemických a klinických nálezech. Izolovaná hypercholesterolemie (zvýšený celkový a LDL cholesterol) s hodnotami nad 95. percentil nebo nález méně frekventních klinických známek jako arcus lipoides corneae (ALC), xantelasma palpebrarum (XP) či šlachových xantomů budí suspekci na FH a takový pacient zasluhuje bližší

dovyšetření (Češka R., 2015). Někdy je vodítkem k diagnóze až předčasná manifestace ASKVO.

Velký význam má vzhledem ke genetické povaze onemocnění i cílené vyhledávání nemocných. Díky typu dědičnosti odhalí vyšetření 4 prvostupňových příbuzných v průměru 2 nové pacienty s touto diagnózou. Na tomto principu kaskádového screeningu funguje i databáze MedPed. O rozšíření do střední, jižní a východní Evropy se postaral projekt ScreenPro FH (Češka R. et al., 2019).

Navzdory výše uvedenému postupu není možné v některých případech diagnózu FH spolehlivě určit a definitivně nám pomůže až určení příčinné mutace. Metody analýzy DNA prošly v posledních desetiletích významným rozvojem, základem zůstává polymerázová řetězová reakce (PCR) s nepoužívanějším přístupem sekvenace celého genu s určením potenciálně všech mutací. Největší novinkou v této oblasti je přechod od klasického Sangerova sekvenování, které je procesem časově velmi náročným, k metodám sekvenování nové generace (NGS) (Hartgers ML. et al., 2015). Tato metoda umožňuje paralelní analýzu všech potenciálně odpovědných genů v jednom čase a diagnostiku tak významně urychluje, pro vyšetřování známých kauzálních genů spojených s FH je toho času tedy nejvhodnější (Hegele RA. et al., 2015). Molekulárně genetický screening začíná u mutací, které se vyskytují v populaci nejčastěji. Nejsnadnější je diagnostika u FDB, neboť za vznik tohoto onemocnění je zodpovědná pouze jedna známá mutace (p.Arg3527Gln) v genu pro apolipoprotein B, analyzovatelná metodou real-time PCR (Austin MA. et al., 2004). Primárním cílem molekulárně genetické diagnostiky je gen pro LDL-R, jehož mutace jsou zodpovědné za 90 % geneticky potvrzených FH. V české populaci se nejčastěji vyskytují varianty c.798T > A v exonu 5 a c.1775G > A v exonu 12 (Tichý L. et al., 2017). S rozrůstajícím se množstvím variant mutací, kterou zapříčinilo zavedení metody NGS do klinické praxe, byla stanovena expertní skupina (včetně zastoupení České republiky) s cílem stanovení společného postupu v hodnocení kauzality variant v LDL-R genu a zabránění rozdílných interpretací stejných variant (Chora JR. et al., 2022).

Stanovení diagnózy není lehké a jednoznačné, genetické testování není vždy k dispozici, a proto existuje celá řada oficiálních skórovacích systémů. Mezi v praxi nepoužívanější patří MedPed kritéria, která dle hladiny LDL-C, předčasné manifestace ASKVO v osobní nebo rodinné anamnéze, přítomnosti specifických klinických příznaků či detekce genové mutace třídí pacienty do 4 skupin pravděpodobnosti diagnózy dle bodového zisku. Kromě přítomnosti

samotné mutace je vysoce bodovaný nález šlachových xantomů či ALC ve věku do 45 let.

3.2. Možnosti léčby FH

Léčba spočívá v ovlivnění koncentrací LDL-C a vychází ze základního předpokladu, že každé jeho snížení o 1 mmol/l vede k redukci kardiovaskulární mortality o 22 % (Baigent C. et al., 2010). Cílová hodnota LDL-C je u FH v případě primární prevence ASKVO <1,8 mmol/l, u pacientů s již manifestovanou aterosklerózou či přítomností jiných rizikových faktorů <1,4 mmol/l (Mach F. et al., 2020).

Nefarmakologická léčba (dieta, nekuřáctví, optimální tělesná hmotnost a pravidelná pohybová aktivita) nemá u FH takový efekt jako u nefamiliárních dyslipidemií, přesto snižuje LDL-C o 5–10 % a odbornými společnostmi je doporučována jako 1. krok ve strategii boje proti ASKVO (Mach F. et al., 2020, Soška V., 2001).

Základem farmakologické léčby zůstávají i přes ohromný rozvoj hypolipidemik inhibitory intracelulárního enzymu hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázy, statiny, jejichž efekt na redukci LDL-C je uváděn mezi 25-60 % (Vrablík M., 2016, Mach F. et al., 2020). Limitací v jejich nasazení může být statinová intolerance, přičemž nejčastějším nežádoucím účinkem je myopatie asociovaná se statiny (SAM). Prevalence SAM se odhaduje mezi 1-29 % (Pella D. et al. 2016, Laufs U. et al., 2017), skutečných kompletních intolerantů je však stejně jako závažných nežádoucích účinků, ze kterých jmenujme rhabdomyolýzu (1:100 000 léčených) či smrt v souvislosti s rhabdomyolýzou (1: milion), velmi málo (Baigent C. et al., 2010).

Vzhledem k vysokým vstupním hladinám LDL-C, které nemocné s FH typicky provázejí, bývá k dosažení cílových koncentrací často zapotřebí kombinovaná léčba. Mechanismu duální inhibice využívá kombinace statinu s ezetimibem, selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu v tenkém střevě, kterou lze dosáhnout aditivní redukce LDL-C oproti monoterapii statinem až o 20 % (Vavlukis M. et al., 2018).

3.2.1 Nové terapeutické možnosti

Velkým pokrokem a nadějí pro pacienty s těžkou dyslipidemií či statinovou intolerancí bylo rozšíření biologické terapie i do oboru lipidologie. Biologická léčba cílí na různé struktury (proteiny nebo jejich messengerové RNA, které se

podílejí na metabolismu lipoproteinů) velmi cíleně, protože je velmi účinná za současné minimalizace nežádoucích účinků. V léčbě dyslipidémie se využívají nejčastěji monoklonální protilátky proti proteinu PCSK9, PCSK9 inhibitory (PCSK9i) (Jia X. et al., 2021, Karásek D., 2021).

Protein PCSK9 byl objeven v roce 2003 a zanedlouho poté byla prokázána jeho vazba na LDL-R. Významné bylo zjištění, že populace s vrozenou ztrátovou mutací (loss-of function) genu pro PCSK9 protein mají nízké hladiny LDL-C, což má za následek významnou redukci kardiovaskulárního rizika. Analogické zjištění zaznamenaly epidemiologické studie zaměřené na jedince s nápadně nízkými hladinami LDL-C. U řady z nich byla výše uvedená ztrátová mutace též objevena (Cohen JC. et al., 2005). Tato zjištění byla podkladem klinických výzkumů.

Hypercholesterolemický efekt PCSK9 proteinu spočívá v tom, že po jeho navázání na LDL-R mění jeho konformaci a znemožní uvolnění LDL částice z receptoru po jejich společné internalizaci do buňky. Celý komplex pak tedy podléhá degradaci v lysozomu. Hypolipidemický efekt PCSK9i pak spočívá v zabránění této degradace a umožnění normálního průběhu recyklace receptoru a jeho opětovného vystavení na plazmatické membráně (Vrablík M., 2016, Jia X. et al., 2021).

První pacient byl protilátkami léčen v roce 2010 a o 5 let později byly poprvé uvedeny do klinické praxe. K dispozici máme 2 účinné látky – evolocumab a alirocumab, obě se podávají formou subkutánních injekcí jedenkrát za 2 až 4 týdny. Obě molekuly byly testovány v řadě klinických studií shrnutých do programu PROFICIO (u evolocumabu) a ODYSSEY (pro alirocumab). První studie hodnotily zejména vliv protilátek na hodnoty plazmatických lipidů. Výsledky byly jednoznačné. PCSK9i účinně snížily LDL-C v průměru o 50-65 % napříč všemi sledovanými skupinami, celkový cholesterol (TC) poklesl o 25-40 %, triglyceridy (Tg) o 8-20 %, HDL-C naopak vzrostl, a to o 5-9 % (Navarese EP. et al., 2015, Squizzato A. et al., 2017). Překvapivý byl vliv na Lp (a), dosud žádným léčivem přesvědčivě neovlivnitelný. Pokles na léčbě PCSK9i dosahoval 20–30 % (Navarese EP. et al., 2015, Ray KK. et al., 2019). Průlomovými byly studie, které na souborech čítajících přes 46 tisíc pacientů s ischemickou chorobou srdeční v anamnéze prokázaly pozitivní vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Úmrtnost z kardiovaskulárních příčin se v případě obou preparátů snížila o 15-20 % vzhledem k placebu, přičemž je nutné poznamenat, že i placebová větev byla tvořena vysoce předlčenou populací (Sabatine MS. et al., 2017, Schwartz GG. et al., 2018).

Od 1.4.2023 byla v České republice uvolněna preskripce dalšího biologického léčiva, inclisiranu. Jedná se o malé interferující RNA (siRNA) specifické pro protein PCSK9, které po svém navázání na specifickou mRNA vedou k její degradaci. Tím je syntéza PCSK9 proteinu zablokována ve stadiu translace, následkem čehož dojde ke snížení koncentrace LDL-C (German CA. et al., 2020, Macchi C. et al., 2019). Jeho výhodou oproti monoklonálním protilátkám je, že subkutánní aplikace probíhají v intervalech 6 měsíců, a to výhradně ve zdravotnickém zařízení, čímž bude vyloučena noncompliance pacientů. Účinnost této léčby u pacientů s heterozygotní formou FH byla ověřena ve studii ORION-9 (resp. ORION-10 u pacientů s ASKVO). Po 4 dávkách inclisiranu došlo k redukci LDL-C o 39,7 % (resp. 49,9 %) (Raal FJ. et al., 2020, Ray KK. et al., 2020).

Lze očekávat, že řady hypolipidemik používaných v běžné klinické praxi během roku 2023 posílí nová účinná látka, kyselina bempedová. Ta inhibicí ATP-citrát lyázy, což je enzym katalyzující jeden krok v biosyntéze cholesterolu, blokuje tuto syntézu na vyšší úrovni než statiny. Kyselina bempedová je proléčivem a ke své funkci musí být nejprve konvertována enzymem ACSVL1, který se vyskytuje pouze v hepatocytu, což zajišťuje tomuto slibnému léčivu orgánově specifický účinek. Díky tomu nedochází k ovlivnění syntézy cholesterolu v jiných tkáních, například ve svalových buňkách jako je tomu u statinů, kde je tento proces podkladem svalových nežádoucích účinků (Cicero AF. et al., 2021, Jadhav SB. et al., 2022). Kyselina bempedová byla testována v programu CLEAR, kde bylo prokázáno snížení LDL-C o 24,5 % napříč skupinami (Banach M. et al., 2020). Podává se perorálně formou tablet po 180 mg v jedné denní dávce.

4. Hypotézy, cíle práce, metody

HYPOTÉZY

- FH přináší zvýšené riziko ASKVO.
- Ne všichni pacienti s FH ASKVO předčasně vyvinou.
- Různé rizikové faktory přinášejí v kombinaci s FH různá rizika.
- Rizikovost pacienta s FH je závislá na přítomnosti dalších RF.
- Statinová intolerance v klinické praxi jistě existuje, je však přeceňována.

CÍLE PRÁCE

- Identifikace nejrizikovějších nemocných s FH.
- Zlepšení komplexního profilu kardiovaskulárního rizika zpřesněním diagnózy a jeho odhadem.
- Ověření možnosti ovlivnění kardiovaskulárního rizika nejmodernější biologickou léčbou hypercholesterolemie, včetně ověření její účinnosti v reálné praxi.
- Reálné posouzení významu statinové intolerance u nemocných s FH i dalších dyslipidemií.

METODY

- Standardní klinická práce s pacienty v Centru preventivní kardiologie. Rozbor anamnestických dat, posouzení klinického vyšetření a analýza výsledků pomocných vyšetření (laboratoř, ultrazvukové vyšetření karotid, další zobrazovací metody, výsledky genetických vyšetření).
- Vyhledávání rizikových nemocných formou kaskádového screeningu.
- Analýza výsledků různých skupin pacientů podle přítomnosti RF.
- Statistické zpracování výsledků bylo provedeno v software STATISTICA 13 ve spolupráci s MATSTAT s.r.o.

5. Výsledky prezentované ve vybraných publikacích, které jsou podkladem disertační práce

Na tomto místě uvádím jen stručné souhrny k jednotlivým pracím, kompletní znění je k dispozici v přílohách disertační práce.

5.1. Familiární hypercholesterolemie. Reálná data 1236 pacientů z jediného lipidového centra. Retrospektivní analýza více než 50 let zkušeností.

- Příloha I + II

Cílem práce bylo popsat klinické, genetické a biochemické nálezy u velkého souboru pacientů s diagnózou FH na počátku a v průběhu sledování v jediném lipidovém centru a posoudit vliv jednotlivých rizikových faktorů na rozvoj ASKVO. Současně jsme chtěli potvrdit, že pacienti profitují z vedení léčby na specializovaném pracovišti.

Soubor tvořilo 1236 pacientů s FH (395 mužů a 841 žen, průměrného věku $44,8 \pm 16,7$ let). Diagnóza byla stanovena dle DLCN kritérií. Z 1236 pacientů bylo 1008 z nich geneticky analyzováno - 854 je suspektních z receptorové, klasické FH a 154 má FDB potvrzenou. RF byly hodnoceny klinicky.

Všechny lipidové parametry s výjimkou Lp (a) v čase signifikantně poklesly (LDL-C o 50 %, TC o 39 %). Ve srovnání s běžnou populací nebyl v souboru zaznamenán vyšší výskyt diabetu a arteriální hypertenze, tito pacienti ale měli rizikovější lipidový profil než pacienti bez těchto diagnóz. Pacienti s ASKVO měli vstupně vyšší hladiny LDL-C, TC, Tg i Lp (a) než pacienti bez této diagnózy, na konci sledování se tento poměr obrátil. Nejvyšší statistické významnosti dosáhly rozdíly ve vstupních koncentracích Lp (a) a překvapivě Tg. Příznivější lipidový profil v průběhu sledování měla i skupina pacientů, která byla léčena již před zahájením dispenzarizace na našem pracovišti. Vyšších vstupních hladin dosáhla podskupina s receptorově podmíněnou FH, v průběhu sledování ale dosáhla větší redukce v koncentraci LDL-C oproti skupině FDB.

5.2. PCSK9 inhibitory v reálné praxi. 314 pacientů a 2 roky zkušeností z Centra preventivní kardiologie.

- Příloha III

Cílem práce bylo posoudit efekt a toleranci monoklonálních protilátek na lipoproteinový metabolismus v běžné klinické praxi v jediném lipidovém centru a výsledky porovnat s výsledky velkých studií. Dále jsme chtěli posoudit eventuální rozdíly v účinnosti léčby napříč jednotlivými sledovanými skupinami a mezi oběma dostupnými účinnými látkami. Zajímalo nás, existuje-li vztah mezi vyšší vstupní hladinou LDL-C a vyšší jejího poklesu na léčbě.

Do souboru bylo zařazeno 314 pacientů, 138 mužů a 176 žen průměrného věku 63 (rozmezí 24-89) let. Zařazování byli pacienti s FH v primární i sekundární prevenci ASKVO a pacienti v sekundární prevenci bez diagnózy FH. Biochemická vyšetření a klinická kontrola byly prováděny před zahájením léčby a dále ve 12., 24. týdnu, po 1 roce a po 2 letech léčby.

Všechny parametry kromě HDL-C na léčbě signifikantně poklesly. Průměrná hladina LDL-C se snížila o 62 % oproti výchozí hodnotě, TC o 44 %, Tg o 30 % a Lp (a) o 25 %, hodnoty HDL-C zůstaly téměř nezměněny. Větší redukce dosáhly skupiny FH a sekundární prevence. Pacienti léčení statinem dosáhli na biologické léčbě větší redukce LDL-C než pacienti s kompletní statinovou intolerancí. Byla prokázána středně silná nepřímá závislost absolutní změny hladiny LDL-C na vyšší hladiny před zahájením léčby; čím byla tato počáteční hodnota vyšší, tím více se v absolutních hodnotách zmenšila. Po roce léčby dosáhlo cílových hladin LDL-C 66 % pacientů v sekundární prevenci ASKVO a 36 % v prevenci primární. Po 2 letech terapie dosahoval pokles u skupiny alirocumab 65 % a u skupiny evolocumab 61 %. Během dvouletého sledování byla léčba přerušena u 36 pacientů. Nežádoucí účinky referovalo 28 pacientů (9 % souboru), z nichž 15 léčbu ukončilo.

5.3. Statinová intolerance v klinické praxi

- Příloha IV

Základem léčby FH jsou statiny. Počet uživatelů celosvětově stoupá a s tím stoupá i počet hlášených nežádoucích účinků, které mohou vést k vysazení léčby a zařazení pacienta do kategorie statinových intolerantů (Weintraub WS. 2017). Nežádádka se ovšem stává, že intolerance jednoho statinu je chybně interpretována jako intolerance celé lékové skupiny a vysoce rizikový pacient pak zůstává neopodstatněně neléčen.

Cílem práce bylo stanovit, kolik pacientů referovaných do CPK s diagnózou statinové intolerance jsou skutečnými kompletními intoleranty. Dalším cílem bylo stanovit míru dosažení cílových hodnot LDL-C navzdory anamnéze statinové intolerance.

Analyzováno bylo 300 pacientů, kteří byli do CPK odesláni s diagnózou statinové intolerance s žádostí o nastavení terapie. V souboru bylo 190 žen a 110 mužů průměrného věku 65 let. 75 pacientů bylo v sekundární prevenci ASKVO, zbylá většina čítající 75 % souboru byli pacienti dosud bez manifestace ASKVO. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby statiny, byly svalové potíže.

Z celkového souboru čítajícího 300 pacientů se statin podařilo nasadit u 222 (74 %) z nich, přičemž ve 21 % případů bylo dosaženo cílových hladin LDL-C. Nejlépe tolerovaným byl rosuvastatin. 78 pacientů (26 %) zůstalo bez léčby.

5.4. Vliv mezinárodní spolupráce na screening a léčbu familiární hypercholesterolemie: Výsledky projektu ScreenPro FH

- Příloha V

I přesto, že se dostupný trh farmakologických preparátů určených k léčbě FH neustále rozrůstá, zůstává velké procento pacientů, kteří léčení nejsou. Jedním z důvodů je fakt, že unikají diagnostickému procesu a o své nemoci neví.

Cílem projektu ScreenPro bylo vytvořením koordinované mezinárodní sítě lipidových center zlepšit diagnostiku a léčbu FH v regionech střední, východní a jižní Evropy a jejím prostřednictvím zlepšit lipidový profil a kardiovaskulární prognózu pacientů s FH v zemích, kde dosud toto onemocnění nestálo v centru pozornosti. Cílem práce pak bylo efekt zařazení zemí do projektu posoudit.

Do projektu bylo zařazeno 22 států střední, východní a jižní Evropy, přičemž každá země hlásila předem stanovené parametry – počet diagnostikovaných pacientů a průměrné hladiny jednotlivých položek lipidogramu před vstupem do projektu a po zahájení sledování. V zemích zařazených do projektu ScreenPro žije 500 milionů obyvatel, mezi kterými lze při předpokládané prevalenci očekávat 1-2 miliony potenciálních pacientů s FH. V době zpracování práce byla k dispozici data pouze 10 zemí s celkovým počtem 9065 pacientů, z nichž kompletní výsledky byly známy u 5585 z nich.

S výjimkou Ukrajiny došlo ve všech státech ke statisticky významnému poklesu ve sledovaných parametrech v průběhu projektu oproti hodnotám před jeho zahájením. V průměru poklesl LDL-C o 42 %, TC o 32 % a o 16 % poklesly i triglyceridy, naopak hladina HDL-C ovlivněna nebyla. Významně vzrostl počet pacientů v databázích. Zatímco v roce 2014 čítal 7500 jedinců, v roce 2018 jich bylo již 25 347. Rozrostl se i počet lipidových center ze 70 na 252.

6. Další vlastní výsledky

6.1. Statinová intolerance u pacientů s FH – subanalýza 73 pacientů

Práce vychází z pilotního projektu analýzy 300 pacientů referovaných do Centra preventivní kardiologie s anamnézou statinové intolerance, který byl detailně rozebrán v kapitole 5.3.

Z původních 300 pacientů byli vybráni pouze ti s diagnózou FH. Soubor tvořilo 73 osob (24 mužů, 49 žen) průměrného věku 58,7 let. 73 z nich (67 %) bylo dispenzarizováno v rámci primární prevence ASKVO, 49 pacientů (33 %) bylo již pro manifestaci komplikací aterosklerotického procesu v sekundární prevenci ASKVO. Důvody intolerance byly nejčastěji svalové bolesti či svalová slabost.

Ze 73 neléčených pacientů se podařilo hypolipidemika nasadit 66 z nich (90 %), přičemž v 81 % se jednalo o statin. Pouze 14 pacientů bylo klasifikováno jako kompletní statinový intolerant, zcela bez léčby jsme pak byli nuceni ponechat 7 pacientů. Nejlépe tolerovaným statinem byl rosuvastatin.

Potvrdili jsme, že velmi efektivní na snížení hladin LDL-C mohou být i statiny podávané v alternativním dávkovacím režimu. Zajímavostí bylo, že 9 „intolerantů“ tolerovalo denní dávku 20 mg atorvastatinu a vyšší, 30 pacientů tolerovalo ekvipotentní dávku 10 mg rosuvastatinu a vyšší, z toho 5 pacientů dokonce dávku nejvyšší, 40 mg. U přibližně třetiny pacientů se podařilo nasadit ezetimib, který 25 pacientů užívá v kombinaci se statinem, 4 pacienti v monoterapii. Na zavedené léčbě docílilo 53 % souboru redukci LDL-C o 50 %, 29 % pacientů dokonce dosáhlo cílové hladiny LDL-C dle své kategorie KV rizika.

6.2. První zkušenosti s inclisiranem v běžné klinické praxi

Prvním 16 pacientům (7 žen, 9 mužů průměrného věku 60 ± 17 let) v CPK byl inclisiran (díky vzorkům poskytnutým farmaceutickou firmou) podáván od ledna roku 2022. 50 % pacientů mělo diagnózu FH, 31 % bylo indikováno z důvodu sekundární prevence ASKVO a 19 % ($n = 3$) bylo ve vysokém či velmi vysokém KV riziku z jiných příčin. Vysoce intenzivní statinovou terapii užívali 3 z 16 pacientů, statin v nižší dávce 3 pacienti, v kombinaci s ezetimibem byl statin podáván ve 4 případech a 10 jedinců bylo kompletními statinovými intoleranty. Inclisiran v dávce 284 mg byl podán subkutánně sestrou přímo ve zdravotnickém zařízení. 3 měsíce po 1. injekci byla podána posilovací dávka, tzv. „booster“. Dále už aplikace probíhaly v 6měsíčních intervalech. 4. dávku obdržel 1 pacient, 5. dávku zatím žádný.

LDL-C poklesl v 9. měsíci léčby celkem o 37 %, TC o 27 %. Poklesly i Tg a to o 43 % oproti vstupní hodnotě. Hladina HDL-C naopak mírně vzrostla. Výsledky umožňující posouzení efektu na Lp (a) byly k dispozici pouze u 3 pacientů, kde došlo k 22% redukci oproti hodnotám před léčbou. Z nežádoucích účinků byla 1krát hlášena reakce v místě vpichu a zhoršení projevů atopického ekzému. Ve 2 případech byla léčba pro nulový efekt ukončena.

První výsledky se jeví jako velice slibné, a i vzhledem k velmi nízkému počtu pacientů v souboru se účinnost léčby na hodnoty parametrů lipidového metabolismu blíží výsledkům programu ORION a co je nejzásadnější, v čase narůstá. Vypozorovali jsme i rozdíly v účinnosti léčby mezi jednotlivými skupinami pacientů. Nulový efekt zaznamenali 2 jedinci, u kterých byla vysazena léčba PCSK9i identicky pro nízký efekt. Stejně jako v případě PCSK9i došlo k uplatnění statinového paradoxu, kdy významnější redukce dosáhli pacienti statinem léčení oproti těm s kompletní intolerancí.

7. Diskuze

Je již nepopiratelným faktem, že FH přináší svému nositeli cestou vrozeně zvýšeného LDL-C riziko předčasné manifestace ASKVO.

Při analýze souboru 1236 pacientů s FH jsme se pokusili detekovat statisticky významné rozdíly mezi pacienty, kteří již ASKVO prodělali (ASKVO+) a těmi, kteří jsou stále v primární prevenci (ASKVO-). U skupiny ASKVO+ jsme předpokládali vyšší vstupní hladiny TC a LDL-C, což se potvrdilo. Možná překvapující ale bylo, že jejich lipidový profil byl rizikovější komplexně a vedle nižších koncentrací HDL-C dosáhly nejvyšší statistické významnosti vyšší vstupní hodnoty Tg a lipoproteinu Lp (a). Lp (a) je další, na ostatních parametrech lipidového metabolismu nezávislý RF ASKVO a jeho hladina je dána geneticky (Kronenberg F., 2016). Hypertriglyceridémie do obrazu FH typicky nepatří a lze tedy předpokládat, že vyšší vstupní hladiny u ASKVO+ pacientů našeho souboru jsou spolu s nižšími koncentracemi HDL-C obrazem odklonu od doporučovaných nefarmakologických opatření, který ve svém důsledku kardiovaskulární riziko již vysoce rizikových jedinců dále zvyšuje. Bylo řečeno, že v celém souboru nebyl vyšší výskyt diabetu a arteriální hypertenze, než je prevalence v běžné populaci. Tito jedinci, spolu s těmi s nikotinismem v anamnéze, ale vykazovali ve srovnání s pacienty bez těchto diagnóz větší výskyt manifestace ASKVO. Tato fakta potvrdila význam reziduálního KV rizika, který nemocným zůstává i po dosažení cílové hodnoty LDL-C a klade důraz na kompenzaci či eliminaci všech známých RF aterosklerotického procesu (Hoogeveen, RC, Ballantyne CM., 2021).

Primárním léčebným cílem je LDL-C, nejen dosažení cílové hladiny dle kategorie konkrétního KV rizika, ale zároveň i jeho redukce o minimálně 50 % oproti hodnotě před léčbou. Lékem 1. volby jsou statiny (Mach F. et al., 2020). Ačkoli jsou to léky účinné a bezpečné a uživatelům přinášejí benefit v redukcí kardiovaskulární morbidity a mortality, v klinické praxi může být jejich užívání limitováno intolerancí, ať již skutečnou nebo zdánlivou.

Retrospektivní analýza 300 pacientů z našeho pracoviště, kteří byli referováni z důvodu statinové intolerance, nám potvrdila, že s touto diagnózou je zapotřebí nakládat velmi uvážlivě. Intolerance 1 preparátu ve většině případů neznamenalala intoleranci celé lékové skupiny, a dokonce ani intoleranci konkrétní statinové třídy. Trpělivým přístupem, změnou druhu statinu, titrací dávky či využitím alternativních dávkovacích schémat a využitím kombinované terapie se u většiny pacientů podařilo hypolipidemika do medikace nasadit a diagnóza kompletní statinové intolerance zůstala pouze 26 % celého souboru.

Analogické závěry přinesla subanalýza 73 pacientů s FH. Naše výsledky byly jistě ovlivněny tím, že náš soubor nereprezentoval náhodný vzorek hypolipidemiky léčené populace, ale že všech 300 pacientů již zmínku o statinové intoleranci v anamnéze mělo. Proto lze předpokládat, že u náhodné populace by procento kompletních intolerantů, respektive výskytu nežádoucích účinků bylo ještě nižší. Cíl potvrdit, že intolerance je v praxi pojem značně nadhodnocený, měla i recentně publikovaná metaanalýza 23 studií (19 placebem kontrolovaných) s více než 150 000 účastníky. Nežádoucí účinky v podobě myopatií referovalo 27,1 % statinem léčených pacientů, ve skupině osob užívajících placebo jich bylo 26,9 % (Reith C. et al., 2022).

Mezi jednotlivými druhy statinů rozdíl v toleranci v citované metaanalýze nebyl. V našem souboru byl naopak nejlépe tolerovaným statinem rosuvastatin, který se podařilo nasadit u 124 pacientů. 42 % z tohoto počtu ho však užívalo v dávce nižší než 10 mg denně nebo jen několikrát týdně. I takové dávkovací schéma má však své opodstatnění podložené klinickými studiemi. Dle Corniera (2015) mohou být i nízké dávky reprezentované 5-10 mg rosuvastatinu nebo 10 mg atorvastatinu velmi efektivní a spojené s redukcí LDL-C o 2-40 %. Velmi zajímavé výsledky potvrzující benefit i nízkých dávek přinesla recentní studie čínských autorů, kteří zkoumali vliv časného nasazení statinu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu po akutní koronární příhodě. Není snad až tak překvapivé, že čím časněji byl statin nasazen, tím více snížil riziko nemocničního úmrtí či opakování kardiovaskulární příhody, zajímavé ale bylo, že tento efekt byl zcela nezávislý na dávce statinu a hladině LDL-C (Song X. et al., 2022).

V našem původním souboru bylo navzdory anamnéze statinové intolerance dosaženo cílových hodnot LDL-C u 21 % z 300 pacientů, v podskupině pacientů s FH dokonce u 29 % ze 70. Lze vyslovit předpoklad, že toto procento by dnes u analyzovaných pacientů bylo minimálně ze 2 důvodů ještě vyšší. Zaprvé nové cílové hodnoty LDL-C z roku 2019 vstoupily v platnost nedlouho poté, co byla analýza započata, a ne všichni lékaři na ně stihli v krátkém čase reagovat, zadruhé došlo k rychlému rozšíření nové léčby, PCSK9i, jejímž kandidáty se později pacienti z našeho souboru stali.

Velkou změnou a nadějí pro rizikové a komplikované pacienty, kterým dostupná perorálně užívaná medikace nestačila k dosažení požadovaných výsledků nebo ji z důvodu intolerance nemohli užívat, byl příchod PCSK9 inhibitorů, které na český trh pronikly v létě roku 2018. První klinické studie sledující efekt alirocumabu a evolocumabu na hlavní cíl léčby dyslipidemií, LDL-C, prokázaly jeho redukcí o 56–62 % (Navarese EP. et al., 2015), ale velmi

cenná jsou však i data z reálné klinické praxe, kde se preskripce léčby neřídí doporučenými postupy pro léčbu dyslipidemií, ale úhradovými podmínkami ze strany plátců zdravotní péče. PCSK9i mohou být v současné době v České republice předepisovány pacientům v sekundární prevenci ASKVO nebo pacientům s FH v prevenci primární i sekundární, pokud je jejich LDL-C navzdory maximální tolerované léčbě $\geq 2,5$ mmol/l (sekundární prevence) nebo $\geq 3,1$ mmol/l (FH v primární prevenci). Tyto indikační hladiny LDL-C vstoupily v platnost 1.10.2020 u alirocumabu (resp. 1.2.2021 u evolocumabu), což vzhledem k době nábory pacientů do našeho souboru prvních 314 nemocných PCSK9i léčených zohledněno nebylo a pracovali jsme s hladinami původními, a to ≥ 3 mmol/l (sekundární prevence) a ≥ 4 mmol/l (FH v primární prevenci).

Spektrum našich pacientů bylo, jak již z původních indikačních koncentrací LDL-C vyplývá, jistě ovlivněno faktem, že CPK je specializovaným pracovištěm s vysokým výskytem komplikovaných pacientů jako jsou statinová intolerantní či pacienti s různou mírou rezistence k léčbě s vyčerpanými terapeutickými možnostmi. I přesto dosáhli na léčbě PCSK9i výsledků srovnatelných s velkými kontrolovanými intervenčními studii. Pokles LDL-C byl stejně jako v citovaných studiích přesvědčivý a v čase konzistentní a jakkoli byl pozorovatelný ve všech sledovaných skupinách, mezi některými se míra redukce LDL-C statisticky významně lišila. Lepšího efektu dosáhly PCSK9i obecně u rizikovějších pacientů – v sekundární prevenci oproti těm v prevenci primární a u osob s FH oproti pacientům bez této diagnózy. Jedním z možných vysvětlení může být, že u nejrizikovějších je snaha nasadit, byť minimální dávku statinu i u nemocných se statinovou intolerancí přece jen větší, čímž dojde k uplatnění statinového paradoxu. V souladu s touto hypotézou je fakt, že skupina statinem léčená dosáhla na léčbě protilátkami větší redukce LDL-C než skupina tvořená kompletními statinovými intoleranty. Zmiňovaný statinový paradox je jevem, kdy léčba statiny zvyšuje koncentraci PCSK9 proteinů v plazmě a současně PCSK9 inhibice naopak zesiluje hypolipidemický účinek statinů (Bláha V., 2014). Navzdory výše uvedenému nám naše analýza potvrdila, že PCSK9i jsou efektivní možností, jak léčit pacienty s kompletní statinovou intolerancí a že jedinci, kterým medicína ještě před několika málo lety neměla co nabídnout, poklesli díky PCSK9i v koncentracích LDL-C po 2 letech užívání o 59 %. Vzhledem k tomu, že kompletních intolerantů bylo v našem souboru čítajícím 314 pacientů 53 %, nejedná se o výsledek zanedbatelný. Cílových hodnot LDL-C dosáhlo po 1 roce léčby 36 % pacientů v primární prevenci a 66 % pacientů v prevenci sekundární.

Výsledky nejsou tak impresivní jako v práci autorů Raal et al., kde pro sekundární prevenci byly sice podobné (45–65 %), u pacientů s FH v primární prevenci však cíle přidáním PCSK9i ke standardní terapii dosáhlo přibližně 80 % z nich (Raal F. et al., 2012). Nutno ale podotknout, že Raalova práce vycházela z rozdílně definovaných doporučených cílových hodnot, kdy pro vysoké KV riziko byly požadovány hladiny LDL-C 2,6 mmol/l a méně. Velmi pozitivně hodnotíme i potvrzení efektu protilátek na hladinu Lp (a), který se do té doby jinými hypolipidemiky ovlivňovat nedařil. Tento fakt je spolu s významným poklesem hladiny Tg na biologické léčbě nadějným příslibem další redukce KV morbidity a mortality i v klinické praxi, neboť v analyzované skupině 1236 pacientů s FH to byly zejména tyto 2 parametry, ve kterých se vedle vstupně vyšších hladin TC a LDL-C odlišovala nejrizikovější skupina s již přítomnou manifestací ASKVO.

Od dubna 2023 mají lékaři možnost předepisovat nové léčivo, inclisiran. Výsledky prvních pacientů, pro které se podařilo léčbu získat, naznačují, že bude efektivní, jak slibují intervenční studie. Jeho velkou výhodou je díky půlročním aplikacím ve zdravotnických zařízeních zajištění 100% adherence k léčbě, kdy při nedostatečném efektu bude moci být neužívání medikace ze seznamu příčin vyloučeno. Objevují se již první pacienti, původně suspektní z nedostatečné adherence k léčbě PCSK9i, kteří kýženého poklesu LDL-C nedosáhli ani po podání inclisiranu. Příčiny a společné znaky těchto jedinců budou dále předmětem klinických a vědeckých analýz.

Mezinárodní projekt ScreenPro FH ukázal, že i když zúčastněné země mají různou úroveň medicíny a znalostí v oboru preventivní kardiologie vůbec, má smysl vytvářet mezinárodní síť lipidologických center, která budou navzájem spolupracovat a předávat si své zkušenosti, což povede ke zvýšení počtu diagnostikovaných a správně léčených pacientů s FH.

Naše pozorování nám také potvrdila, že dispenzarizace nejrizikovějších pacientů s dyslipidemií, tedy těch s FH a/nebo v sekundární prevenci ASKVO ve specializovaném centru má smysl a takoví pacienti dosahují lepších výsledků. Již bylo zmíněno, že v retrospektivní analýze 1236 nemocných s FH měli pacienti s již manifestovaným ASKVO vstupně nepříznivější hodnoty lipidového spektra než ti, u kterých se aterosklerotická komplikace dosud nemanifestovala. Situace se však obrátila v průběhu dispenzarizace, kdy pacienti ASKVO+ dosahovali statisticky významně nižších hladin LDL-C, TC i apolipoproteinu B než pacienti ASKVO-. Možným důvodem je patrně intenzivnější snaha o dosažení cílových hodnot jak ze strany lékařů, tak samotných pacientů. Nižší cílové hladiny LDL-C, které pro tyto nejrizikovější

pacienty platí, jistě motivují k frekventnějšímu využívání intenzivních dávek statinů i kombinované terapie. Ve specializovaném centru jsou pro lékaře moderní léčebné metody jako například biologická léčba dostupnější, čímž odpadá nutnost odesílání pacienta na vyšší pracoviště, které může celý proces oddálit, v horším případě i zastavit.

Při pohledu na různé léčené skupiny 1236 pacientů s FH nebylo překvapením, že nejlepší kompenzace lipidogramu v průběhu sledování dosáhla skupina, které léčba byla zahájena až v průběhu dispenzarizace. Nicméně fakt, že o 50 % v případě LDL-C a o 38 % pro TC poklesla během sledování i skupina, která při zahájení sledování v CPK již léčbu užívala, také potvrzuje hypotézu významnosti dispenzarizace ve specializovaném centru, kde lékaři léčí v souladu s aktuálními doporučenými postupy, mají k dispozici nejmodernější léky a mají i více času pacientovi problematiku vysvětlit. Pouze dostatečně poučený a informovaný pacient, který rozumí souvislosti mezi zvýšenou hladinou LDL-C a rozvojem ASKVO, chápe důvody nutnosti celoživotního užívání medikace a naši snahu o dosažení a udržení cílových hladin LDL-C. Dobrá informovanost pacientů, která zahrnuje i diskuzi o pravděpodobnosti vzniku a možnostech řešení nežádoucích účinků léčby, navíc zesiluje důvěru v lékaře a stává se základem správně nastaveného a fungujícího partnerského vztahu, bez kterého by sebelepší diagnostické metody a nejmodernější léčebné možnosti tolik potřebného efektu na redukci kardiovaskulární morbidity a mortality nikdy nedosáhly.

8. Závěr

Kardiovaskulární onemocnění patří stále mezi nejčastější příčiny morbidit a mortality ve vyspělých zemích, přičemž velkou částí z nich představují onemocnění podmíněná aterosklerózou (ischemická choroba srdeční, cévní onemocnění mozkových tepen a ischemická choroba dolních končetin) Předčasné a akcentované projevy aterosklerózy vidáme zejména u pacientů s familiární hypercholesterolémií, která je nejčastějším monogenně dědičným metabolickým onemocněním charakterizovaným zvýšenou hladinou LDL cholesterolu a následně předčasnou manifestací aterosklerózy. Pokusili jsme se shrnout všechny teoretické poznatky o tomto onemocnění a posoudit jejich platnost analýzou dat pacientů sledovaných po několik desetiletí v největším lipidovém centru v České republice. Při komplexním pohledu na pacienty s FH jsme přece jen dokázali identifikovat ty, kteří jsou v nejvyšším riziku, jedná se o jedince nejen s nejvyššími hodnotami LDL-C a TC, ale i se zvýšenými hodnotami Lp (a), Tg, eventuálně s přítomností dalších rizikových faktorů v anamnéze. Zvláštní pozornost jsme věnovali nejkomplikovanějším pacientům s různými formami statinové intolerance. Podařilo se nám prokázat, že individuálním přístupem s využitím alternativních léčebných režimů lze i u těchto pacientů LDL-C efektivně snižovat, což v souladu s výsledky intervenčních studií povede ke zlepšení jejich prognózy. K dalšímu zlepšení prognózy našich nemocných přispívají také nové léčebné metody a nové molekuly, zejména biologická léčba. Celkově krátká doba trvání naší práce nedovoluje validně prezentovat morbiditně mortalitní závěry, můžeme ale předpokládat, že účelné vyhledávání, diagnostika a péče o pacienty s FH, stejně jako diagnostika a léčba dalších rizikových faktorů, zlepší komplexní kardiovaskulární riziko našich nemocných. Na základě údajů o prevalenci FH lze předpokládat, že v České republice je tímto onemocněním postiženo přibližně 40 tisíc pacientů. Přestože v úspěšnosti zachytu pacientů s FH patří naše země mezi 3 nejlepší na světě, stále přibližně 70 % z nich o své diagnóze neví a nejsou tedy adekvátně léčeni. Tento znepokojivý trend lze zvrátit větší informovaností lékařů prostřednictvím funkční sítě lipidologických center nejen v rámci České republiky, ale i mezinárodně, což potvrdily výsledky projektu ScreenPro. Diagnostické a terapeutické možnosti v péči o nemocné s FH dosáhly v posledních letech významného pokroku, který nově umožňuje léčit a zlepšovat KV prognózu nemocných, kterým by medicína ještě před pár lety neměla co nabídnout.

9. Seznam publikací doktoranda

9.1. Publikace s IF, které se zabývají problematikou disertační práce

Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50 years. Part II. Clinical Characteristics. **Altschmiedova T**, Todorovova V, Vrablik M, Ceska R. *Front Genet.* 2022 Mar 14;13:849267. doi: 10.3389/fgene.2022.849267. PMID: 35368707; PMCID: PMC8964355.
IF=4,772

PCSK9 Inhibitors in Real-world Practice: Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. **Altschmiedová, T.**, Todorovová, V., Šnejdrlová, M. et al. *Curr Atheroscler Rep* (2022). <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01008-8>
IF=5,960

Familial Hypercholesterolemia: Real-World Data of 1236 Patients Attending a Czech Lipid Clinic. A Retrospective Analysis of Experience in More than 50 years. Part I: Genetics and Biochemical Parameters. Todorovova V, **Altschmiedova T***, Vrablik M and Ceska R (2022). *Front. Genet.* 13:849008. doi: 10.3389/fgene.2022.849008 (* corresponding author)
IF=4,772

Statin Intolerance in Clinical Practice. Snejdrlova M, **Altschmiedova T**, Vrablik M, Stulc T, Lastuvka J, Lanska V, Ceska R. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 Jun 3;22(7):27. doi: 10.1007/s11883-020-00845-9. PMID: 32495058.
IF=5,960

The Impact of the International Cooperation On Familial Hypercholesterolemia Screening and Treatment: Results from the ScreenPro FH Project. Ceska R, Latkovskis G, Ezhov MV, Freiburger T, Lalic K, Mitchenko O, Paragh G, Petrulioniene Z, Pojskic B, Raslova K, Shek AB, Vohnout B, **Altschmiedova T**, Todorovova V. *Curr Atheroscler Rep.* 2019 Jun 22;21(9):36. doi: 10.1007/s11883-019-0797-3. PMID: 31230174; PMCID: PMC6589142.
IF=5,960

9.2. Publikace bez IF, které se zabývají problematikou disertační práce

Diagnóza familiární hypercholesterolemie na první pohled? Role očního lékaře ve vyhledávání pacientů s familiární hypercholesterolemií. **Altschmiedová T**, Vaclová M, Vrablík M. Česká a slovenská oftalmologie, 2018, vol. 74, s. 127-131. ISSN 1211-9059.

Proč selháváme v léčbě dyslipidemie? **Altschmiedová T**, Vrablík M. Interní medicína pro praxi, 2018, vol. 20, s. 171-176. ISSN 1212-7299.

LDL-cholesterol: Čím níže, tím lépe! Potřebujeme nová hypolipidemika? Zaměřeno na alirokumab (Praluent). Češka R, **Altschmiedová T**, Šnejdrlová M. Acta Medicinæ, 2015, vol. 4, s. 61-64. ISSN 1805-398X.

Terapie inhibitory PCSK9 u pacientů se statinovou intolerancí. Šnejdrlová M, **Altschmiedová T**. Cor et Vasa, 2019, vol. 2, s. 56-61. ISSN 2571-0648.

Familiární hypercholesterolemie včera a dnes. Vlastní zkušenosti a nálezy u našeho souboru nemocných s familiární hypercholesterolemií. Češka R, Vrablík M, **Altschmiedová T**. et al. Vnitřní lékařství, 2014, vol. 60, s. 963-969. ISSN 0042-773X.

Léčba hypercholesterolemie evolocumabem. Češka R, Šnejdrlová M, Vrablík M, **Altschmiedová T**, Štulc T. Intervenční a akutní kardiologie, 2018, vol. 17, s. 212-218. ISSN 1213-807X.

10. Seznam použité literatury

- 1) Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL. et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004 Sep 1;160(5):407-20. doi: 10.1093/aje/kwh236. PMID: 15321837
- 2) Baigent C, Blackwell L, Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81
- 3) Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr. et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5(10): 1124–1135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>>
- 4) 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: 3956-3964. doi:10.1210/jc.2012-1563
- 5) Bláha V. Léčba hypercholesterolemie inhibitory PCSK9. *Interní Med.* 2014; 16(5): 179–183
- 6) Borén J, Chapman MJ, Krauss RM. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41(24): 2313–2330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>>
- 7) Cicero AF, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; 17(9): 1031–1038. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2021.1951222>>
- 8) Cohen JC, Pertsemlidis A, Kotowski IK. et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37(2):161–5. [https:// doi. org/ 10. 1038/ ng1509](https://doi.org/10.1038/ng1509) Erratum in: *Nat Genet.* 2005;37(3):328
- 9) Cornier MA, Eckel RH. Non traditional dosing of statins in statin intolerant patients- is it worth a try? *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17(2):475

- 10) Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN. et al. 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. *European Heart Journal* [online]. 2014, 35(32), 2146-2157. ISSN 0195-668X. doi:10.1093/eurheartj/ehu274
- 11) Češka R.: *Familiární hypercholesterolemie*, TRITON, 2015, Praha
- 12) Češka R, Latkovskis G, Ezhov MV. et al. The Impact of the International Cooperation On Familial Hypercholesterolemia Screening and Treatment: Results from the ScreenPro FH Project. *Curr Atheroscler Rep.* 2019 Jun 22;21(9):36. doi: 10.1007/s11883-019-0797-3. PMID: 31230174; PMCID: PMC6589142
- 13) Databáze MEDPED, dostupná z: medped.cz
- 14) German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: A new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs.*2020;34(1):1-9
- 15) 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
- 16) Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver, CR, Beaudet AL, Sly WS et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 4 voll. 8th ed. McGraw-Hill: New York 2001: 2863–2914. ISBN 978–0071163361
- 17) Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New Approaches in Detection and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17(12): 109
- 18) Hegele RA, Ban MR, Cao H. et al. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Op Lipidol* 2015; 26(2): 103–113
- 19) Herrington W, Lacey B, Sherliker P. et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611. PMID: 26892956
- 20) Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation. *Clin Chem.* 2021 Jan 8;67(1):143-153. doi: 10.1093/clinchem/hvaa252. PMID: 33257928; PMCID: PMC7793228.

- 21) Chora JR, Iacocca MA, Tichý L. et al. ClinGen Familial Hypercholesterolemia Expert Panel. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med.* 2022 Feb;24(2):293-306. doi: 10.1016/j.gim.2021.09.012. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34906454
- 22) Jadhav SB, Crass RL, Chapel S. et al. Pharmacodynamic effect of bempedoic acid and statin combinations: predictions from a dose-response model. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(6): 578–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab064>>
- 23) Jia X, Liu J, Mehta A. et al. Lipid-lowering biotechnological drugs: from monoclonal antibodies to antisense therapies – a clinical perspective. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(6):1269–1279. doi: 10.1007/s10557-020-07082-x
- 24) Karásek D. Biologická léčba dyslipidemií. *Vnitr Lek* 2021, 67(4):206-211 | DOI: 10.36290/vnl.2021.054
- 25) Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(1): 87–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10557-016-6648-3>>
- 26) Laufs U, Filipiak KJ, Berthold IG. et al. Practical aspects in the management of statin associated muscle symptoms (SAMS). *Atheroscler Suppl.* 2017. 26:45-55. doi: 10.1016/S1567-5688(17)30024-7
- 27) Macchi C, Sirtori CR, Corsini A. et al. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. *Pharmacol Res* 2019; 150: 104413
- 28) Mach F, Baigent C, Catapano AL. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111–188. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1093/eurheartj/ehz455>>
- 29) Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V. et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):40–51. <https://doi.org/10.7326/M14-2957>

- 30) Pella D, Vrablik M. et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. *Ather Rev* 2016;1(1):7-13
- 31) Raal F, Scott R, Somaratne R. et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(20):2408–17
- 32) Raal FJ, Kallend D, Ray KK. et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382(16):1520–1530
- 33) Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN. et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis*. 2019; 288:194–202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.89
- 34) Ray KK, Wright RS, Kallend D. et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507–1519
- 35) Reith Ch, Baigent C, Blackwell L. et al.; Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration; Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet* 2022; 400: 832–45. Dostupné z DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8)
- 36) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular dis-ease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
- 37) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M. et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
- 38) Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969; 2(7635): 1380–1382. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)90930-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90930-1)>
- 39) Song X, Zhou X, Li Z. et al.; CCC-ACS Investigators. Early Statin Therapy and In-Hospital Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients Presenting with Advanced Killip Class at Admission: Findings from the CCC-ACS Project. *Am J Cardiovasc*

Drugs. 2022 Nov;22(6):685-694. doi: 10.1007/s40256-022-00546-5. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35962306

40) Soška V. Poruchy metabolismu lipidů: Nefarmakologická léčba DLP (7.2). Grada: Praha 2001. ISBN 80–247–02347

41) Squizzato A, Suter MB, Nerone M. et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. Intern Emerg Med 2017; 12: 1043–1053

42) Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS. et al. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. Circulation 1974; 49(3): 476–488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.49.3.476>>

43) Tichý L, Fajkusová L, Zapletalová P. et al. Molecular genetic background of an autosomal dominant hypercholesterolemia in the Czech Republic. Physiol Res 2017; 66(Suppl1):S47-S54. DOI: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933587>

45) van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW. et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. Eur Heart J 2006; 27(18): 2240–2246

46) Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. Drugs Context 2018; 7: 212534. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.7573/dic.212534>>

47) Vrablík M.: Farmakoterapie dyslipidemie. Maxdorf, Praha, 2016, 123 str.

48) Weintraub WS. Perspective on trends in statin use. JAMA Cardiol. 2017;2(1):11–2. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4710>

49) Zemřelí 2020. ÚZIS ČR: 2021. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008370/demozem2020.pdf>