

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**1. lékařská fakulta**

**Studijní program: Biomedicína**

**Studijní obor: Preventivní medicína a epidemiologie**



**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

**Disertační práce**

**Školitel: prof. MUDr. Richard Češka, CSc.**

Praha, 2023

# Obsah

1. Prohlášení o samostatném zpracování disertační práce.....	4
2. Identifikační záznam.....	5
3. Poděkování.....	6
4. Preambule.....	7
5. Abstrakt (CZ).....	8
6. Abstract (EN).....	9
7. Seznam použitých zkratk.....	10
8. Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění.....	12
8.1. Úvod do problematiky ASKVO, rizikové faktory.....	12
8.2. Historie vztahu cholesterolu a aterosklerózy.....	12
9. Familiární hypercholesterolémie.....	13
9.1. Familiární hypercholesterolémie, definice.....	13
9.2. Historie familiární hypercholesterolémie.....	13
9.3. Genetika familiární hypercholesterolémie.....	14
9.3.1. Klasická FH.....	14
9.3.2. Familiární defekt apo-B 100.....	15
9.3.3. NonFH/nonFDB hypercholesterolémie.....	15
9.3.4. Vzácné formy FH.....	16
9.4. Klinický obraz pacientů s familiární hypercholesterolémií.....	16
9.5. Diagnostika familiární hypercholesterolémie.....	18
9.5.1. Klinická diagnostika.....	18
9.5.2. Vyhledávání nemocných s FH, kaskádový screening.....	19
9.5.3. Molekulárně genetická diagnostika.....	19
9.6. Léčba familiární hypercholesterolémie.....	21
9.6.1. Nefarmakologická léčba.....	22
9.6.1.1. Dieta.....	22
9.6.1.2. Nekuřáctví.....	23
9.6.1.3. Fyzická aktivita.....	23
9.6.1.4. Optimální tělesná hmotnost.....	23
9.6.2. Farmakologická léčba.....	24
9.6.2.1. Pryskyřice.....	24
9.6.2.2. Statiny.....	24

9.6.2.3. Ezetimib .....	26
9.6.2.4. PCSK9 inhibitory .....	27
9.6.2.5. Další farmakologická léčba .....	28
9.6.2.5.1. Inclisiran .....	28
9.6.2.5.2. Kyselina bempedová .....	29
9.6.2.5.3. Evinacumab .....	29
9.6.2.5.4. Lomitapid.....	30
9.6.2.5.5. Mipomersen .....	30
9.6.3. Ostatní terapie familiární hypercholesterolemie .....	30
9.6.3.1. Lipoproteinová aferéza.....	30
9.6.3.2. Chirurgická léčba .....	31
9.6.3.2.1. Metabolická chirurgie.....	31
9.6.3.2.2. Transplantace jater.....	31
9.6.3.3. Genová terapie .....	31
10. Hypotézy, cíle práce, metody .....	33
10.1. Hypotézy.....	33
10.2. Cíle práce .....	33
10.3. Metody .....	33
11. Výsledky prezentované ve vybraných publikacích, které jsou podkladem disertační práce .....	35
11.1. Familiární hypercholesterolemie. Reálná data 1236 pacientů z jediného lipidového centra. Retrospektivní analýza více než 50 let zkušeností.....	35
Část I – biochemická a genetická charakteristika.....	35
11.2. Familiární hypercholesterolemie. Reálná data 1236 pacientů z jediného lipidového centra. Retrospektivní analýza více než 50 let zkušeností.....	35
Část II – klinická charakteristika. ....	35
11.3. PCSK9 inhibitory v reálné praxi. 314 pacientů a 2 roky zkušeností z Centra preventivní kardiologie.....	38
11.4. Statinová intolerance v klinické praxi.....	40
11.5. Vliv mezinárodní spolupráce na screening a léčbu familiární hypercholesterolemie: Výsledky projektu ScreenPro FH. ....	42
12. Další vlastní výsledky .....	44
12.1. Statinová intolerance u pacientů s familiární hypercholesterolemií – subanalýza 73 pacientů. ....	44
12.2. První zkušenosti s inclisiranem v běžné klinické praxi. ....	47
13. Diskuze.....	51
14. Závěr .....	58
15. Seznam použité literatury .....	60

16. Seznam publikací autora .....	75
16.1. Publikace s IF, které se zabývají problematikou disertační práce .....	75
16.2. Publikace bez IF, které se zabývají problematikou disertační práce .....	76
16.3. Publikace, které se nezabývají problematikou disertační práce .....	76
17. Přílohy.....	78

# **1. Prohlášení o samostatném zpracování disertační práce**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 9.5.2023

MUDr. Tereza Altschmiedová

## 2. Identifikační záznam

ALTSCHMIEDOVÁ, Tereza. Nové diagnostické a léčebné postupy jako prevence ASKVO u nemocných s familiární hypercholesterolémií. [*New diagnostic and therapeutic approaches for the prevention of ASCVD in patients with familial hypercholesterolaemia*]. Praha, 2023. Počet stran 78, počet příloh 6. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika. Vedoucí závěrečné práce: Češka, Richard.

### 3. Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala osobám, bez kterých by tato práce nikdy nevznikla.

Na prvním místě mému školiteli, prof. Richardu Češkovi za odborné vedení celým postgraduálním studiem, během kterého mi udílel cenné rady a vždy byl s nadstandardní dávkou laskavosti, trpělivosti a tolerance připraven pomoci. Vedení v jeho podání mě inspirovalo a kontinuálně motivovalo k lepším výsledkům.

Poděkování patří také vedení III. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, jmenovitě přednostovi, prof. Michalu Krškovi a primáři, doc. Tomáši Štulcovi za respektování mých časových potřeb na realizaci disertační práce a uvolnění z pracovních povinností na klinice.

Děkuji také celému kolektivu Centra preventivní kardiologie III. interní kliniky, sestřičkám v čele s Bc. Janou Tvrdíkovou a všem lékařům za společnou péči o naše pacienty a vedení dokumentace, ze které jsem mohla čerpat data pro zpracování svých publikací. V této souvislosti bych ráda zmínila MUDr. Michaelu Šnejdrlovou, která stála u mých lipidologických začátků a trpělivě mi předávala své odborné znalosti a zkušenosti.

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině, která mi byla po celou dobu studia nejen morální oporou. Manželovi Martinovi za trpělivost, rodičům za celoživotní podporu ve studiu a dětem Markétce a Ondráškovi za to, že mi byly a jsou nevysychajícím zdrojem energie. Práci bych ráda věnovala své devadesátileté babičce, která mi po celou dobu studia a psaní práce vytvářela dokonalé rodinné a tvůrčí zázemí a byla pro mne velkou motivací k jejímu dokončení.

## 4. Preambule

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (dále jen CPK) je pracovištěm, které pečuje o nejvíce pacientů s různými formami dyslipidémie v České republice. Prvním lékařem, který se u nás vztahem vysokých hladin LDL-cholesterolu s akcelerovanou aterosklerózou se všemi svými komplikacemi zabýval, byl profesor Josef Šobra, který také CPK jako první svého druhu v roce 1959 založil a který o 11 let později vydal knihu nazvanou Familiární hypercholesterolemická xantomatóza, která byla první monografií s touto tematikou na světě. Na jeho práci navázal můj školitel, profesor Richard Češka, díky čemuž CPK od svého počátku prošlo již více než 1200 pacientů s familiární hypercholesterolémií. Nutnost tyto pacienty aktivně vyhledávat a léčit byla již v první polovině 90. let 20. století spouštěčem vytvoření mezinárodního registru, projektu MedPed (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees), který zvýšil povědomí o dané nemoci a který kladl důraz zejména na vyhledávání dosud nedagnostikovaných nemocných v postižených rodinách. Česká republika se do tohoto programu zapojila v roce 1998, reprezentuje ji dynamická síť přibližně 60 aktivních center, přičemž v diagnostice a zařazování pacientů do tohoto projektu jí patří celosvětově 3. místo za Nizozemskem a Norskem. Cíl projektu je srozumitelný a jasný – snížit riziko předčasné manifestace a úmrtí na kardiovaskulární choroby u pacientů s diagnózou familiární hypercholesterolemie. Zadávání dat pacientů léčených v CPK do této databáze patřilo k prvním činnostem, na kterých jsem se v začátcích svého působení na III. interní klinice podílela a přirozeně se tímto směrem začalo ubírat i moje postgraduální studium.



## 5. Abstrakt (CZ)

Aterosklerózou podmíněná kardiovaskulární onemocnění jsou v Evropě, navzdory moderní diagnostice a léčbě, stále nejčastější příčinou úmrtí. Přestože akceleratorů 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 rizikovitost 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) či nikotinizací. 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*

## 6. Abstract (EN)

Atherosclerotic cardiovascular diseases 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, we 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*

## 7. Seznam použitých zkratk

AD	autosomálně dominantní
ADH	autosomálně dominantní hypercholesterolémie
AIM	akutní infarkt myokardu
ANGPTL3	angiopoietin-like 3 protein
ACSVL1	acyl-koenzym A syntáza mastných kyselin s dlouhým řetězcem
ALC	arcus lipoides corneae
ASKVO	aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění
ASO	anti-sense oligonukleotidy
CPK	Centrum preventivní kardiologie
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EBM	evidence based medicine
FDB	familiární defekt apolipoproteinu B-100
FH	familiární hypercholesterolémie
HDL	high-density lipoprotein
HDL-C	HDL cholesterol
HMG-CoA	3-hydroxy-3metylglutaryl-koenzym A
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
iCMP	ischemická cévní mozková příhoda
KV	kardiovaskulární
LA	lipoproteinová aferéza
LDL	low-density lipoprotein
LDL-C	LDL cholesterol
LDL-R	LDL receptor
Lp (a)	lipoprotein (a)
mRNA	messengerová RNA
PCR	polymerázová řetězová reakce
RF	rizikové faktory

NGS	sekvenování nové generace
RNA	ribonukleová kyselina
SAM	statin associated myopathy, myopatie asociovaná se statiny
siRNA	malé interferující ribonukleové kyseliny
TG	triglyceridy
XP	xanthelasma palpebrarum

## **8. Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění**

### **8.1. Úvod do problematiky ASKVO, rizikové faktory**

I přes neustále se zdokonalující diagnostické a terapeutické možnosti zůstávají aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) nejen v České republice hlavní příčinou mortality, na kterou umírá téměř polovina obyvatelstva (Herrington W. et al., 2016, ÚZIS, 2020). V počátku vzniku těchto onemocnění hraje zásadní roli ateroskleróza – chronický, imunitně zánětlivý proces cévní stěny, na kterou během života působí řada ovlivnitelných i neovlivnitelných rizikových faktorů. Ty způsobí větší permeabilitu cévní stěny a snadnější průnik lipidů s následným rozvojem aterosklerotického plátu. Mezi nejznámější ovlivnitelné rizikové faktory patří zejména diabetes mellitus, arteriální hypertenze, dyslipidémie, ale i následky nezdravého životního stylu jako kouření cigaret, nadváha a fyzická neaktivita. Jako zástupce neovlivnitelných rizikových faktorů jmenujme genetickou zátěž k ASKVO, na kterou upozorní pozitivní rodinná anamnéza, neovlivnitelný je samozřejmě i věk a pohlaví daného jedince (Češka R., 2015). Práce z poslední doby však naznačují, že hlavním (a jediným) kauzálním rizikovým faktorem aterosklerózy a jí podmíněných onemocnění je dyslipidémie, resp. LDL-cholesterol (LDL-C) (Borén J. et al., 2020).

### **8.2. Historie vztahu cholesterolu a aterosklerózy**

Zatímco cholesterol byl objeven teprve na začátku 19. století, ateroskleróza provází lidstvo od nepaměti, což potvrdily v r. 2013 CT nálezy pokročilé aterosklerózy u mumií staré více než 4000 let. Snad až trochu úsměvné se mohou zdát dohady o možných klinických známkách hypercholesterolemie u Mony Lisy, kterou Leonardo da Vinci namaloval na začátku 16. století.

První, kdo zjistil spojitost mezi aterosklerózou a cholesterolem, byl v roce 1856 německý patolog Virchow, který popsal akumulaci lipidů ve stěnách arterií. Zásadní pro potvrzení vztahu cholesterol-ateroskleróza jako příčiny a následku byla práce ruského patologa Aničkova, který začátkem 20. století na experimentu s králíky dokázal, že vysokocholesterolovou dietou lze vyvolat aterosklerózu a že stupeň tohoto postižení je přímo úměrný množství přijatého cholesterolu. Tento objev však nebyl ve své době doceněn a počátky „cholesterolové hypotézy“ tak byly nadlouho zapomenuty. Zájem o dané téma probudil až ve 40. letech 20. století americký vědec Gofman, který cholesterol zkoumal blíže a zjistil, že existují různé druhy lipoproteinů. Byl vůbec prvním, kdo objevil a popsal LDL cholesterol a byl nazýván otcem

klinické lipidologie. Na jeho práci navázal Fredrickson, jehož jméno je spojeno s první známou klasifikací dyslipidemií podle elektroforézy jednotlivých lipoproteinů (Fredrickson DS., 1967).

K potvrzení výše uvedeného však bylo zapotřebí vědeckých důkazů v podobě epidemiologických studií. Na tomto místě nelze opomenout americkou Framinghamskou studii, která souvislost mezi výší hladiny cholesterolu (ale i nikotinismem a arteriální hypertenzí) a rozvojem aterosklerózy a jí podmíněných onemocnění prokázala jako první. Zásadní bylo zjištění, že ovlivněním těchto faktorů lze riziko rozvoje kardiovaskulárních chorob snížit (Kannel WB. et al., 1964).

## **9. Familiární hypercholesterolémie**

### **9.1. Familiární hypercholesterolémie, definice**

Familiární hypercholesterolémie (FH) je příkladem onemocnění, kdy genetická mutace předurčuje své nositele k vysokým hladinám LDL-C již od dětských let, čímž výrazně zvyšuje riziko předčasné manifestace ASKVO. Jedná se (téměř výhradně) o autosomálně dominantně (AD) děděné onemocnění, které se se svou prevalencí řadí mezi jednu z nejčastějších metabolických vrozených chorob vůbec. Prevalence heterozygotů 1:200-250 předpokládá v České republice až okolo 40 000 nemocných, výskyt homozygotů s prevalencí 1:160 000-300 000 je vzácnější. (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, přičemž klíčem ke zlepšení této situace je vzhledem k AD dědičnosti kaskádový screening v rodinách (Nordestgaard BG. et al., 2013, databáze MEDPED). Důvodem k vyhledávání těchto pacientů je snaha o snížení jejich kardiovaskulárního rizika včasným zahájením účinné a dostupné léčby.

### **9.2. Historie familiární hypercholesterolémie**

Problematika FH nepatřila vždy do oboru preventivní kardiologie, familiární hyperlipidémie byly nejprve studovány jako kožní choroby. Prvním označením, které bylo této nemoci přiděleno, a to v dermatologickém atlase v první polovině 19. století, bylo „vitiligoidea“ a nejednalo se o nic jiného než o šlachové xantomy, které však byly léčeny jako pouhý kosmetický defekt. Zanedlouho poté, ve druhé polovině 19. století, si různí autoři začali všimnout familiárního výskytu těchto xantomů. (Šobra J., 1970)

V první polovině 20. století popsal norský lékař Carl Müller vztah mezi šlachovými xantomy a anginou pectoris a vyslovil podezření, že by se mohlo jednat o dědičné onemocnění. Pod názvem Harbitzova-Müllerova nemoc byl tedy prvním lékařem, který familiární hypercholesterolémii popsal. (Müller C., 1939)

LDL receptor (LDL-R) byl objeven Brownem a Goldsteinem až mnohem později a za objasnění vztahu mezi jeho mutací a FH byla v roce 1985 udělena těmto americkým vědcům Nobelova cena (Brown MS., Goldstein JL., 1986).

V České republice se problematice familiárního výskytu dyslipidemií se všemi komplikacemi jako první věnoval zaměstnanec III. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, profesor Josef Šobra, který na tomtéž místě v roce 1959 lipidovou kliniku jako první svého druhu na světě v tehdejší Československu založil. V roce 1970 vydal knihu Familiární hypercholesterolemická xantomatóza, která byla vlastně pilotní prací o FH a ve které diskutoval výsledky vlastního 8letého sledování 142 pacientů s touto chorobou.

### **9.3. Genetika familiární hypercholesterolémie**

Dyslipidémie obecně jsou způsobeny kombinací řady genových poruch a jejich interakcí s vnějším prostředím (Češka R., 2012). U FH je situace jiná; jedná se o monogenní onemocnění, kdy mutace jediného genu určuje výslednou podobu celého onemocnění (Češka R., 2015). Pro zdůraznění typu dědičnosti se pro FH vžil i název autosomálně dominantní hypercholesterolémie (ADH), který z klasifikace vylučuje méně časté recesivní formy. ADH je způsobena primárně mutacemi ve 3 genech a zahrnuje klasickou FH, familiární defekt apolipoproteinu B100 (FDB) a ADH3 neboli nonFH/nonFDB hypercholesterolémii, jejímž podkladem je mutace v genu pro PCSK9 protein (Austin MA. et al., 2004). Všechny mutace mají vliv na funkci LDL receptoru a FH je proto právem považována převážně za receptorovou nemoc.

#### **9.3.1. Klasická FH**

Nejčastější příčinou FH, kterou vysvětlíme až 90 % nálezů u geneticky diagnostikovaných jedinců, je mutace v genu pro LDL-receptor, který je lokalizován na krátkém raménku 19. chromozomu. Následkem této mutace jedinci buď LDL-receptory netvoří, nebo jsou afunkční, netransportují se na povrch hepatocytu a nemohou se tedy v procesu clearance LDL částic z plazmy uplatnit. LDL-C se poté hromadí v krevním oběhu, kde je podkladem aterosklerotických plátů. Závažnější situace nastává pochopitelně u homozygótů, kteří mají

postižené obě alely, oproti heterozygotům, kde díky 1 funkční alele zůstává aktivních minimálně 50 % receptorů (Češka R., 2015). V české populaci bylo popsáno na 223 patologických variant v LDL-R genu, přičemž celosvětově jich je známo více než 1700 (Leigh S. et al., 2017, Vrablík M. et al., 2020), dle některých zdrojů (databáze ClinVar) již dokonce více než 2700. V České republice byla patogenní varianta genu pro LDL-R nalezena u 22,1 % pacientů, kteří vykazovali klinické známky FH (Tichý L., 2017).

### **9.3.2. Familiární defekt apo-B 100**

Později bylo prokázáno, že podobný následek nemá jen nedostatek funkčních LDL-receptorů, ale i porucha jeho vazby s LDL částicemi, za kterou je zodpovědná bodová mutace v genu pro apolipoprotein B-100 (Innerarity TL. et al., 1990). Takovou formu FH poté nazýváme familiární defekt apo B-100 (FDB). Nejčastěji se jedná o záměnu argininu glutaminem (p.Arg3527Gln), známy jsou i další patogenní varianty, nicméně ty jsou v České republice méně časté (Brown MS., Goldstein JL., 1986, Vrablík M. et al., 2020). Prevalence FDB je popisována kolem 1:800, ale například ve Švýcarsku je mnohem častější (1:209) (Miserez AR. et al., 1994, Benn M. et al., 2012). Dle práce Tichého et al. byla tato patogenní varianta příčinou FH u 11 % pacientů.

### **9.3.3. NonFH/nonFDB hypercholesterolémie**

V roce 2003 byla popsána mutace v genu pro proprotein konvertasu subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9). Ačkoli tento typ mutace je mnohem vzácnější a vysvětlíme jí jen asi 3 % diagnóz FH, přičemž v České republice je výskyt této patogenní varianty zcela raritní (0,1 % dle Tichého et al.), naši pozornost si přesto zaslouží (Sun XM. et al., 2005). Význam PCSK9 proteinu spočívá v tom, že po vazbě na LDL-R brání po navázání LDL-částice a integraci do buňky jeho recyklaci a celý komplex (LDL-částice plus LDL-receptor) podléhá degradaci v lysozomu. Známy jsou 2 mutace, které produkci PCSK9 proteinu buď inhibují (loss-of-function), nebo naopak potencují (gain-of-function) (Vrablík M., 2016). Následkem gain-of-function mutací dochází k posttranslační zvýšené degradaci LDL-R a hypercholesterolémii se zvýšeným rizikem ICHS, zatímco objev druhých jmenovaných se zásadní mírou zasloužil o rozvoj nové léčby, PCSK9 inhibitorů, kterým bude pozornost věnována podrobněji v kapitole o léčbě FH (Cohen JC. et al., 2006).



#### 9.3.4. Vzácné formy FH

Velmi vzácně, a to zejména u příbuzenských sňatků, se můžeme setkat s autosomálně recesivní hypercholesterolémií (ARH), kdy rodiče postiženého jsou zdraví přenašeči choroby. Riziko narození nemocného potomka je v tomto případě 25 %. Postiženým genem je LDL receptor adaptor protein (RAP) 1 a důvodem hypercholesterolémie je porucha internalizace komplexu LDL-receptor-LDL-částice do buňky (Garcia CK. et al., 2001). Toto onemocnění klinicky odpovídá homozygotní ADH. Léčí se statiny, ale stejně jako u homozygotní ADH bývá v indikovaných případech nutná LDL aferéza (Vrablík M. et al., 2020, Vaverková H. et al., 2019). Fenotyp FH mohou způsobit i mutace genů pro APOE nebo STAP1 (Santos RD., 2016).

#### 9.4. Klinický obraz pacientů s familiární hypercholesterolémií

Přímým důsledkem FH neboli výše popsaných mutací je vysoká koncentrace celkového a LDL cholesterolu v krvi, tedy izolovaná hypercholesterolémie. Významněji zvýšená hladina triglyceridů do obrazu FH naopak nepatří. U heterozygotů se hladiny LDL-C pohybují mezi 4-13 mmol/l, obecně lze říci, že jsou v průměru 2-3krát zvýšené oproti populaci bez FH. U homozygotů nacházíme oproti zdravým jedincům hladiny až 10krát vyšší a LDL-C se může pohybovat až kolem 13 mmol/l. (Goldstein JL. et al., 2001, Češka R., 2015, Vrablík M. et al., 2015)

FH probíhá různě dlouhou dobu zcela asymptomaticky, nicméně i v tomto bezpříznakovém období dochází u postižených jedinců k ukládání LDL-částic do cévní stěny, dochází ke vzniku a růstu aterosklerotického plátu, který již stojí na počátku manifestace kardiovaskulární příhody. Považuje se za potvrzené, že rozvoj aterosklerózy začíná již v dětství. (Češka R., 2015, Berenson GS. et al., 1999). Podstatné je, že k manifestaci ASKVO dojde u neléčených pacientů s FH dříve než u běžné populace a toto riziko je 50 % u padesátiletých mužů a 30 % u šedesátiletých žen (Slack J., 1969, Stone NJ. et al., 1974). Šetřením mezi pacienty, kteří prodělali akutní infarkt myokardu (AIM) ve věku do 35 let, bylo zjištěno, že prevalence FH je v této skupině 20 %. Alarmující je zjištění, že v kategorii mladých nemocných ve věku 20–29 let je riziko rozvoje AIM zvýšeno 100krát oproti vrstevníkům, kteří genetické onemocnění nemají (Sha L. et al., 2018). Nejvýznamnějším ASKVO je u pacientů s FH ischemická choroba srdeční (ICHS), ale vidáme i aterosklerózou podmíněnou ischemickou cévní mozkovou příhodou (iCMP) a postižení periferních tepen, ať už dolních končetin (ischemická choroba dolních končetin, ICHDK) nebo karotických tepen (Češka R., 2015).

Jak bylo napsáno výše, FH neprovází většinou žádné specifické klinické příznaky. Během fyzikálního vyšetření pacienta ale u části nemocných můžeme pozorovat klinické známky typické pro FH, přičemž přítomnost šlachových xantomů, zejména Achillovy šlachy a šlach extenzorů na hřbetech rukou, patří mezi nejcharakterističtější z nich (Šobra J., 1970). Pozornosti vyšetřujícího lékaře by neměla uniknout oblast očí, kde se mohou vyskytovat méně specifické znaky jako xanthelasma palpebrarum (XP) nebo arcus lipoides corneae (ALC). Xantelazmata jsou plochá až lehce vyvýšená ložiska žluté či oranžové barvy, která se vyskytují nejčastěji v oblastech očních víček. Jejich podkladem jsou nahromaděné lipidy, ale mechanismus jejich vzniku není úplně znám (Dey A. et al., 2013, Šobra J., 1970). Pro pacienta představují zejména kosmetický problém, pro který často vyhledají lékaře za účelem jejich odstranění. ALC je obvykle oboustranný šedobílý prstenec obkružující obvod rohovky nebo jeho část. Vzniká opět akumulací lipidů, které jsou do korneálního stromatu přiváděny limbálními cévami (Tůmová E., 2013, Šobra J., 1970). Ani v jednom případě se však nejedná o příznaky časté a u našich pacientů je nacházíme v 3-6 % (Češka R. et al., 2014), nicméně jejich výskyt nás v diagnostice FH může posunout vpřed. Ačkoli se jedná o příznaky nespecifické, vždy by měly být indikací k vyšetření lipidového spektra. Větší pravděpodobnost manifestace těchto znaků mají pacienti s vyššími hladinami cholesterolu působícími delší dobu. Jejich přítomnost u mladších osob budí suspekci na homozygotní nebo těžké heterozygotní formy FH. Není výjimkou, že zejména xantelazmata dobře nastavenou léčbou regredují nebo vymizí (Civeira F. et al., 2016). Efekt léčby dobře dokazuje i fakt, že v Šobrově souboru, kde nebyla k dispozici účinná léčba statiny, byla prevalence klinických známek vyšší, xantomatóza byla popsána u 10 % souboru pacientů s FH, XP u 23 % a ALC u 30 % (Šobra J., 1970).

Zda se jedná o klasickou FH podmíněnou mutací LDL-R nebo o familiární defekt apoB-100, z klinického obrazu nerozlišíme. Obecně ale platí, že pacienti s FDB mají projevy choroby mírnější. Průměrné koncentrace LDL-C jsou nižší, klinické známky jako xantomy či oční projevy nacházíme méně často a k první manifestaci ASKVO dochází zpravidla později než u klasické FH. Možné vysvětlení tohoto rozdílu poskytuje práce Radera DJ. et al. z roku 2003 a spočívá v nižší produkci LDL-C u FDB pozitivních pacientů z důvodu vyšší clearance remnantních částic přes funkční LDL receptor, které k vazbě využívají apolipoprotein E.

## 9.5. Diagnostika familiární hypercholesterolémie

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 nezbytná zejména včasná diagnostika a zahájení hypolipidemické léčby.

Stanovení diagnózy není vždy lehké a jednoznačné, genetické testování není pokaždé k dispozici, a proto existuje celá řada oficiálních skórovacích systémů. Mezi v praxi nepoužívanější patří MedPed kritéria, Simon Broom kritéria a Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) kritéria (van Aalst-Cohen ES. et al., 2006). Nizozemská kritéria jsou asi používaná nejčastěji a 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 dle bodového zisku. Pacient dosahující maximálně 2 bodů FH nemá, u 3-5 bodů je diagnóza možná, 6-8 bodů pravděpodobná a subjekt, který dosáhne bodů 8, má diagnózu jistou. Kromě přítomnosti samotné mutace je vysoce bodovaný nález šlachových xantomů či ALC ve věku do 45 let. DLCN kritéria přehledně viz. Tabulka 1. **(Tab.1)**

Obecně může být diagnóza FH stanovena několika způsoby.

### 9.5.1. Klinická diagnostika

Klinická diagnostika je založena na biochemických a klinických nálezech, které nemocné s FH typicky provázejí. Nález izolované hypercholesterolémie (zvýšený celkový a LDL-C) s hodnotami nad 95. percentil budí suspekci na FH a takový pacient zasluhuje bližší dovyšetření. Prvním krokem je krevní testy s odstupem 1-8 týdnů opakovat a vyloučit sekundární formy dyslipidémie, které vídáme typicky například u hypotyreózy, nefrotického syndromu nebo v graviditě (Češka R., 2015). V každodenní praxi je asi nejběžnější situace, kdy je hypercholesterolémie zjištěna v rámci pravidelné preventivní prohlídky praktickým lékařem. Na takové vyšetření má pacient nárok při převzetí do péče praktickým lékařem pro dospělé a dále ve 30, 40, 50 a 60 letech věku.

Diagnózu FH podpoří v některých případech i klinické vyšetření pacienta. Zejména výskyt šlachových xantomů, které jsou pro FH patognomické, ale i nález nespecifických XP či ALC zasluhuje pozornost a může vést k diagnóze.

Primomanifestace ASKVO zejména u pacientů pod 60 let věku je suspektní vedle kombinace rizikových faktorů právě z diagnózy FH a vyšetření lipidového profilu by mělo být samozřejmostí. Stanovení diagnózy až manifestací aterosklerózy a jejích komplikací sice není nejideálnější situací, o to větší důraz na léčbu a dosažení cílových hodnot LDL-C náš pacient zasluhuje. Bohužel není výjimkou, kdy se v rámci lůžkové péče setkáváme s nemocnými s anamnézou ASKVO, kterým v chronické medikaci hypolipidemická léčba zcela chybí a hodnoty jejich lipidogramu známy nejsou, neboť vyšetřeny nikdy nebyly.

### **9.5.2. Vyhledávání nemocných s FH, kaskádový screening**

Vzhledem ke genetické povaze onemocnění lze diagnózu FH stanovit i vyšetřením již diagnostikovaných příbuzných. 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 její rozšíření do střední, jižní a východní Evropy se postaral projekt ScreenPro FH (Česka R. et al., 2019). Cílené pátrání po FH by mělo být samozřejmostí i u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou pro ASKVO.

Je známo, že první aterosklerotické změny začínají již v dětství. Aby nedošlo k jejich manifestaci, je zapotřebí diagnózu stanovit časně a nemocné vyhledávat cíleně již mezi dětmi. Klinické známky hypercholesterolemie u pediatrické populace nejspíše neuvidíme, o to větší důraz je kladen na rodinnou anamnézu. V České republice je zaveden selektivní screening, díky němuž se prostřednictvím pravidelných preventivních pediatrických prohlídek vyšetřuje lipidogram ve věku 5, 13 a 17-18 let a to v případě, je-li u rodičů či prarodičů dítěte známý údaj o ASKVO ve věku do 55 let nebo údaj o hypercholesterolemii (Urbanová, Šamánek, 2012).

### **9.5.3. Molekulárně genetická diagnostika**

Navzdory výše uvedenému postupu není možné v některých případech diagnózu FH spolehlivě určit a definitivně nám pomůže až určení příčinné mutace, která je dále klíčová i pro screening v postižených rodinách. Z vlastní zkušenosti lze tvrdit, že už samotná znalost kauzální mutace vede k lepší spolupráci pacientů i jejich příbuzných a zvyšuje ochotu k užívání farmakoterapie. V České republice je indikace molekulárně genetického vyšetření omezena výhradně na odbornost klinického genetika, což může celý diagnostický proces prodloužit, zkomplikovat, ale i způsobit, že vůbec neproběhne.

Metody analýzy DNA prošly v posledních desetiletích významným rozvojem, základem zůstává polymerázová řetězová reakce (PCR) s nejpoužívanějším 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). Sangerovým sekvenováním lze v jednom čase analyzovat pouze jeden DNA fragment. Metoda NGS 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). Použitím metody NGS u pacientů s klinicky jistou FH, u kterých předchozí analýza příčinnou mutaci neodhalila, byla tato dodatečně stanovena u 20 % pacientů (Futema M. et al., 2014). Pomocí NGS je také možno odhalit tzv. fenokopie FH, onemocnění, která se fenotypově manifestují jako FH, ale porucha metabolismu lipoproteinových částic je způsobena jinými geny, jako například sitosterolémie způsobená mutací v ABCG5/G8 genu (Hubacek JA. et al., 2001), ARH způsobená mutací LDLRAP1 genu (Vaverkova H. et al., 2019) nebo tangierská nemoc s mutací v genu ABCA1 (Urbanek R. et al., 2020).

Molekulárně genetický screening začíná u mutací, které se vyskytují v populaci nejčastěji. Nejsnadnější je diagnostika u FDB, neboť za vznik tohoto onemocnění je zodpovědná nejčastěji mutace (p.Arg3527Gln) v genu pro apo 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).

Pouze u 40-60 % pacientů, kteří splňují diagnostická kritéria FH, je DNA analýza úspěšná (Talmud PJ. et al., 2013). Příčin nezachycení příčinné mutace u zbývajících může být celá řada, kdy mutace leží mimo analyzovanou oblast genu nebo nejde o monogenní poruchu, nýbrž o těžkou formu polygenní hypercholesterolémie, kterou lze vysvětlit až 30 % klinicky jistých diagnóz FH (Talmud P.J. et al., 2013, Futema M. et al., 2014). Možným důvodem může být i

omezená senzitivita dostupných vyšetřovacích metod, což by se v budoucnu mohlo změnit s výhledem možností detekce i dosud neidentifikovatelných mutací.

**Tab.1.: Dutch Lipid Clinic Network kritéria** (dle van Aalst-Cohen E.S. et al., 2006)

Kritérium	Popis	Body
<b>Rodinná anamnéza</b>	Prvostupňový příbuzný s ICHS, M <55 let, Ž <60 let	1
	Prvostupňový příbuzný s LDL-C nad 95. percentil	1
	Prvostupňový příbuzný s xantomy/arcus lip.	2
	Dítě do 18 let s LDL-C nad 95. percentil	2
<b>Osobní anamnéza</b>	Předčasná ICHS, M <55 let, Ž <60 let	2
	Předčasná cerebrovaskulární nebo periferní ASKVO, M <55 let, Ž <60 let	1
<b>Fyzikální vyšetření</b>	Šlachové xantomy	6
	Arcus lipoides corneae <45 let	4
<b>LDL-C (mmol/l)</b>	> 8,5	8
	6,5 – 8,5	5
	5,0 – 6,4	3
	4,0 – 4,9	1
<b>DNA analýza</b>	Mutace v genu pro LDL-R, ApoB, PCSK9	8

## 9.6. Léčba familiární hypercholesterolemie

Léčba FH zahrnuje farmakoterapii i nefarmakologická opatření a řídí se kategorií kardiovaskulárního rizika. Vychází ze základního předpokladu, že každé snížení LDL-C o 1 mmol/l vede k redukci kardiovaskulární mortality o 22 % a to i u pacientů s nezvýšenými hladinami cholesterolu (Baigent C. et al., 2010). Vzhledem k tomu, že diagnóza FH znamená automaticky nejméně vysoké kardiovaskulární riziko, jsou tyto pacienti (u farmakologické léčby až na výjimky - například dětský věk, gravidita) k léčbě indikováni vždy (Mach F. et al., 2020). Kauzální léčba není vzhledem ke genetické povaze onemocnění možná, terapeuticky však lze zasáhnout na různých stupních rozvoje manifestace komplikací aterosklerotického procesu. Léčba spočívá primárně v ovlivnění koncentrací LDL-C, jehož cílová hodnota dle platných guidelines je v případě FH <1,8 mmol/l u pacientů v primární prevenci ASKVO, u pacientů s již manifestovanou aterosklerózou či přítomností jiných rizikových faktorů, které výsledné KV riziko dále modifikují, je tato ještě nižší a to <1,4 mmol/l. V obou případech je dle platných doporučených postupů odborných společností nutné současné snížení LDL-C minimálně o 50

% oproti hodnotě před léčbou (Mach F. et al., 2020). Častou otázkou bývá, kdy léčbu zahájit. Vzhledem k tomu, že neléčíme hladinu cholesterolu, ale cestou jejího snížení se snažíme zabránit rozvoji manifestní aterosklerotické příhody, vycházíme k zodpovězení této otázky z předpokladu, že ke vzniku této komplikace je zapotřebí kumulace 150 mmol LDL-C. Neléčený nemocný s heterozygotní formou FH dosáhne této kumulativní hladiny teoreticky již ve věku 35 let, z čehož vyplývá, že po stanovení diagnózy není důvodů k oddalování zahájení intervence (Nordestgaard BG. et al., 2013). Riziko vzniku ICHS je u těchto osob oproti zdravé populaci zvýšeno až 13krát (Benn M., 2012, Gidding SS. et al., 2015).

### **9.6.1. Nefarmakologická léčba**

Nefarmakologická léčba, kterou lze nazvat též změnou životosprávy, 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). Současně představuje hlavní pilíř léčby u pediatrických pacientů, kde je jejich zvykání na kardiovaskulárně protektivní chování od útlého věku výhodou, zatímco v zahájení farmakoterapie je u dětí volen zejména zdrženlivější přístup (Goldberg AC. et al., 2011).

Vliv životního stylu na hodnotu lipidogramu prokázala již v 70. letech 20. století Seven Countries Study a přesto, že státy s vyšším cholesterolem vykazovaly i vyšší úmrtnost na kardiovaskulární choroby, výsledky tehdy ještě nebyly brány vážně (Keys A. et al., 1970). O lipidové hypotéze přesvědčili odbornou veřejnost až Goldstein s Brownem, američtí vědci a nositelé Nobelovy ceny, kteří spolupracovali mimo jiné s objevitelem statinů (A. Endo) na jejich vývoji (Goldstein J.L., Brown M.S., 1986, 1990).

Nefarmakologickými opatřeními se rozumí vhodná dieta, nekuřáctví, udržování optimální tělesné hmotnosti a zavedení pravidelné pohybové aktivity do životního stylu (Soška V., 2001).

#### **9.6.1.1. Dieta**

S cílem posoudit efekt různých typů dietních opatření u pacientů s FH byla v r. 2020 publikována metaanalýza 17 studií (Barkas F. et al., 2020). Její závěry byly nejednoznačné a nepřinesly žádná konkrétní doporučení. Základem tedy zůstávají všeobecně platné postupy k dodržování vyvážené stravy s respektováním individuality každého pacienta.

Na tomto místě budou shrnuta základní obecná pravidla výživových doporučení pro pacienty s dyslipidemií, která kladou důraz na plnohodnotnou a vyváženou stravu s nutností regulace množství a složení přijímaných tuků a sacharidů. Eliminovány by měly být tuky s obsahem transmastných kyselin a sníženy tuky s nasycenými mastnými kyselinami, s výhodou je naopak konzumace tuků s převahou mastných kyselin nenasycených. Příjem sacharidů mají zajišťovat komplexní sacharidy, naopak jednoduché cukry je zapotřebí omezovat. Zelenina, případně ovoce by se z důvodu vysokého obsahu vitaminů, vlákniny a minerálních látek měly v jídelníčku objevovat pravidelně, nejlépe denně, naopak omezen či lépe zcela vyloučen by měl být alkohol. Ke zlepšení lipidového profilu je doporučována též konzumace potravin obohacených o rostlinné steroly, stejně tak rozpustná vláknina, která snižuje enterohepatální oběh žlučových kyselin. (Barkas F. et al., 2020, Bohacova V. et al., 2021)

#### **9.6.1.2. Nekuřáctví**

Kouření představuje jeden z ovlivnitelných rizikových faktorů ASKVO, jehož negativní vliv se kromě snížení koncentrace HDL-C projevuje negativními účinky na cévní endotel. Po zanechání kouření se toto riziko naopak snižuje, a to přímo úměrně délce nekuřáctví. Již po roce je sníženo na polovinu a po 2-3 letech dosahuje u pacientů s ICHS rizika osob, které nikdy nekouřily. (Soška V., 2001, Doll R. et al., 2004)

#### **9.6.1.3. Fyzická aktivita**

Fyzická aktivita musí být ordinována uvážlivě dle celkového zdravotního stavu pacienta, zejména kardiovaskulárního a pohybového aparátu. Vhodně zvolený pohyb pak vede ke snížení Tg, zvýšení HDL-C i k mírnému snížení LDL-C, kde je podstatné, že dochází ke změně velikosti částic ve prospěch větších, méně aterogenních. Fyzická aktivita, je-li prováděna správně a pravidelně, vede ke zlepšení celkové zdatnosti a kondice pacienta a přispívá i ke zlepšení nálady. (Tuka V., č. citace 104)

#### **9.6.1.4. Optimální tělesná hmotnost**

Tělesná hmotnost je obrazem fyzické kondice i dietního stylu pacienta, přičemž zejména centrální obezita je rizikovým faktorem ASKVO. Nárůst hmotnosti bývá provázen změnou lipidového spektra s nárůstem Tg a poklesem HDL-C. (Soška V., 2001)



## 9.6.2. Farmakologická léčba

Vzhledem ke genetické povaze onemocnění je k dosažení cílových hladin LDL-C farmakologická léčba u většiny pacientů s FH nepostradatelná. Zahrnuje celou řadu skupin hypolipidemických léků, mezi které řadíme statiny, ezetimib, PCSK9i a mnohé další.

### 9.6.2.1. Pryskyřice

Sekvestranty žlučových kyselin - pryskyřice, mezi které patří cholestyramin, colestipol či colesevelam, působí ve střevě, kde přerušují enterohepatální oběh žlučových kyselin a následkem vzniklého deficitu pak dojde k jejich vystupňované syntéze. Vzhledem k tomu, že základním stavebním kamenem žlučových kyselin je právě cholesterol, dojde k up-regulaci LDL receptorů na povrchu hepatocytů s následným poklesem cholesterolemie v periferní krvi. (Češka R., 2015)

Pryskyřice znamenaly přelom v pohledu na léčbu dyslipidemií vůbec. V roce 1984 byly publikovány výsledky cholestyraminové studie, ve které byly tyto léky 7 let podávány mužům s dyslipidemií. Tito muži měli ve srovnání s placebem kontrolovanou větví nejen nižší celkový a LDL cholesterol, ale zejména o 20 % nižší výskyt ICHS (Brensike JF. Et al., 1984). Jednalo se tedy o první studii, která prokázala, že čím více se sníží LDL-C, tím více se sníží kardiovaskulární riziko.

Pryskyřice jsou v současné době sice již na okraji medicínského zájmu, jsou to ale jediná hypolipidemika, která lze díky jejich nevstřebatelnosti podávat bez obav z rozvoje systémových nežádoucích účinků dětem i těhotným ženám. Nežádoucím účinkem, který výrazně snižuje preskripci této lékové skupiny, je úporná zácpa. Nejen z tohoto důvodu byly po objevu statinů téměř zapomenuty (Češka R., 2015). Své místo v doporučených postupech však mají i nadále (Mach F. et al., 2020).

### 9.6.2.2. Statiny

Lékem volby v léčbě FH a dyslipidemií obecně jsou statiny, které inhibicí intracelulárního enzymu hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázy (HMG-CoA reduktázy) navodí intracelulární depleci cholesterolu, následkem které dojde ke zvýšené expresi LDL-R na buněčných membránách hepatocytů a tím způsobenému zvýšenému vychytávání lipidových částic z plazmy. Tímto mechanismem dochází k poklesu celkového cholesterolu o 20-40 %, LDL-C

o 25-60 %, triglyceridů o 5-20 % a mírnému vzestupu HDL o 5-10 %. Kromě hypolipidemického efektu mají statiny také na lipidech nezávislé účinky, které nazýváme pleiotropní, z nichž lze jmenovat antioxidační, antiinflatorní, antiproliferační, antitrombogenní a endoteliální funkci modulující účinky (Vrablík M., 2016).

Objev této lékové skupiny, ke kterému došlo vlastně náhodou Japoncem A. Endo v roce 1976, znamenal přelom v prevenci ASKVO. Od dob cholestyraminové studie začíná pro hypolipidemika období, ve kterém se očekává, že v intervenčních studiích vedle lipidového spektra ovlivní příznivě zejména KV riziko. Byla provedena řada studií, ze kterých jmenujme průlomovou intervenční 4S studii z počátku 90. let 20. století, která prokázala významné snížení kardiovaskulární i celkové mortality a významné snížení kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených simvastatinem ve srovnání s placebovou větví (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994). Na tomto místě je asi nejzásadnější prezentovat výsledek metaanalýzy statinových studií provedených na 170 000 nemocných, a to redukci kardiovaskulárního rizika o 22 % na každé snížení koncentrace LDL-C o 1 mmol/l (Baigent C. et al., 2010).

Statiny se zejména u nemocných s FH snažíme podávat ve vysokých dávkách. V současné době jsou doporučovány atorvastatin a rosuvastatin, které jsou ve svých maximálních dávkách co do schopnosti redukovat LDL-C nejpotentnější (Law M.R. et al., 2003), ale procento pacientů užívajících jiné statiny, fluvastatin nebo simvastatin, též není zanedbatelné. Vzhledem k vysokým výchozím hodnotám LDL-C pacientů s geneticky modifikovanou dyslipidemií samotná monoterapie statinem k dosažení stále ambicióznějších terapeutických cílů nestačí a je zapotřebí kombinované léčby.

Limitací v nasazení léčby či jejím pokračování může být statinová intolerance neboli nežádoucí účinek léčby, který vede k jejímu vysazení. Kompletní statinová intolerance je definována jako neschopnost tolerovat 2 a více statinů v minimálních dávkách, parciální potom v dávkách dostatečných k dosažení cílové hladiny LDL-C (Štulc T. et al., 2015). Nejčastějším nežádoucím účinkem je myopatie asociovaná se statiny (SAM, statin associated myopathy). Myotoxická statinů je způsobena přímo inhibicí HMG-CoA reductázy, následkem které se snižuje i produkce mevalonátu a dalších metabolitů (genanyl-pyrofosfátu, farnesyl-pyrofosfátu a skvalenu). Ačkoli tento děj probíhá primárně v játrech, zejména lipofilní statiny mohou pronikat i do svalových vláken, kde sníženou produkcí těchto metabolitů může docházet k membranolýze nebo též sníženému množství ubichinonu (koenzym Q10) a tím k mitochondriální dysfunkci a útlumu produkce energie (Taylor BA., Thompson PD., 2015).

Prevalence SAM se odhaduje mezi 1-29 %, přičemž nižší výskyt udávají randomizované studie, vyšší pak data z registrů a studie observační. Nižší výskyt nežádoucích účinků v randomizovaných studiích je dán výběrem pacientů, kde se riziková pacienta obvykle neobjeví, neboť jsou zachyceni vylučovacími kritérii. (Pella D. et al. 2016, Laufs U. et al., 2017) Skutečných kompletních intolerantů je však stejně jako závažných nežádoucích účinků, ze kterých jmenujme rhabdomyolýzu s frekvencí 1:100 000 léčených či smrt v souvislosti s rhabdomyolýzou, která postihne 1 léčeného pacienta z milionu, velmi málo (Baigent C. et al., 2010). Problematice statinové intolerance bude věnována pozornost i dále, ve druhé části disertační práce.

### 9.6.2.3. Ezetimib

Ezetimib je selektivní inhibitor absorpce cholesterolu v tenkém střevě, jehož koncentrace v portální krvi se po užití tohoto léčiva snižuje. Reakcí hepatocytu je nejen zvýšená exprese LDL receptorů, ale i stimulace syntézy LDL-C v jaterní buňce jako odpověď na snížený cholesterolový příjem (Phan B.A. et al., 2012). Z popsaného mechanismu účinku vyplývá, že efekt ezetimibu na hladiny krevních lipidů bude výraznější, použijeme-li kombinaci se statinem, který tuto kompenzatorně zvýšenou syntézu zablokuje. Tento mechanismus se nazývá duální inhibice a lze jí dosáhnout aditivní redukce LDL-C oproti monoterapii statinem až o 20 % (Vavlukis M. et al., 2018).

Ezetimib dlouho provázela nedůvěra samotných lékařů i odborných společností, neboť chyběly důkazy z morbiditně-mortalitních studií. To se změnilo publikací výsledků studie IMPROVE-IT. Do té bylo zařazeno více než 18 tisíc pacientů s anamnézou akutního koronárního syndromu, kteří byli randomizováni do 2 větví, přičemž jedné byl podáván simvastatin 40 mg v monoterapii a druhé v kombinaci s ezetimibem 10 mg. Během 7 let trvání studie došlo ke statisticky významnému rozdílu ve výskytu i úmrtí na kardiovaskulární příhody, což přineslo definitivní potvrzení „LDL hypotézy“ rozvoje aterosklerózy (Canon CP. et al., 2015).

V současné době jsou k dispozici i fixní kombinace statin/ezetimib, které mohou zlepšit adherenci pacientů k hypolipidemické léčbě a tím i usnadnit dosahování cílových hladin LDL-C. Proto při nedostatečném efektu maximální dávky statinu by měl být do kombinace ezetimib přidán (Mytilinaiou M. et al., 2018).

#### 9.6.2.4. PCSK9 inhibitory

Velkým pokrokem a nadějí pro pacienty s těžkou dyslipidemií či statinovou intolerancí bylo rozšíření výzkumu 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. (Jia X. et al., 2021, Karásek D., 2021)

Výzkum monoklonálních protilátek proti proteinu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin typ 9), PCSK9 inhibitorů (PCSK9i), byl velmi rychlý. Protein PCSK9 byl objeven relativně nedávno, 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 jejich 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). Příznivý bezpečnostní profil slibně se vyvíjejícího léčiva naznačily práce, které zkoumaly homozygoty charakterizované úplnou absencí PCSK9 proteinu v séru. Ačkoli měli tito jedinci velmi nízké hladiny LDL-C (<0,4 mmol/l), nebyl zaznamenán žádný negativní vliv na růst, intelekt či fertilitu (Cohen JC. et al., 2006). Tato zjištění byla podkladem klinických výzkumů, které byly zahájeny v roce 2009. Možností inhibice PCSK9 proteinu je více, ale výzkum monoklonálních protilátek, které blokují vazebné místo proteinu v LDL receptoru, pokročil nejdále. 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 umožní normální průběh recyklace receptoru a jeho opětovné 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 v případě 300 mg alirocumabu) týdny. Obě molekuly, evolocumab i alirocumab, byly testovány v řadě klinických studií shrnutých do programu PROFICIO (u evolocumabu) a ODYSSEY (pro alirocumab). První studie hodnotily zejména vliv podávaných léčiv na hodnoty plazmatických lipidů. V popředí zájmu byl LDL-C,

sledovány byly i ostatní parametry jako apolipoprotein B či lipoprotein Lp (a). 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 placebo, přičemž je nutné poznamenat, že i placebová větev byla tvořena vysoce předléčenou populací (Sabatine MS. et al., 2017, Schwartz GG. et al., 2018).

*V České republice je možnost léčit PCSK9i od 1.6.2018. Jedná se o léčbu centrovou, která je poskytována a hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění za předpokladu splnění definovaných úhradových podmínek. CPK bylo jedním z prvních pracovišť, které se touto léčbou začalo zabývat a v současné době je největší v České republice s více než 500 léčenými pacienty. Soubor prvních 314 z nich byl zpracován s cílem posoudit, nakolik jsou výsledky léčby PCSK9i v reálné praxi srovnatelné s výsledky velkých randomizovaných studií. Závěry jsou součástí druhé části disertační práce.*

#### **9.6.2.5. Další farmakologická léčba**

##### **9.6.2.5.1. Inclisiran**

Inclisiran je další ze skupiny biologických léčiv, který je již pro použití v České republice schválen s možností preskripce od 1.4.2023. Jeho účinek je založen na interferenci s RNA. 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, s výjimkou podání posilovací dávky 3 měsíce po dávce první, že subkutánní aplikace probíhají v intervalech 6 měsíců, a to výhradně ve zdravotnickém zařízení, čímž bude vyloučena noncompliance pacientů. Účinnost a bezpečnost inclisiranu byla testována v programu ORION, přičemž efekt této léčby u pacientů s heterozygotní formou FH byla ověřena ve studii ORION-9. Po 4 dávkách inclisiranu došlo k redukci LDL-C o 39,7 % (Raal

FJ. et al., 2020). Pacienti s ASKVO byli testováni ve větvi ORION-10. Zde léčba inclisiranem vedla po 4 dávkách k 49,9% snížení LDL-C (Ray KK. et al., 2020). Nežádoucí účinky se vyskytly pouze u malého procenta pacientů, přičemž se jednalo o mírné a nezávažné reakce v místě vpichu.

#### **9.6.2.5.2. Kyselina bempedová**

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)

Účinnost a bezpečnost bempedové kyseliny byla prokázána v programu CLEAR, a to jak v kombinaci s jinými hypolipidemiky, tak i v monoterapii. Metaanalýza 4 studií programu CLEAR potvrdila souhrnné snížení LDL-C o 24,5 % napříč skupinami (Banach M. et al., 2020). Užívaná samostatně snižuje LDL-C méně než v kombinaci se statiny (Pirillo A., Catapano AL., 2022), 38% redukce LDL-C lze dosáhnout kombinací s ezetimibem, kde se uplatňuje, podobně jako u statinů, mechanismus duální inhibice (Ballantyne CM. et al., 2018, Laufs U. et al., 2019). Vzhledem k tomu, že kyselina bempedová kompetuje s urátem o transportní mechanismy v ledvinách, byl v aktivně léčené větvi vyšší výskyt asymptomatické hyperurikémie, dny a snížené glomerulární filtrace (Laufs U. et al., 2019). Kyselina bempedová se podává perorálně formou tablet po 180 mg v jedné denní dávce.

#### **9.6.2.5.3. Evinacumab**

Další slibnou účinnou látkou se zdá být evinacumab, monoklonální protilátka proti angiopoietin-like 3 proteinu (ANGPTL3), jehož fyziologickou funkcí v hepatocytu je inhibice lipoproteinové a endotelové lipázy (Jia X. et al., 2021). Zablokováním funkce ANGPTL3 došlo u pacientů s hypertriglyceridemií k 80% snížení hladiny Tg (Ahmad Z. et al., 2019). Velkou výhodou evinacumabu je, že jeho funkce není závislá na aktivitě LDL receptorů, čehož může

být s výhodou využito i u homozygotů FH, u kterých tato léčba vedla k 49% redukci LDL-C (Raal FJ. et al., 2020).

#### **9.6.2.5.4. Lomitapid**

Lomitapid, inhibitor mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP) je v České republice schválen (úhrada pouze podle § 16) pro léčbu homozygotů a těžkých heterozygotů FH. Inhibicí MTP, který hraje významnou roli v lipidaci apoB a formaci chylomikronů a VLDL částic, lze dosáhnout redukci LDL-C o 50 % a triglyceridů o 40-65 %. Velkou výhodou lomitapidu je, že k účinku nevyžaduje zapojení LDL-R a je tedy vhodný i pro homozygoty FH. Nevýhodou je akumulace lipidů v játrech s možností rozvoje chronické hepatopatie (Cuchel M. et al., 2007, Vrablík M., 2016).

#### **9.6.2.5.5. Mipomersen**

Mipomersen ze skupiny anti-sense oligonukleotidů (ASO), která využívá princip inhibice translace proteinů potřebných k produkci aterogenních lipoproteinových částic, byl povolen k použití pouze v USA k léčbě pacientů s homozygotní formou FH. Blokováním syntézy apolipoproteinu B redukuje počet LDL částic (zejména malých denzních) u pacientů s FH o 25-50 %. Kvůli frekventním nežádoucím účinkům byl však stažen a větší rozšíření nelze očekávat. (Macchi C., et al., 2019, Karasek D., 2021)

### **9.6.3. Ostatní terapie familiární hypercholesterolemie**

#### **9.6.3.1. Lipoproteinová aferéza**

Lipoproteinová aferéza (LA) je extrakorporální procedura, při které se z plazmy selektivně odstraňují lipoproteiny obsahující apolipoprotein B. Dříve používaný termín LDL aferéza byl nahrazen právě přesnějším přívlastkem lipoproteinová, neboť vedle LDL-C dochází k eliminaci i chylomikronů, VLDL lipoproteinů a lipoproteinů Lp (a) (Stefanutti C., Thompson GR., 2015). Tato metoda je rezervována pro pacienty s nejzávažnějšími poruchami lipidového metabolismu, jako jsou homozygoté FH nebo jim fenotypově podobní těžcí heterozygoté či pacienti s těžkou hypertriglyceridémií, principu extrakorporální eliminace lze použít i u gravidních pacientek (Thompson GR., et al., 2010, Cashin-Hemphill L. et al., 2000). Metodou LA dojde k akutní redukci plazmatického LDL-C přibližně o 49–76 % na velmi nízké cílové hladiny, z dlouhodobého pohledu se jedná o průměrné snížení LDL-C o 45–52 % (Bosch T. et

al., 1993). Četnost procedury je dána vážností stavu pacienta a probíhá nejčastěji 1krát za 2 týdny (Gordon BR., 2000). Z nežádoucích účinků LA lze jmenovat lehké nespecifické symptomy jako slabost, nauzea při možné hypotenzi, nicméně jejich výskyt je nízký a nepřesahuje 4 % (Bláha V. et al., 2015). Při dlouhodobé léčbě se může rozvinout anémie s nutností substituce železa a folátů. V České republice má nejbohatší zkušenosti s touto eliminační metodou centrum v Hradci Králové.

### **9.6.3.2. Chirurgická léčba**

#### **9.6.3.2.1. Metabolická chirurgie**

Pojem metabolická chirurgie byl zaveden již v 70. letech minulého století, kdy Buchwald částečně vyřazoval 200 cm distálního ilea z indikace hypercholesterolemie. Tito pacienti byli ve studii POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias) porovnáváni s placebovou větví, která byla indikována k dietní léčbě. Pacienti byli sledováni 12–20 let a výsledky byly přesvědčivé, došlo k poklesu LDL-C o 23 %, úmrtí na ICHS a snížení výskytu IM o 35 % a k dalšímu potvrzení „lipidové hypotézy“. Přesto je v léčbě dyslipidémie, zejména pro četné nežádoucí účinky, metabolická chirurgie využívána minimálně a její hlavní indikací je léčba obezity. (Češka R., 2015, Cintra RR. et Sposito AC., 2010)

#### **9.6.3.2.2. Transplantace jater**

Vzhledem k lokalizaci většiny LDL-R na povrchu hepatocytů se u homozygotů FH nabízí jako kauzální terapie i transplantace jater (eventuálně kombinovaná s transplantací srdce při již přítomném aterosklerotickém postižení koronárních tepen) s představou vnesení funkčních LDL-R. Dle japonské kazuistiky došlo po transplantaci k 80% redukci LDL-C následované rychlou regresí kožních klinických projevů FH, xantomatózy, dlouhodobý vliv na ASKVO však není jasný. Samozřejmostí je po této operaci doživotní imunosupresivní léčba. (Ishigaki Y. et al., 2019)

#### **9.6.3.3. Genová terapie**

Stále ve fázi úvah a prvních experimentů je rovněž genová terapie, která jako jediná může být terapií kauzální. V léčbě FH zatím není příslib brzkého nástupu této možnosti, nicméně v léčbě jiné dyslipidémie, familiární chylomikronémie způsobené defektem genu pro lipoproteinovou lipázu, byla testována a jako první schválena první genová terapie alipogen tiparvec,



známější pod firemním názvem Glybera, díky níž je pomocí adenovirového vektoru chybějící genetická informace do genomu vnesena. Rozšíření terapie brání vysoká cena neúměrná krátké době účinku a náročnost podání. (Bryant LM. et al., 2013)

## **10. Hypotézy, cíle práce, metody**

### **10.1. 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, zejména Lp (a), dalších parametrů lipidového metabolismu, arteriální hypertenze, nikotinismu.

Statinová intolerance v klinické praxi jistě existuje, je však přeceňována.

### **10.2. 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.

### **10.3. Metody**

Standardní klinická práce s pacienty v CPK. 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. Srovnání hodnot parametrů mezi časem před léčbou a jednotlivými časy během léčby bylo provedeno Dvouvýběrovým t-testem (Two sample t-test) vždy pro všechny

pacienty v obou sledovaných časech. Závislosti mezi sledovanými lipidovými parametry a věkem byly v rámci univariální analýzy posouzeny pomocí Pearsonových korelačních koeficientů. V případě srovnání dvou skupin byl v rámci univariální analýzy použit dvouvýběrový t test a v případě srovnání tří skupin byl použit ANOVA test. Grafické porovnání bylo provedeno pomocí Krabicových grafů (Box plots). Proměnné s p hodnotou  $p < 0,25$  z univariální analýzy vstoupily následně do multivariální analýzy pomocí zobecněného lineárního modelu (General linear model), kde byly již jako signifikantní brány proměnné s p hodnotou  $p < 0,05$ .

## **11. Výsledky prezentované ve vybraných publikacích, které jsou podkladem disertační práce**

*Na tomto místě uvádím stručné shrnutí k jednotlivým článkům, kompletní znění je k dispozici v přílohách.*

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

**Část I – biochemická a genetická charakteristika.**

*– viz. Příloha I*

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

**Část II – klinická charakteristika.**

*– viz. Příloha II*

## **Úvod**

Familiární hypercholesterolemie přináší svému nositeli zvýšené riziko předčasné manifestace aterosklerózou podmíněného kardiovaskulárního onemocnění, nicméně ne všichni pacienti s touto diagnózou ASKVO vyvinou.

## **Cíl práce**

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. Provedli jsme retrospektivní analýzu dat s cílem posoudit vliv jednotlivých lipoproteinů i dalších rizikových faktorů na rozvoj ASKVO a současně tyto parametry porovnali u nemocných s a bez ASKVO a mezi jednotlivými podskupinami FH. Současně jsme chtěli potvrdit, že pacienti profitují z vedení léčby na specializovaném pracovišti.

## **Charakteristika souboru a metody**

Soubor analyzovaný retrospektivně tvořilo 1236 pacientů s FH (395 mužů a 841 žen, průměrného věku  $44,8 \pm 16,7$  let). Všichni byli sledováni na jednom pracovišti. Diagnóza FH byla stanovena dle DLCN kritérií. Z celkových 1236 pacientů bylo 1008 z nich geneticky analyzováno - 854 je suspektních z receptorové, klasické FH a 154 má FDB potvrzenou. RF byly hodnoceny klinicky. Soubor byl dále rozdělen na jednotlivé skupiny, které byly vzájemně porovnávány.

## **Výsledky**

Všechny lipidové parametry s výjimkou Lp (a) v čase signifikantně poklesly (LDL-C o 49,8 %, 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. Vyšší vstupní hladiny byly pozorovány u podskupiny s receptorově podmíněnou FH, v průběhu sledování ale dosáhla větší redukce v koncentraci LDL-C oproti skupině FDB.

## **Závěr**

FH je zásadním RF pro rozvoj ASKVO. Byla potvrzena významná role LDL-C, ale potvrdili jsme i silnou vazbu ASKVO s ostatními lipidovými parametry, zejména s Lp (a) a Tg. FH není jediný RF a k redukci kardiovaskulárního rizika je třeba pátrat po dalších. Pacienti s diagnózou FH profitují již ze samotného vedení léčby na specializovaném pracovišti.

**Články byly publikovány v časopise *Frontiers in Genetics* s IF=4,772.**

Kompletní články v anglickém jazyce jsou přiloženy v přílohách.

**Příloha I:**

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

**Příloha II:**

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.

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

– viz. Příloha III

#### **Úvod**

Dle recentních prací je LDL-C považován za hlavní kauzální faktor aterosklerózy. Jako hlavní cíl léčby je ovlivňován nefarmakologicky i farmakologicky, přičemž nejmodernějšími hypolipidemiky jsou monoklonální protilátky proti PCSK9 proteinu, PCSK9 inhibitory. Klinické studie prokázaly redukci LDL-C 56-62 %, cenná jsou ale rovněž data z každodenní klinické praxe.

#### **Cíl práce**

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 výší vstupní hladiny LDL-C a výší jejího poklesu na léčbě. S ohledem na velikost souboru a na délku sledování nebylo naším cílem posoudit vliv na KV morbiditu a mortalitu.

#### **Charakteristika souboru a metody**

Do souboru bylo zařazeno 314 pacientů, 138 mužů a 176 žen průměrného věku 63 (rozmezí 24-89) let. Zařazování byli pacienti s familiární hypercholesterolémií v primární i sekundární prevenci ASKVO a pacienti v sekundární prevenci bez diagnózy FH. Zařazování splňovali indikační kritéria zdravotních pojišťoven pro úhradu PCSK9 inhibitorů. Biochemická vyšetření a klinické kontroly byly prováděny před zahájením léčby a dále ve 12., 24. týdnu, po 1 roce a po 2 letech léčby.

#### **Výsledky**

Koncentrace LDL-C se snížila z průměrné vstupní hodnoty 4,59 mmol/l na 1,72 mmol/l po 2 letech léčby (-62,4 % oproti výchozí hodnotě). Průměrný pokles celkového cholesterolu činil

po stejné době 43,9 %. Hladiny lipoproteinu Lp (a) se snížily z 0,79 g/l na 0,59 g/l (-25,4 %) po 12 týdnech terapie. Změny v ApoB odrážely změny pozorované u LDL-C, zatímco hodnoty HDL-C zůstaly téměř nezměněny. Došlo k významnému poklesu hladin Tg (30,25 %), ačkoli není tento parametr primárním cílem léčby PCSK9i. Metabolismus glukózy léčbou ovlivněn nebyl. Dynamika změn koncentrací LDL-C byla podobná ve skupinách FH a non-FH a srovnatelně i u pacientů v primární a sekundární prevenci ASKVO, přičemž 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 výši 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 65,74 % pacientů v sekundární prevenci ASKVO a 35,87 % v prevenci primární. Po 2 letech terapie dosahoval pokles u skupiny alirocumab 64,69 % a u skupiny evolocumab 61,02 %. Během dvouletého sledování byla léčba přerušena u 36 pacientů. Nežádoucí účinky referovalo 28 pacientů (9 % souboru), z nichž 15 léčbu ukončilo.

## **Závěr**

Výsledky práce potvrzují, že se jedná o účinnou, bezpečnou a dobře tolerovanou léčbu, jejíž efekt byl srovnatelný s výsledky velkých randomizovaných klinických studií. Díky přesvědčivému vlivu na LDL-C mají tato léčiva velký potenciál snižovat kardiovaskulární riziko i u nejrizikovějších skupin nemocných, u kterých standardní hypolipidemická léčba nebyla tolerována nebo nebyla dostatečně účinná.

**Článek byl publikován v časopise *Current Atherosclerosis Reports* s IF=5,113.**

Kompletní článek v anglickém jazyce je přiložen v přílohách.

## **Příloha III:**

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>.



## **11.4. Statinová intolerance v klinické praxi.**

– viz. Příloha IV

### **Úvod:**

Základem léčby FH jsou inhibitory HMG-CoA reductázy, statiny, které prostřednictvím redukce koncentrací LDL-C snižují celkové kardiovaskulární riziko svých uživatelů, a to tím více, čím déle jsou užívány (Baigent C. et al., 2010, Collins R. et al., 2016). Počet pacientů užívajících tuto lékovou skupinu 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). Nezřídka se ovšem stává, že intolerance jednoho statinu je chybně interpretována jako intolerance celé lékové skupiny a vysoce rizikový pacient pak zůstává neopodstatněně neléčen.

### **Cíl práce:**

Cílem práce bylo stanovit, kolik pacientů referovaných do CPK s diagnózou statinové intolerance je skutečnými kompletními intoleranty, respektive pokusit se nasadit vhodnou hypolipidemickou léčbu primárně založenou na farmakoterapii statinem. Dalším cílem bylo stanovit míru dosažení cílových hodnot LDL-C navzdory anamnéze statinové intolerance.

### **Charakteristika souboru**

Analyzováno bylo 300 pacientů, kteří byli do CPK odesláni s diagnózou statinové intolerance s žádostí o nastavení terapie. Statinová intolerance byla definována jako nežádoucí příhoda během statinové léčby, která vedla k jejímu vysazení. Počtem testovaných statinů či zkoušenými dávkami se jednotliví pacienti odlišovali, tato informace však často v jejich dokumentaci chyběla. 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, 43,3 % však referovalo i jiné, nejčastěji dyspeptické obtíže, kožní projevy či nespavost, a to buď v kombinaci se svalovými nežádoucími účinky, nebo samostatně.

## **Výsledky**

Z celkového souboru čítajícího 300 pacientů se statin (atorva-, rosuva-, fluva-, simvastatin) 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.

## **Závěr:**

Výsledky ukázaly, že statinová intolerance je pojem nadužívaný a skutečných kompletních intolerantů je velmi málo. Pouze jedné čtvrtině pacientů referovaných do CPK s diagnózou statinové intolerance nebylo možno navzdory vynaloženému úsilí žádnou farmakologickou léčbu nabídnout. Trpělivým přístupem s využitím ostatních preparátů, alternativních dávkovacích režimů a kombinované terapie se u většiny zdánlivých intolerantů farmakoterapii podařilo nasadit a u 21 % z nich bylo dokonce dosaženo cílové hladiny LDL-C pro konkrétní kategorii kardiovaskulárního rizika.

**Článek byl publikován v časopise *Current Atherosclerosis Reports* s IF=5,113.**

Kompletní článek v anglickém jazyce je přiložen v přílohách.

## **Příloha IV:**

Statin Intolerance in Clinical Practice. Snejdrlva M, **Altschmiedova T**, Vrablik M. et al. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 Jun 3;22(7):27. doi: 10.1007/s11883-020-00845-9. PMID: 32495058.

## **11.5. Vliv mezinárodní spolupráce na screening a léčbu familiární hypercholesterolemie: Výsledky projektu ScreenPro FH.**

– viz. Příloha V

### **Úvod**

I přesto, že se dostupný trh farmakologických preparátů určených k léčbě FH neustále rozrůstá, zůstává velké procento pacientů, kteří léčeni nejsou. Jedním z důvodů je fakt, že unikají diagnostickému procesu a o své nemoci neví. Vzhledem k výši kardiovaskulárního rizika, které nemocným neléčená FH přináší, vyvstává naléhavá potřeba tyto jedince aktivně vyhledávat a účinnou léčbu zahájit. Tomu má pomoci i funkční mezinárodní síť, projekt ScreenPro FH.

### **Cíl práce**

Cílem projektu 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.

### **Charakteristika souboru a metody**

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.

## Výsledky

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 41,5 %, TC o 32,3 % 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.

## Závěr

Mezi jednotlivými státy se úroveň povědomí o nemoci a s tím související množství diagnostikovaných a správně léčených pacientů značně liší. ScreenPro FH se dle prvních výsledků ukazuje jako užitečný projekt, který využitím zkušeností úspěšnějších států zvýšil počet diagnostikovaných a nově léčených pacientů s FH, jakožto i povědomí o této nemoci ve státech střední, východní a jižní Evropy, kde dosud FH nebyla v centru lékařského zájmu. Průměrné aktuální koncentrace LDL-C jsou od doporučených sice ještě vzdálené, je ale předpoklad, že rozšířením moderní léčby se situace bude dále zlepšovat.

**Článek byl publikován v časopise *Current Atherosclerosis Reports* s IF=5,113.**

Kompletní článek v anglickém jazyce je přiložen v přílohách.

## Příloha V:

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.

## 12. Další vlastní výsledky

### 12.1. Statinová intolerance u pacientů s familiární hypercholesterolémií – subanalýza 73 pacientů.

#### Úvod

Nepublikovaná práce vychází z pilotního projektu analýzy 300 pacientů referovaných do Centra preventivní kardiologie s anamnézou statinové intolerance, který byl detailně rozebrán v kapitole 11.4.

#### Charakteristika souboru

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. Všichni byli odesláni k dispenzarizaci do CPK s žádostí o nasazení léčby, která nebyla pro nežádoucí účinky tolerována. Důvody intolerance byly nejčastěji svalové bolesti či svalová slabost, elevace kreatinkinázy, hepatopatie či jiné nespecifické obtíže (gastrointestinální obtíže či bolesti hlavy).

#### Výsledky

Ze 73 neléčených pacientů se podařilo hypolipidemika nasadit 66 z nich (90,4 %), přičemž v 80,8 % se jednalo o statin. Pouze 14 pacientů bylo klasifikováno jako kompletní statinový intolerant, zcela bez léčby jsme pak byli nuceni ponechat 7 pacientů. (Viz **Obr. 1**) Nejlépe tolerovaným statinem byl rosuvastatin, který jsme nasadili u 64 % pacientů. (Viz **Obr. 2**)

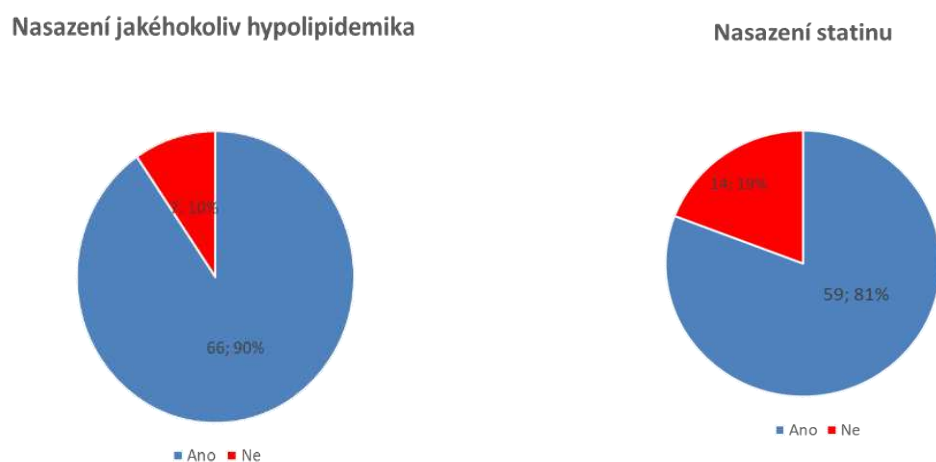
#### Diskuze a závěr:

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. (Viz **Obr. 3**) U přibližně třetiny

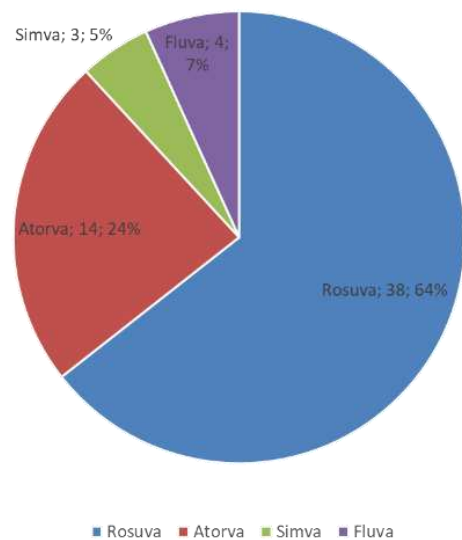
pacientů se podařilo nasadit ezetimib, který 25 pacientů užívá v kombinaci se statinem, 4 pacienti v monoterapii. Na zavedené léčbě docílilo 53 % souboru redukcí LDL-C o 50 %, 29 % pacientů dokonce dosáhlo cílové hladiny LDL-C dle své kategorie KV rizika.

Výsledky práce ukázaly, že statinová intolerance je pojem nadužívaný. V klinické praxi se často stává, že netolerování 1 preparátu je chybně interpretováno jako intolerance celé lékové skupiny. U pacientů, kteří byli do CPK referováni bez léčby, kterou neužívali pro nežádoucí účinky, se vhodnou podařilo nalézt u 88 % z nich a jako kompletní intoleranti hypolipidemické léčby bylo klasifikováno pouze 9,5 %. V některých případech byla dostačující pouhá záměna statinu za jiný v běžné dávce, jindy za nutnosti použití alternativních dávkovacích schémat či kombinované terapie. V každém případě si tito pacienti zaslouží zvláštní péči, nejlépe ve specializovaném centru pro léčbu dyslipidemií, neboť neopodstatněné ponechání těchto jedinců s vysokým až velmi vysokým KV rizikem bez farmakoterapie může mít fatální následky. Soubor byl analyzován ještě před plošným zavedením PCSK9 inhibitorů do klinické praxe, přičemž lze předpokládat, že by konečné počty neléčených pacientů či počty dosahujících cílových koncentrací LDL-C byly touto moderní léčbou významně ovlivněny.

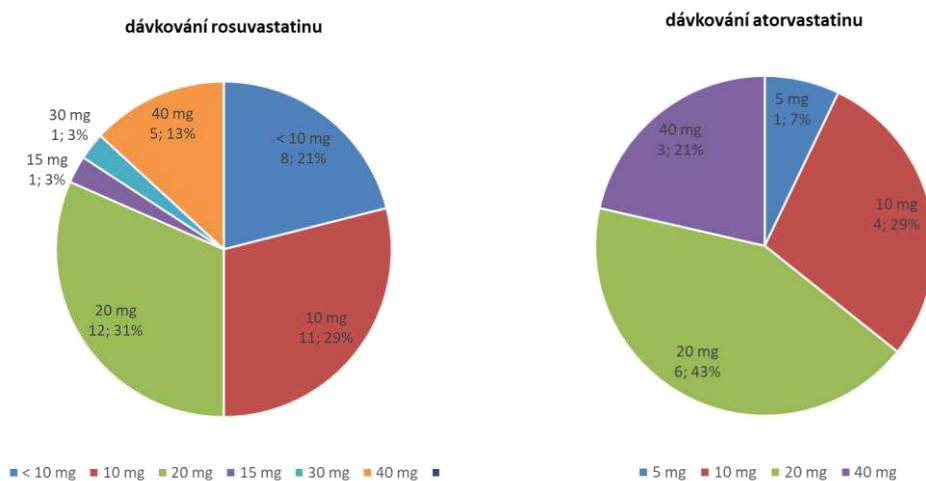
**Obr.1: Nasazení léčby u zdánlivých statinových intolerantů**



**Obr. 2: Rozložení nasazených skupin jednotlivých statinů**



**Obr. 3: Alternativní dávkování rosuva- a atorvastatinu**



## 12.2. První zkušenosti s inclisiranem v běžné klinické praxi.

### Úvod

Inclisiran, malá interferující mRNA, která dokáže zablokovat syntézu proteinu PCSK9 v hepatocytu, je po PCSK9 inhibitech z biologických léčiv v pořadí druhý, který byl schválen pro podání kardiovaskulárně nejrizikovějším pacientům v České republice a od 1.4.2023 ho mohou lékaři po splnění úhradových podmínek volně předepisovat. Na tomto místě budou prezentovány výsledky prvních pacientů léčených inclisiranem v CPK, který byl formou vzorkových preparátů farmaceutickou firmou poskytnut. Výsledky studie ORION přinesly po 4 dávkách 39,7% redukci LDL-C u pacientů s FH, analogicky 49,9% redukci u pacientů v sekundární prevenci ASKVO (Raal FJ. et al., 2020, Ray KK. et al., 2020).

### Charakteristika souboru a metody

Prvním 16 pacientům (7 žen, 9 mužů průměrného věku  $60 \pm 17$  let) v CPK byl inclisiran 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. Tito pacienti buď nesplnili úhradové podmínky pro podání PCSK9i, nebo jim byla tato léčba z různých důvodů, zejména intolerance nebo nedostatečného účinku, ukončena. 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 žádný.

### Výsledky

TC z průměrné vstupní hodnoty 6,48 mmol/l poklesl po posilovací dávce na 5,01 mmol/l a po dalších 6 měsících na hodnotu 4,70 mmol/l, celkem tedy o 27 %. O celkem 37 % klesl LDL-C a to z hladiny 4,09 mmol/l, přes 2,76 mmol/l ve 3. měsíci léčby až po 2,56 mmol/l po 9 měsících. 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. Kompletní přehled viz **Obr.4**. Z nežádoucích



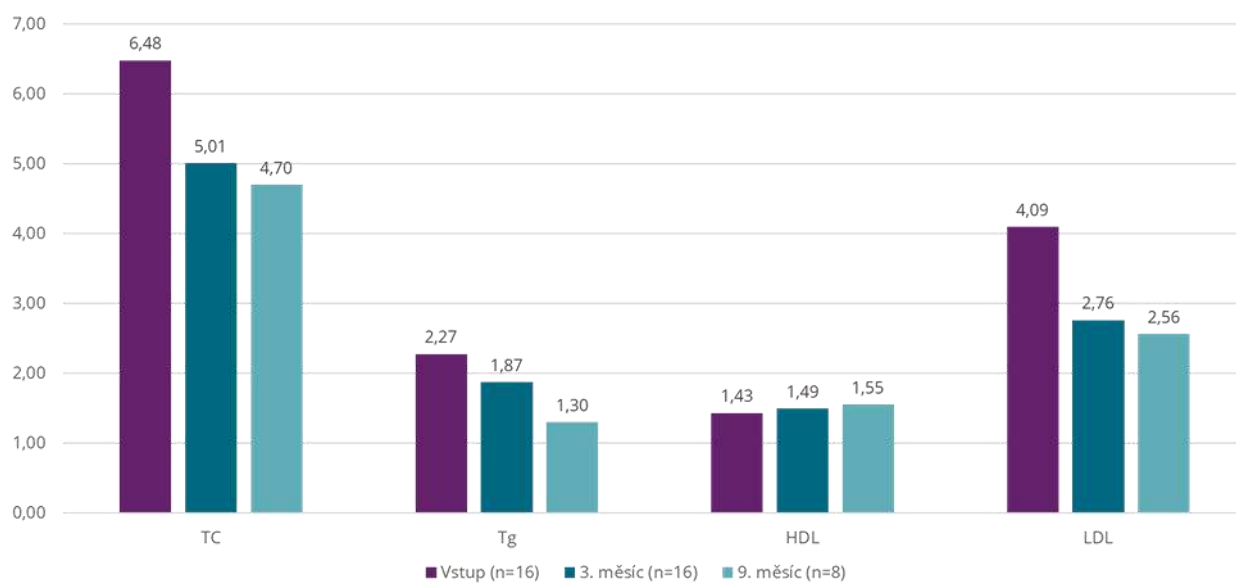
účinků byla 1krát hlášena reakce v místě vpichu a zhoršení projevů atopického ekzému. Ve 2 případech byla léčba pro nulový efekt ukončena.

## **Diskuze a závěr**

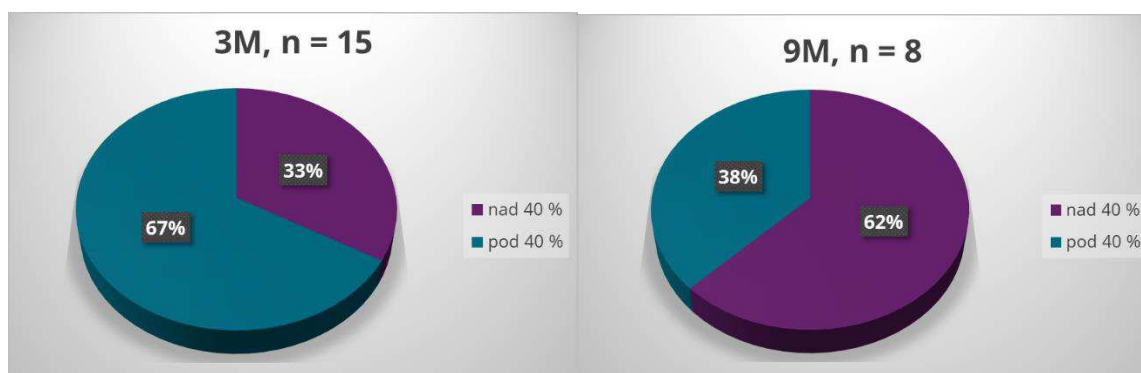
První výsledky se jeví jako velice slibné, a i vzhledem k velmi nízkému počtu pacientů v souboru se účinnost léčby na hodnoty parametrů lipidového metabolismu blíží výsledkům programu ORION a co je nejzásadnější, v čase narůstá (viz **Obr. 5**). Vypozorovali jsme i rozdíly v účinnosti léčby mezi jednotlivými 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 (viz **Obr. 6**). Naše výsledky byly jistě ovlivněny spektrem pacientů, kterým byla léčba podávána. Pověšinou se jednalo o komplikované pacienty, kteří byli i k léčbě jinými hypolipidemiky rezistentní nebo ji nemohli z důvodu intolerance či nesplnění úhradových podmínek užívat. Indikace inclisiranu podléhá úhradovým podmínkám stejně jako u PCSK9i, tyto podmínky jsme však z důvodu získání vzorků léčiva mohli ignorovat.

Podobně jako PCSK9i se inclisiran jeví jako vhodná léčba u pacientů, kterým nemohou být statiny podávány v dávce dostatečné k dosažení cílových hodnot LDL-C nebo u kterých není těchto cílů dosaženo navzdory intenzivní statinové terapii s nebo bez kombinace s ezetimibem. Subkutánní aplikace pouze 2x ročně během pravidelných kontrol nejen v lipidologických ambulancích zvyšuje komfort pacientů a zajišťuje 100% adherenci k léčbě.

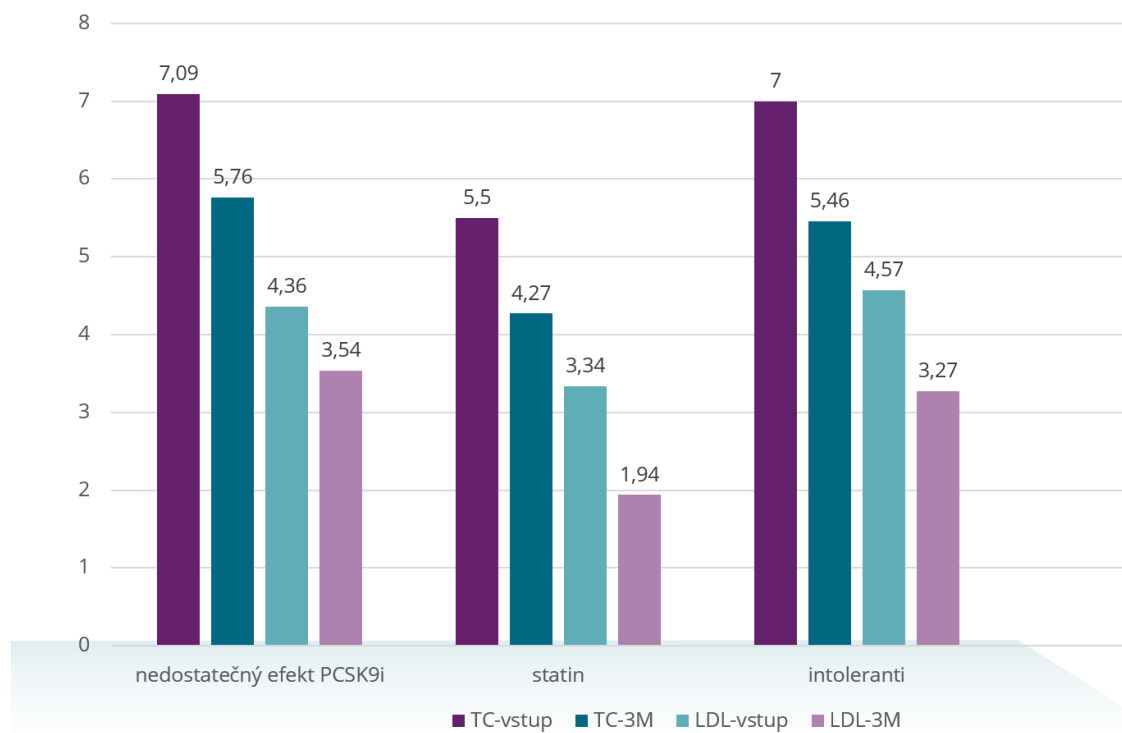
**Obr. 4: Vývoj parametrů lipidového metabolismu na léčbě inclisiranem**



**Obr. 5: Redukce LDL-C, vývoj v čase**



**Obr. 6: Rozdíly v efektu léčby mezi jednotlivými skupinami pacientů**



## 13. Diskuze

Je již nepopíratelným faktem, že FH přináší svému nositeli cestou vrozeně zvýšeného LDL-C riziko předčasné manifestace ASKVO. Toto riziko je u všech pacientů s danou diagnózou minimálně vysoké, při kombinaci s dalšími rizikovými faktory či již po prodělané cévní příhodě dokonce velmi vysoké.

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, R. C., Ballantyne, C. M., 2021).

Pravidelně aktualizované doporučené postupy odborných společností poskytují ucelený návod k diagnostice a léčbě dyslipidemií, který respektuje principy medicíny založené na důkazech (EBM – evidence based medicine). Jako prostředek k redukci KV rizika kladou důraz na dosažení primárních a sekundárních cílů. Tím 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 (Mach F. et al., 2020). Navzdory jasným doporučením není procento pacientů, kteří tyto cílové hodnoty dosahují, uspokojivé. Studie DaVinci, ve které bylo sledováno téměř 6 tisíc pacientů z 18 evropských zemí, a to v primární i v sekundární prevenci, ukázala, že pouze 33 % doporučený cíl LDL-C dle aktuálních guidelines z roku 2019 splňuje (Ray KK. et al., 2020).

Příčin se nabízí více. Pomineme-li již zmiňovanou poddiagnostikovanost FH, nelze opomenout, že ani po stanovení diagnózy nejsou zdaleka všichni pacienti (správně) léčeni. Doporučené postupy staví v souladu s klinickou praxí do pozice léku 1. volby statiny.

Ačkoli jsou statiny léky účinné a bezpečné a uživatelům přinášejí benefit v redukci kardiovaskulární morbidity a mortality, což bylo prokázáno v řadě klinických studií a další nadále přibývají, v klinické praxi může být jejich užívání limitováno intolerancí, ať již skutečnou nebo zdánlivou.

Počet statinových uživatelů stoupá; v roce 2011 bylo vydáno cca 1,6 milionu balení, v roce 2022 jich bylo se započítáním fixních kombinací s ezetimibem, fenofibrátem či antihypertenzivy téměř 2 miliony (dostupné na webových stránkách SÚKL). Je logické, že čím více osob bude statiny užívat, tím více bude hlášeno i nežádoucích účinků a současně poroste mediální zájem o danou lékovou skupinu. Na tuto problematiku se zaměřila dánská studie zahrnující na 700 000 účastníků, která prokázala negativní vliv médií na adherenci k léčbě, což bylo následováno nárůstem kardiovaskulární morbidity a mortality (Nielsen SF, Nordestgaard BG., 2016).

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 neznamenal 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, kde by ponechání takto rizikových pacientů bez farmakoterapie z důvodu strohé zmínky o intoleranci bez dalšího dovyšetření bylo nemenší chybou.

Naše výsledky byly jistě ovlivněny tím, že náš soubor nereprezentoval náhodný vzorek 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 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 %. Výsledkem této metaanalýzy bylo, že více než 90 % referovaných svalových obtíží mělo příčinu jinde než ve statinové terapii. I zde byl však

výsledek jistě ovlivněn složením účastníků. Vzhledem k tomu, že se jednalo o kontrolované studie, patřila známá netolerance statinu v anamnéze mezi vylučovací kritéria náboru a takoví pacienti do studií zavzati nebyli (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 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 %. Dle jiné, starší publikace vedlo podávání 10 mg rosuvastatinu 1-2krát týdně ke snížení LDL-C o 23-29 % a až u 80 % pacientů bylo dobře tolerováno (Backes JM et al., 2007). 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, což potvrzuje pleiotropní efekt těchto základních hypolipidemik (Song X. et al., 2022).

Jakkoli jsou tyto výsledky příznivé, evropské odborné společnosti doporučují titraci statinu k maximální dávce dle tolerance, čehož není v praxi často dosahováno. V citované studii DaVinci nebylo intenzivních dávek statinů využíváno téměř v 70 % a polovina pacientů byla stále léčena dávkami střední intenzity (Ray KK. et al., 2020). Jako hlavní důvod této terapeutické zdrženlivosti se zde opět nabízí obavy z možných nežádoucích účinků. Recentně publikovaná práce oxfordských autorů skutečně připustila mírně vyšší výskyt svalových symptomů u pacientů léčených intenzivní statinovou terapií oproti těm, kteří užívali dávky nižší a nebo placebo (Reith C. et al., 2022), nicméně respektováním možných kontraindikací spolu s titrací dávky, plánováním pravidelných kontrol včetně analýzy krevních odběrů a zejména správně nastavené komunikaci lékaře s pacientem, lze rozvoji většiny nežádoucích účinků alespoň částečně zabránit a současně se konkrétním cílovým hodnotám přiblížit.

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. Zprvé 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, jejímiž kandidáty se později pacienti z našeho souboru stali.

Právě využití kombinované terapie je druhým doporučeným krokem v taktice léčby po titraci statinu na maximální tolerovanou dávku a současně je to právě její nevyužití, které je jedním z důvodů, proč se ve velkém procentu cílových hladin LDL-C dosahovat nedaří. Ezetimib přidaný ke statinu docílí aditivní redukce o dalších 20 % (Vavlukis M. et al., 2018). Je tedy otázkou, proč ve studii daVinci, která zde byla výše citována z důvodu nízkého dosahování cílových hodnot, nebyl ezetimib nasazen ani v 10 % případů. O něco lepších výsledků bylo dosaženo v námi analyzované skupině 300 pacientů referovaných do CPK pro intoleranci hypolipidemické léčby, kde ezetimib užívala čtvrtina z nich (74 pacientů). Nežádoucí účinky, zejména gastrointestinální, byly ale popsány jen u 16 % pacientů, zůstává tedy nejasné, proč u zbylých 60 % nebyl ezetimib nasazen. Uvedené skutečnosti vedou k hypotéze, že existence jediné mortalitní studie IMPROVE-IT (která jakkoli potvrdila příznivý vliv na KV morbiditu a mortalitu, nepřinesla přece jen tak impresivní výsledky, jako jsme u hypolipidemik typu statinů či PCSK9i zvyklí) způsobuje, že řada lékařů přistupuje k této lékové skupině s jistou mírou skepse. Pohled na ezetimib se ale v čase vyvíjí a dá se předpokládat, že s rozvolněním ekonomických omezení daném rozšířením generik a vývojem fixních preparátů, které umožní přidat ezetimib ke statinu při zachování počtu užívaných tablet, se bude preskripce tohoto dobře tolerovaného léčiva dále rozšiřovat.

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 redukci 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  $\geq 3$  mmol/l (sekundární prevence) a  $\geq 4$  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. Pokud bychom vzali z našeho souboru pacienty s FH v primární prevenci, dosáhlo by LDL  $< 2,6$  mmol/l téměř 70 %, což je s vědomím vysokého procenta kompletních statinových intolerantů s vysokými vstupními hladinami LDL-C velmi optimistický výsledek. 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 poklesu LDL-C nedosáhli ani po podání inclisiranu. Příčiny a společné znaky těchto jedinců budou dále předmětem klinických a vědeckých analýz. Inclisiran je dostupnější než PCSK9i, není vázán na specializovaná centra pro léčbu dyslipidemií a pro pacienty v sekundární prevenci ASKVO platí i nižší indikační hladiny LDL-C pro úhradu ze strany zdravotních pojišťoven, které nově umožní další léčbu nemocných, kteří se dosud nacházeli v tzv. „šedé zóně“.

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 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 různě 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 možnosti 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 redukcii kardiovaskulární morbidity a mortality nikdy nedosáhly.

## 14. Závěr

Kardiovaskulární onemocnění patří stále mezi nejčastější příčiny morbidity a mortality ve vyspělých zemích, přičemž velkou část 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 nejkomplicovanějším 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 záchytu 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.

## 15. Seznam použité literatury

- 1) Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S. et al. Inhibition of Angiopoietin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation* 2019;140: 470–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107
- 2) 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.
- 3) Backes JM, Moriarty PM, Ruisinger JF. et al. Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2007 Aug 1;100(3):554-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.059. Epub 2007 Jun 18. PMID: 17659946.
- 4) 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21067804; PMCID: PMC2988224.
- 5) Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195–203. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>.
- 6) 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314>.
- 7) Barkas F, Nomikos T, Liberopoulos E. et al. Diet and Cardiovascular Disease Risk Among Individuals with Familial Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020; 12(8): 2436. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082436>.

- 8) 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.
- 9) Berenson GS, Srinivasan SR. Prevention of atherosclerosis in childhood. *Lancet*, 1999; 354(9): 1223–1224. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00274-3. PMID: 10520626.
- 10) Bláha V. Léčba hypercholesterolémie inhibitory PCSK9. *Interní Med.* 2014; 16(5): 179–183.
- 11) Bláha V, Bláha M, Lánská M. et al. Postavení lipoproteinové aferézy v současnosti. *Vnitř Lék* 2015; 61(11): 958–964.
- 12) Boháčová V, Vrablík M. Výživa v prevenci a léčbě poruch metabolismu tuků. In: Kohout P (ed). *Klinická výživa*. Galén: Praha 2021. ISBN 97880–7492–555–9.
- 13) 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
- 14) Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M. et al. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993; 17(7): 640–652. doi: 10.1111/j.1525-1594.1993.tb00609.x. PMID: 8338441.
- 15) Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF. et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation*. 1984 Feb;69(2):313-24. doi: 10.1161/01.cir.69.2.313. PMID: 6360414.

- 16) Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986 Apr 4;232(4746):34-47. doi: 10.1126/science.3513311. PMID: 3513311.
- 17) Bryant LM, Christopher DM, Giles AR. et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013; 24(2): 55–64. doi: 10.1089/humc.2013.087. Epub 2013 Jun 29. PMID: 23808604; PMCID: PMC3992977.
- 18) Canon CP, Blazing MA, Giugliano RP for the IMPROVE-IT Investigators: ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *NEJM* 2015; 372: 2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
- 19) Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott JF. et al. Low-density lipoprotein apheresis therapy during pregnancy. *Am J Cardiol* 2000; 86(10):1160. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01183-8. PMID: 11074223.
- 20) 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2021.1951222>.
- 21) Cintra RR, Sposito AC. POSCH Trial 25-year Follow-up: Latest News From an Old Kid on the Results Block. *Clin Lipidology* 2010; 5: 651–653.
- 22) Civeira F, Perez-Calahorra S, Mateo-Gallego R. Rapid resolution of xanthelasmas after treatment with alirocumab. *J Clin Lipidol*, 2016; 10(5):1259-61. doi: 10.1016/j.jacl.2016.07.007. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27678444.
- 23) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr. et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264–72. doi: 10.1056/NEJMoa054013. PMID: 16554528.
- 24) 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. doi: 10.1038/ng1509. Epub 2005 Jan 16. Erratum in: Nat Genet. 2005 Mar;37(3):328. PMID: 15654334.

- 25) Collins R, Reith C, Emberson J. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–61. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- 26) 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. doi: 10.1007/s11883-014-0475-4. PMID: 25432858.
- 27) 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. doi: 10.1056/NEJMoa061189. PMID: 17215532.
- 28) 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* 2014, 35(32), 2146-2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25053660; PMCID: PMC4139706.
- 29) Češka R, Vrablík M, Altschmiedová T. et al. Familiární hypercholesterolemie včera a dnes. Vlastní zkušenosti a nálezy u našeho souboru nemocných s familiární hypercholesterolemií. *Vnitř Lék* 2014; 60(11): 963–969.
- 30) Češka R.: Familiární hypercholesterolemie, TRITON, 2015, Praha.
- 31) 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.
- 32) Databáze MEDPED, dostupná z: medped.cz



- 33) Dey A., Aggarwal, R., Dwivedi, S. et al.: Cardiovascular Profile of Xanthelasma Palpebrarum. *Biomed Res Int*, 2013; 2013: 932863. doi: 10.1155/2013/932863. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23865074; PMCID: PMC3705817.
- 34) Doll R, Peto, R, Boreham, J. et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328(7455): 1519. doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE. Epub 2004 Jun 22. PMID: 15213107; PMCID: PMC437139.
- 35) Futema M, Plagnol V, Li K. et al. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolaemia patients negative for LDLR/APOB/PCSK9 mutations. *J Med Genet* 2014; 51(8): 537–544. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102405>.
- 36) Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. *NEJM* 1967;276(1):34–42. doi:10.1056/NEJM196701052760107. PMID 5333081.
- 37) Freiburger T, Vrablík M.: Včasná diagnostika familiární hypercholesterolemie v České republice v rámci projektu MedPed. *Vnitř Lék* 2015; 61(11): 942-945.
- 38) Garcia CK, Wilund K, Arca M. et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001 May 18;292(5520):1394-8. doi: 10.1126/science.1060458. Epub 2001 Apr 26. PMID: 11326085.
- 39) German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: A new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs*.2020;34(1):1-9. doi: 10.1007/s40259-019-00399-6. PMID: 31782112.
- 40) 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. doi: 10.1161/CIR.0000000000000297. Epub 2015 Oct 28. Erratum in: *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):e397. PMID: 26510694.

- 41) Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP. et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatrics and adult patients: Clinical Guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol* 2011; 5(3): 133–140. doi: 10.1016/j.jacl.2011.04.003. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21600525.
- 42) Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-430. doi: 10.1038/343425a0. PMID: 1967820.
- 43) 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.
- 44) Gordon BR. Incorporation of low-density lipoprotein apheresis into the treatment program of patients with severe hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2(4): 308–313. doi: 10.1007/s11883-000-0064-6. PMID: 11122759.
- 45) Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New Approaches in Detection and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17(12): 109. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0665-x>.
- 46) Hegele RA, Ban MR, Cao H. et al. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(2): 103–113. doi: 10.1097/MOL.000000000000163. PMID: 25692347.
- 47) 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.
- 48) 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.

- 49) Hubacek JA, Berge KW, Cohen JC. et al. Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Hum Mutat.* 2001 Oct;18(4):359-60. doi: 10.1002/humu.1206. PMID: 11668628.
- 50) 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.
- 51) Iacocca MA, Chora JR, Carrié A. et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat.* 2018; 39: 1631-1640. doi: 10.1002/humu.23634. PMID: 30311388; PMCID: PMC6206854.
- 52) Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH. et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1990 Aug;31(8):1337-49. PMID: 2280177.
- 53) Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y. et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb,* 2019; 26: 121-127. doi: 10.5551/jat.RV17029. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30555131; PMCID: PMC6365147.
- 54) 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab064>.
- 55) 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.
- 56) Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD. et al. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; The

Framingham study. *Ann Intern Med.* 1964 Nov; 61:888-99. doi: 10.7326/0003-4819-61-5-888. PMID: 14233810.

57) Karásek D. Biologická léčba dyslipidemií. *Vnitr Lek* 2021, 67(4):206-211 | DOI: 10.36290/vnl.2021.054.

58) Keys A, Blackburn H, Taylor H. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41(Suppl.4):120-161. doi: 10.1016/s0899-9007(96)00410-8.

59) Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(1): 87–100.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-016-6648-3>.

60) 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.

61) Laufs U, Banach M, Mancini GBJ. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients with Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(7): e011662. doi: <http://doi: 10.1161/JAHA.118.011662>.

62) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2003; 326 :1423 doi:10.1136/bmj.326.7404.1423.

63) Leigh S, Futema M, Whittall R. et al. UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: pathogenicity update. *J Med Genet.* 2017 Apr;54(4):217-223. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104054. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821657; PMCID: PMC5502305.

64) Macchi C, Sirtori CR, Corsini A. et al. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. *Pharmacol Res.* 2019 Dec; 150:104413. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104413. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449975.

- 65) 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. doi: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehz455>.
- 66) Marks D, Thorogood M, Neil HA. et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003 May;168(1):1-14. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00330-1. PMID: 12732381.
- 67) Miserez AR, Laager R, Chiodetti N. et al. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res*. 1994 Apr;35(4):574-83. PMID: 8006512
- 68) Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939;64(4):675–700. doi:10.1001/archinte.1939.00190040016002
- 69) Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M. et al. Familial hypercholesterolemia: New horizons for diagnosis and effective management. *Front Pharmacol* 2018 12; 9: 707. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00707>.
- 70) National Center for Biotechnology Information [online]. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>>
- 71) 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>.
- 72) Neil A, Cooper J, Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29(21): 2625–2633. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn422>.

- 73) Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related new stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016;37(11):908–16. doi: 10.1093/eurheartj/ehv641. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26643266.
- 74) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE. et al. Familial Hypercholesterolaemia 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):3478-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehv273. » <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv273>
- 75) 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.
- 76) Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 415–427. doi: <http://doi:10.2147/VHRM.S33664>.
- 77) Pirillo A, Catapano AL. New insights into the role of bempedoic acid and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2022; 29(2): 161–166. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000706>
- 78) 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055. Epub 2012 Nov 5. PMID: 23129602.
- 79) Raal FJ, Kallend D, Ray KK. et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382:1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805.

- 80) Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF. et al. ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215. PMID: 32813947.
- 81) Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1795–1803. doi: 10.1172/JCI18925. PMID: 12813012; PMCID: PMC161432.
- 82) 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.
- 83) 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. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
- 84) Ray KK, Molemans B, Schoonen WM. et al. [DA VINCI study]. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2020; zwaa047. doi: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
- 85) 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. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8).
- 86) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.

- 87) Santos RD, Gidding SS, Hegele RA et al. [International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel]. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(9): 850–861. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30041-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30041-9).
- 88) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9. PMID: 7968073.
- 89) Li, S., Zhang, HW., Guo, YL. et al. Familial hypercholesterolemia in very young myocardial infarction. *Sci Rep* 8, 8861 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27248-w>
- 90) 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.
- 91) Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969; 2(7635): 1380–1382. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)90930-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90930-1).
- 92) 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.
- 93) Soška V. Poruchy metabolismu lipidů: Nefarmakologická léčba DLP (7.2). Grada: Praha 2001. ISBN 80–247–02347.
- 94) Souhrnné údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení dle léčivé látky a cesty podání za rok 2011 a 2022. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na <http://www.sukl.cz/rok-2011-1> a <https://www.sukl.cz/rok-2022>.



- 95) 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. doi: 10.1007/s11739-017-1708-7.
- 96) 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.49.3.476>.
- 97) Sun XM, Eden ER, Tosi Isabella. Evidence for effect of mutant PCSK9 on apolipoprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolaemia. *Human Molecular Genetics* [online]. 2005, 14(9), 1161-1169. ISSN 1460-2083. doi:10.1093/hmg/ddi128.
- 98) Šobra J.: *Familiární hypercholesterolemická xanthomatosa*. AVICENUM, 1970, Praha.
- 99) Štulc T, Beránková Š, Češka R. Praktický přístup ke statinové intoleranci. *Vnitř. Lék.* 2015. 61(11):936-941.
- 100) Talmud PJ, Shah S, Whittall R. et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013 Apr 13;381(9874):1293-301. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23433573.
- 101) Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: from mechanism to evidence-based solution. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(3):221–7. <https://doi.org/10.1097/MOL.000000000000174>.
- 102) Stefanutti C., Thompson GR. Lipoprotein Apheresis in the Management of Familial Hypercholesterolaemia: Historical Perspective and Recent Advances. *Curr Atheroscler Rep* 17, 465 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0465-6>.

- 103) 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>.
- 104) Tuka V, Křečková M. Pohyb – pohybová aktivita při vysokém cholesterolu a familiární hypercholesterolemii. Diagnóza FH. Dostupné z WWW: [https://diagnozafh.cz/wp-content/uploads/2021/12/pohyb\\_brozura\\_210x210\\_v06.pdf](https://diagnozafh.cz/wp-content/uploads/2021/12/pohyb_brozura_210x210_v06.pdf).
- 105) Tůmová, E., Vrablík M.: Arcus lipoides corneae. *Med. Praxi*, 2013; 10(11–12): 395.
- 106) Urbánek R, Tichý L, Freiburger T. Tangierská nemoc v rodině s fenotypem familiární hypercholesterolemie. [Tangier disease in family with the phenotype of familial hypercholesterolemia]. *Vnitr Lek* 2020; 66(7): 443–446. Dostupné z DOI: <doi: 10.36290/vnl.2020.125>.
- 107) Urbanová Z, Šamánek M. Primární prevence kardiovaskulárních onemocnění v dětství. *Pediatr. praxi* 2012; 13(2): 72–74.
- 108) van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW. et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J*. 2006 Sep;27(18):2240-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehl113. Epub 2006 Jul 6. PMID: 16825289.
- 109) Vavřková H, Tichý L, Karásek D. et al. A case of autosomal recessive hypercholesterolemia caused by a new variant in the LDL receptor adaptor protein 1 gene. *J Clin Lipidol* 2019; 13(3): 405–410. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2019.02.003>.
- 110) Vavřukis M, Vavřukis 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>.
- 111) Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M. et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008 Nov 11;337:a2423. doi: 10.1136/bmj.a2423. PMID: 19001495; PMCID: PMC2583391.

- 112) Vrablík M, Tichý L, Freiburger T. et al. Genetics of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. *Frontiers in Genetics* [online]. 2020, 11. ISSN 1664-8021. doi:10.3389/fgene.2020.574474.
- 113) Vrablík M.: Farmakoterapie dyslipidemie. Maxdorf, Praha, 2016, 123 str.
- 114) Vrablík M, Češka R. Novinky v oblasti hypolipidemické léčby. *Vnitř Lék* 2014;60:924-932.
- 115) Vrablík M, Češka R, Freiburger T. et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2015; 4(1): 54–56.
- 116) Weintraub WS. Perspective on Trends in Statin Use. *JAMA Cardiol.* 2017 Jan 1;2(1):11-12. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4710. PMID: 27842177; PMCID: PMC5621636.
- 117) Zemřelí 2020. ÚZIS ČR: 2021. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008370/demozem2020.pdf>.

## 16. Seznam publikací autora

### 16.1. Publikace s IF, které se zabývají problematikou disertační práce

1) *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

2) *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

3) *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

4) *Statin Intolerance in Clinical Practice.* Snejdrllova M, **Altschmiedova T**, Vrablik M, Stulec 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

5) *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

## 16.2. Publikace bez IF, které se zabývají problematikou disertační práce

1) *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.

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

3) *LDL-cholesterol: Čím nižší, 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.

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

5) *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.

6) *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.

## 16.3. Publikace, které se nezabývají problematikou disertační práce

1) *Genetic risk score in patients with APOE2/E2 genotype as a predictor of familial dysbetalipoproteinemia.* Satny M, Todorovova V, **Altschmiedova T** et al. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx> - v přípravě k publikaci s IF

2) *Stanovení hypertriglyceridemického genového skóre u pacientů s familiární dysbetalipoproteinémií.* Satny M, **Altschmiedova T**, Todorovova T. et al. AtheroRev 2021; 6(Supplementum 2): 9

3) *Familiární dysbetalipoproteinemie: známá neznámá.* Satny M, **Altschmiedova T**, Todorovova T. et al. *AtheroRev* 2022; 7(1): 26-30

4) *Charakteristika české kohorty pacientů s familiární dysbetalipoproteinemií a zhodnocení využitelnosti diagnostických algoritmů v klinické praxi.* Satny M, **Altschmiedova T**, Todorovova T. et al. *AtheroRev* 2022; 7(2): 91-99

## 17. Přílohy

### ***Příloha I:***

*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)

### ***Příloha II:***

*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.

### ***Příloha III:***

*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). doi: 10.1007/s11883-022-01008-8. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35332442; PMCID: PMC9810794.

### ***Příloha IV:***

*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.

### ***Příloha V:***

*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.

### ***Příloha VI:***

*Prohlášení zájemce o nahlédnutí do závěrečné práce absolventa studijního programu uskutečňovaného na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze*