

Jak zvládat ošklivá dvojčata, LDL-cholesterol a lipoprotein (a)

Jan Piňha^{1,2}

¹ Interní klinika, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

² Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM Praha

Souhrn

LDL-cholesterol (LDL-C) zůstává hlavním cílem hypolipemické terapie jako představitel vysoce aterogenních LDL částic. U všech vysoce rizikových pacientů by jeho hladiny měly být v rozmezí 0,9–1,6 mmol/l. U řady pacientů, u nichž aterosklerotické změny výrazně progredují i navzdory léčbě, může hrát důležitou roli i vysoká hladina lipoproteinu (a) – Lp(a); částice s vysokým aterotrombogenním potenciálem. Doposud bylo velice obtížné snížit LDL-C do požadovaného rozpětí současnou léčbou, tedy kombinací režimových opatření, vyšších dávek účinných statinů a ezetimibu. Lp(a) pak nebylo možné ovlivnit vůbec. V současnosti je možné snížit výrazněji jak LDL-C tak Lp(a) dvěma léčebnými metodami. První je lipoproteinová aferéza, která snižuje LDL-C i Lp(a) až o 60–80 %. Druhou možností jsou inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9, které snižují LDL-C podobně jako lipoproteinová aferéza, Lp(a) pak přibližně o 25 %. Obě metody, případně jejich kombinace by tak mohly výrazně ovlivnit osud pacientů s rychle progredující aterosklerózou, jejichž léčba doposud dostupnými léčebnými metodami nebyla úspěšná či možná pro intoleranci zejména statinů.

Klíčová slova: ateroskleróza – inhibitory PCSK9 – LDL-cholesterol – lipoprotein (a) – lipoproteinová aferéza

How to deal ugly twins, LDL-cholesterol and lipoprotein (a)

Summary

LDL cholesterol (LDL-C) remains the primary goal for hypolipidemic therapy as a representative of atherogenic LDL particles. In patients at very high risk, its level should be in the range 0.9–1.6 mmol/l. In patients with progression of atherosclerosis despite treatment, an important role could play high level of lipoprotein (a) – Lp(a), particle with a high atherothrombotic potential. Until now, it was difficult to reduce LDL-C to the desired range by recent therapy: combination of lifestyle changes, high doses of strong statins and ezetimibe. Lp(a) was not affected by these measures at all. Recently, we have the opportunity to reduce significantly LDLc and Lp(a), by two treatment modalities. The first is a lipoprotein apheresis that reduces LDL-C and Lp(a) by 60–80 %. The second one are inhibitors of proprotein convertase subtilisin kexin 9 which lower LDL-C similarly to lipoprotein apheresis; Lp(a), approximately by 25 %. Both methods, or their combination could, therefore, significantly affect prognosis of patients with atherosclerosis out of control, in which the treatment by available therapy have not been successful or not possible for intolerance especially in the case of statins.

Key words: LDL cholesterol – lipoprotein (a) – lipoprotein apheresis – PCSK9 inhibitors

Úvod

Všichni lipidologové, preventivní kardiologové, vaskulární specialisté a další odborníci znají ten pocit potupy, když naši pacienti, léčení dle našich nejlepších schopností a možností, ulehají v těch lepších případech na katetrizační sály, v těch horších jsou zabijeni přímo na ulici klinickými komplikacemi aterosklerotického procesu. Katastrofou je, že těch horších případů je 66 %. V absolutních číslech jsou to desítky tisíc úmrtí za rok [1], tedy jedno město v České republice střední velikosti! V současnosti máme prostředky a měli bychom

mít i schopnosti tento stav výrazně ovlivnit. Nejúčinnější a nejlevnější přístup je posunout celou populaci do nízkého rizika poměrně malými změnami životního stylu. To by nejvíce omezilo oněch katastrofálních 66 % náhlých úmrtí bez lékaře. Optimisté tvrdí, především na základě poměrně kvalitních dat ze studie InterHeart, že pokud výrazně zkrátíme zejména naše krevní lipidy, cukry, krevní tlak, přestaneme kouřit, začneme jíst zdravě, cvičit a budeme se k sobě chovat slušně, mohlo by zmizet až 90 % infarktů myokardu [2]. Než však takto rajská situace nastane, je třeba se věnovat i jednotlivým

pacientům v extrémním riziku úmrtí na aterosklerotickou příhodu, mezi které patří především těch 33 % přežívajících ataky aterosklerózy, kteří i po perfektně provedeném intervenčním zákroku zůstávají ve vysokém riziku ohrožení. Ateroskleróza je totiž difuzní onemocnění, které útočí na téměř všechny tepny v našem těle a ošetřením jednoho úseku tepny není otázka aterosklerotických změn téměř nikdy vyřešena.

Dle posledních doporučení z roku 2016 [3] je stále základním léčebným cílem LDL-cholesterol (LDL-C). Hlavní změnu proti předchozím doporučením představují výrazně nižší cílové hodnoty LDL-C u osob ve velmi vysokém riziku, tedy především u pacientů, kteří přežili aterosklerotickou klinickou příhodu. U takto rizikových pacientů s hodnotami LDL-C před léčbou v rozmezí 1,8–3,6 mmol/l se nově doporučuje snížení LDL-C o 50 %. Prakticky to znamená, že LDL-C by měl být udržen v rozmezí 0,9–1,8 mmol/l. Toto další snížení cílových hodnot LDL-C je založeno na výsledcích intervenčních lékových studií, které ukázaly přímý vztah mezi dosaženou hladinou LDL-C a poklesem cévního rizika, a to bez ohledu na vstupní koncentrace. Doporučení se poměrně podrobně věnují i rizikovým koncentracím významného aterotrombogenního faktoru, lipoproteinu (a) – Lp(a), za vysoce rizikové se považují jeho hladiny > 50 mg/dl a u pacientů ve vysokém riziku je doporučeno jeho stanovení; nově máme možnost tento faktor i úspěšně snížit.

Na základě současných znalostí je tedy naprosto zásadní snížit velice razantně LDL-cholesterol. U některých pacientů v extrémním riziku je pak důležité ovlivnit i další rizikové faktory, zejména vyšší hladinu triglyceridů a Lp(a). Poměrně častou vyšší hladinu triglyceridů lze příznivě ovlivnit téměř u všech spolupracujících pacientů ovlivněním životního stylu. Na druhou stranu, vzácněji se vyskytující vyšší hladiny Lp(a) je velice obtížné terapeuticky ovlivnit; na dietní opatření nereaguje téměř vůbec a podobně nereaguje na většinu běžně dostupných hypolipemik včetně vysokých dávek účinných statinů.

Z hlediska snižování aterogenních složek plazmy je kritický stav zejména u pacientů ve vysokém riziku úmrtí na kardiovaskulární příhodu, u kterých je dyslipidemie minimálně ovlivnitelná a dochází u nich k progresi klinicky manifestní aterosklerózy i přes dostatečnou standardní léčbu. Jedná se především o homozygotní a těžkou formu heterozygotní familiární hypercholesterolemie, o těžkou polygenní hypercholesterolemii a o vysoké koncentrace Lp(a) zejména v přítomnosti klinicky manifestního aterosklerotického onemocnění. V současnosti a v blízké budoucnosti však máme k dispozici dvě léčebné metody, které mohou výrazně ovlivnit nejen hladinu LDL-cholesterolu, ale i Lp(a) a zřejmě i dalších aterogenních složek plazmy. Trvá samozřejmě doporučení, že u všech pacientů je zásadní životní styl a že lékem volby pro léčbu hypercholesterolemie jsou stále statiny, případně jejich kombinace s ezetimibem. Na druhé straně, u vysoce rizikových osob, u nichž režimová opatření, vysoce účinné statiny ve vyšších dávkách, či jejich kombinace s ezetimibem nestačí, či tato léčba není tolerována, je třeba zvážit

další možná léčebná opatření. Dosažení cílových hodnot u těchto osob a pacientů by měla umožnit jednak větší dostupnost a využití již zavedené léčebné metody – lipoproteinové aferézy, případně nové léky inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9 (PCSK9i).

Lipoproteinová aferéza

Lipoproteinová aferéza (LA) je léčebná metoda schopná podstatně snížit LDL-C, ale i další aterogenní lipoproteiny, zejména právě Lp(a). Tento léčebný přístup je u nás v zásadě znovuobjevován a doposud byl prováděn pouze na jediném pracovišti v České republice, v Hradci Králové. Právě skupinou z Hradce Králové byla publikována řada originálních i přehledných prací ohledně principu a použití této metodiky a na vybrané publikace si dovoluujeme zájemce o detailnější popis těchto metod odkázat [4–6]. Určitý návrat k této metodě i na mezinárodní úrovni dokládá i řada přehledných současných publikací zahraničních autorů [7–10]. V zásadě se jedná o poměrně sofistikovaný léčebný systém založený na principu mimotělní eliminace jednotlivých složek krve. Krev léčené osoby protéká separátorem, který odděluje vybrané složky krve/plazmy a zbývající části krve/plazmy vrací zpět do oběhu. Vzhledem k charakteru metody z etických důvodů sice není možné provádět klinické randomizované studie s placebovou skupinou, ale dlouhodobá sledování ukazují na dobrou snášenlivost této metody a minimální výskyt závažnějších klinických komplikací. U většiny pacientů (některá pracoviště uvádějí až 90 %) je možné tuto léčbu provádět přes prostý žilní přístup na horních končetinách; u minima pacientů je nutné tuto metodu provádět přes vytvořenou arteriovenózní fistuli. Vzhledem k relativně malému počtu pacientů a specifickým této léčby není pochopitelně možné získat data o klinických příhodách z větších randomizovaných placebo kontrolovaných studií. Výrazně pozitivní efekt LA na prognózu vysoce rizikových pacientů přesto pokládáme za prokázaný. Prakticky ve všech studiích byl totiž popsán robustní pokles klinických příhod i v menších skupinách léčených osob a pacientů proti skupinám se srovnatelnými charakteristikami, které těmito metodami léčeny nebyly. LA je velice účinná metoda kontroly aterogenních lipidů; snižuje hladiny LDL-C až o 70–80 %. Navíc je stále vůbec nejúčinnější metodou ke snižování Lp(a), tento faktor po léčbě klesá také o 60–80 %. Byl popsán i výrazně příznivý účinek LA i na další aterogenní složky lipidového spektra, včetně triglyceridů. Navíc odstraňuje i diskutované rizikové faktory tepenného a aterosklerotického postižení zahrnující například fibrinogen a zánětlivé faktory. Nezanedbatelný je i její příznivý účinek na krevní viskozitu.

Nežádoucí účinky jsou velice vzácné, pokud je metoda prováděna na pracovištích, která mají s těmito metodami zkušenost. Nejzávažnějším vedlejším účinkem je protrahovaná, ale běžnými léčebnými metodami zcela účinně léčitelná hypotenze, případně bradykininová reakce typu anafylaxe; k prevenci druhé zmíněné komplikace je u ně-

kterých metodik nutné řed výkonem vysadit inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Spíše než specifická metoda je však zásadní zkušenost daného pracoviřte s LA obecně a dobrá znalost indikovaných pacientů.

Účinnost této metody na sniřování LDL-C a Lp(a) spolu se spolehlivými daty o prospěšnosti této léčby výrazně hovoří pro řirší použití této metody i v České republice. V současnosti je dostupné prakticky pouze zmíněné centrum v Hradci Králové, na němž není možné zvládat všechny pacienty indikované k této léčbě jak z kapacitních, finančních i logistických důvodů. Zatím byla tato léčba kromě Hradce Králové zahájena v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze na dialyzační jednotce Kliniky nefrologie u 3 pacientek s již významným tepenným postižením koronárních a periferních tepen. Jedna pacientka, homozygot familiární hypercholesterolemie, byla převzata z Hradce Králové, vzhledem k nutnosti řešení postižení aortální chlopně a vzhledem k současnému trvalému pobytu v Praze. Dvě pacientky byly zařazeny zcela nově. Jedná se o řeny řředního věku s difúzním aterosklerotickým postižením tepenného systému s opakovanými klinickými projevy ischemie v koronárních a dalších povodích a po opakovaných cévních rekonstrukcích. I když se nejednalo o pacientky s řtěžkými familiárními hypercholesterolemii, jedním z hlavních důvodů jejich obtíří byla řřejmě hůře zvladatelná vysoká hladina Lp(a). LA byla zahájena vzhledem k progresivnímu průběhu aterosklerotických změn i řes dostatečnou hypolipemickou terapii kombinací vysokých dávek účinných statinů a ezetimibu. Po řednom roce se stav jedné z pacientek stabilizoval, u druhé byla léčba zahájena poměrně nedávno; a i když je stav této pacientky v současnosti také stabilní, nelze tuto stabilizaci hodnotit jako efekt LA. Z hlediska obecného postupu v České republice zorganizovala Česká společnost pro aterosklerózu (ČSAT) v roce 2015 pracovní multidisciplinární skupinu, jejímž cílem je zajiřtění dostupnosti léčby takto postiřených pacientů i v dalších lokalitách včetně oblasti Moravy. Z hlediska indikace se jedná o poměrně řasně vymezenou skupinu pacientů, jak ukazuje řsledující řehled.

Indikační kritéria pro LA navržená ČSAT

- řávažná aterosgení dyslipidemie – potvrzená homozygotní a řtěžká heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie (fenotypicky homozygotní)
- progredující aterosklerotické postiření v oblasti koronárních, karotických a končetinových tepen: opakované klinické říhody a/nebo opakované revaskularizační výkony v řtěchto povodích a/nebo nerekonstruovatelný nález na řtěchto tepnách a klinická manifestace ischemie v daných tepenných povodích
- hladina LDL cholesterolu opakovaně nad 3,0 mmol/l i řes maximální terapii statiny a kombinační terapii řalšími hypolipemiky, řředevším ezetimibem, ale i řibráty nebo
- absolutní intolerance statinů – vyzkouřeny nejméně 3 statiny

nebo

- vysoká hladina Lp(a) nad 50 mg/dl

Požadavky na personální a materiální vybavení centra:

- lipidolog: zastřeřující a vedoucí centra
- hematolog/nefrolog se zkušeností v provádění této léčebné metody
- odpovídající řístrojové vybavení
- dostupnost komplexního kardiiovaskulárního centra
- dopravní dostupnost
- dostupnost centra specializovaného na řachyt a léčbu řtěžkých forem dyslipidemií

Inhibitory PCSK9

Druhou a zcela novou léčebnou metodou je podávání PCSK9i, což jsou velmi účinné řeky ke sniření LDL-C. Sniřují poměrně účinně i Lp(a) a řalší aterosgení složky lipidového spektra.

Preparáty si pacienti aplikují sami formou autoinjektorů a z dosavadních zkušeností je to řtěměř zcela bezproblémové. Léčba způsobuje minimální lokální reakce a je velmi dobře tolerována. Neřádoucí účinky jsou řzácné, udávány jsou spíše nespecifické řáněty cest řýchacích, řzácně pak reakce v místě vpichu. Podle řředběžných výsledků probíhajících klinických studií sniřují PCSK9i již po řvním roce podávání i počty kardiiovaskulárních říhody. Dva PCSK9i, alirokumab a evolokumab, již byly řchváleny pro klinické použití. Sniřují hladinu LDL-C řibližně o 50–60 %, triglyceridy o 8–20 %, celkový cholesterol o 25–40 %, [11,12]. Sniřují také zmíněný Lp(a), a to řibližně o 25 % [13].

Jistě by měly být řvářeny u pacientů v kategorii velmi vysokého řizika řatální kardiiovaskulární říhody aterosklerotického původu, u kterých nelze dosáhnout cílového LDL-C ani maximálními dávkami statinů v kombinaci s ezetimibem. Jsou to řředevším pacienti s již řítomným kardiiovaskulárním onemocněním aterosklerotického původu a opakovanými klinickými říhody, řředevším mají-li řoučasné diabetes mellitus. Dle doporučení ČSAT [14] jsou řurčeny řředevším k léčbě pacientů s řrimární hypercholesterolemii nebo se řmířnou dyslipidemií jako doplnění k dietním opatřením v kombinaci se statinem nebo se statinem a řinou hypolipemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinů, řípadně řamostatně nebo v kombinaci s řinou hypolipemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny řůbec.

Lipoproteinová aferéza a inhibitory PCSK9, konkurenti nebo řpoluřráči?

Na rozdíl například od Spolkové republiky Německo s poměrně hustou sítí pracoviřt řrovozujících LA, v níř díky podávání PCSK9i počet výkonů klesá, lze v České republice spíše očekávat řvýřené používání LA i při řířchodu inhibitorů PCSK9. Naopak, tyto dva léčebné řístupy by se mohly doplňovat. Lze si řnadno řředstavit, ře řadě pacientů bude řyhovovat kombinace obou řtěchto řístupů – LA v řdelřích intervalech a v mezidobí

aplikace PCSK9i. Naše první zkušenosti u zmíněných pacientek z IKEM to potvrzují, zejména z hlediska trvalejší a výraznější redukce jak LDL-C, tak Lp(a). Navíc se pro tuto kombinovanou a ekonomicky náročnou léčbu jedná spíše o desítky pacientů v České republice. Současný stav 14 pacientů léčených LA v jednom centru ale je a bude zcela neuspokojivý i při dostupnosti PCSK9i. Tato léčba bude samozřejmě také omezena na velmi specifické a ne příliš početné skupiny pacientů. Mimoto, je LA stále nejúčinnější léčbou zvýšeného Lp(a). Srovnání obou léčebných metod s doposud dostupnou léčbou statiny z hlediska některých parametrů je uvedeno v tab. V našich podmínkách se tedy bude spíše jednat o spolupráce.

Shrnutí a závěr

Nyní máme poměrně účinné prostředky jak pomoci pacientům, u kterých se aterosklerotický proces vymyká kontrole i přes maximální léčbu dosažitelnými léčebnými metodami, nebo jejich intoleranci, a to především v případě účinných statinů. Nejedná se o triviální terapeutické přístupy ani z hlediska logistiky, komfortu pacienta, ani ceny. Při zařazení jednotlivých pacientů je nutné zvážit přínosy a možná rizika této terapie, jak zjednodušeně ukazuje schéma 1. Použití LA, PCSK9i, či jejich kombinace by se týkalo pacientů skutečně v extrémním riziku, u kterých je drastické snížení LDL-C i Lp(a) doslova životy zachraňující možností. Přitom by řada pacientů ale i plátců zdravotní péče mohla více akceptovat právě kombinaci obou metod. Možnosti léčby těžkých až nezvladatelných dyslipidemií se tedy rozšiřují, naše schopnosti vybrat vhodné pacienty by je měly následovat.

Schéma 1. Obecné faktory při rozhodnutí o zahájení agresivnější hypolipemické terapie

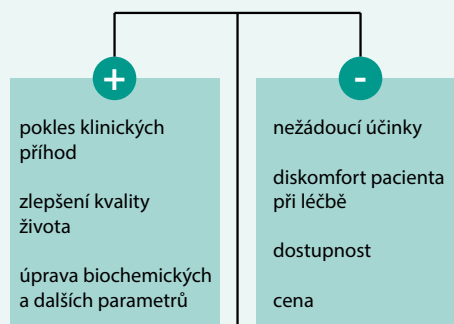
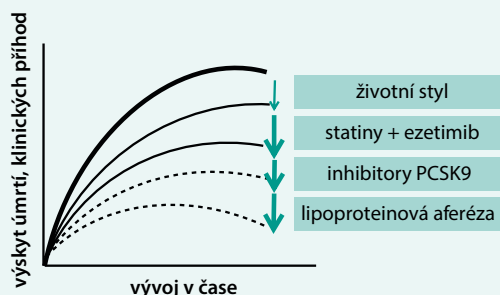


Schéma 2. Schéma očekávaného vlivu snižování LDL-cholesterolu na výskyt klinických příhod doplňujícími se léčebnými přístupy



Tab. Srovnání některých aspektů terapie statiny (s ezetimibem) a nových léčebných metod

	statiny (+ ezetimib)	PCSK9i*	lipoproteinová aferéza
snížení LDL-cholesterolu	30–60 %	50–60 %	50–70 %
snížení lipoproteinu (a)	0	25 %	60–80 %
snížení triglyceridů	10–20 %	10 %	30–35 %
ovlivnění dalších potenciálně aterogenních faktorů	zánětlivé parametry	zatím není známo	fibrinogen, zánětlivé parametry, snížení viskozity plazmy...
ovlivnění klinických příhod	výrazné	výrazné, zatím v retrospektivních studiích, probíhají studie prospektivní	výrazné, ale pouze v retrospektivních studiích s historickými kontrolami
aplikace léčby	perorální každý den, vzácněji ob den**	subkutánní aplikace 1–2krát měsíčně	žilní přístup 1krát za 1–2 týdny
závažné nežádoucí účinky	vzácné, rabdomyolýza	vzácné, nespecifické záněty horních cest dýchacích	vzácné, protrahovaná symptomatická hypotenze, anafylaxe při bradykininové reakci ***
dostupnost	dobrá, prakticky bez omezení	indikace v jednání, zřejmě na úrovni specializovaných center	indikace v zásadě stanoveny, jistě specializovaná centra, řádově několik v ČR

*PCSK9i – inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9

** u statinů s delším poločasem (atorvastatin, rosuvastatin)

*** téměř vyhradně při užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu

V souhrnu lze řici, ře v oblasti lipidologie se 30 let po zavedení léčby statiny objevily další účinné léčebné metody v pomyslném boji s aterosklerotickými kardiovaskulárními chorobami. Jedná se o řastější zvažování a používání lipoproteinových aferéz a možnost použití PCSK9i. Hlavním léčebným prostředkem proti aterogenním lipidům zůstávají dále samozřejmě režimová opatření, statiny a ezetimib, ideálně kombinace řechto metod. Nicméně u pacientů, řetři jsou léčeni maximálně dostupnou terapií a jimž již není možné pomoci intervenčními výkony, by mohla progrediující a difuzní aterosklerotické změny zastavit kombinace režimových opatření, podávání statinu, ezetimibu, doplněná o lipoproteinové aferézy a PCSK9i. Snižování mortality a morbidit způsobené aterosklerotickým procesem by při kombinaci všech dostupných metod mělo být velice úspěšné, jak ukazuje schéma 2, a to přinejmenším u extrémně rizikových pacientů, u kterých jsme dříve spíše měli tendenci rezignovat. O tom, ře se jedná o celosvětově sledovanou problematiku, svědčí fakt, ře poslední shrnutí hlavní nestatinové terapie vyššího LDL-cholesterolu zahrnující i lipoproteinové aferézy a inhibitory PCSK9 bylo publikováno v létě 2016 v jednom z nejprestiřnějších kardiologických odborných periodik [15].

Podpořeno MZ řR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, Iř 00023001“) a projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

Literatura

1. Informace dostupné z WWW: <<http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky>>.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
4. Blaha M, Zadak Z, Blaha V et al. Extracorporeal LDL cholesterol elimination (25 years of experience in CZ). *Atheroscler Suppl* 2009; 10(5):17–20. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688\(09\)71804-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688(09)71804-5)>.
5. Bláha V, Bláha M, Lánská M et al. LDL-aferéza: indikace, kontraindikace, klinický význam a vlastní zkušenosti. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2015; 4(1): 47–51.
6. Bláha V, Bláha M, Lánská M et al. LDL-aferéza v léčbě familiárních hyperlipoproteinemií. *Vnitřní lékařství* 2014; 60(11): 970–976.
7. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl* 2013; 14(1):19–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.021>>.
8. Winters JL. [American Society for Apheresis]. American society for apheresis guidelines on the use of apheresis in clinical practice: Practical, concise, evidence-based recommendations for the apheresis practitioner. *J Clin Apher* 2014; 29(4): 191–193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jca.21334>>.
9. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl* 2013; 14(1): 67–70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.001>>.
10. Borberg H. The lower the better: target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sci* 2013; 48(2): 203–206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.02.003>>.
11. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. [ODYSSEY LONG TERM Investigators]. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16):1489–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>>.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500–1509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>>.
13. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(13): 1278–1288. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.006>>.
14. Sořka V, Vrablík M, Bláha V et al. PCSK-9 inhibitory – nové možnosti v léčbě hypercholesterolemie: u koho budou indikovány? Stanovisko řeské společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2016; 62(4): 329–333.
15. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM (Writing Committee) et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(1): 92–125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.519>>.

doc. MUDr. Jan Piřha, CSC.

✉ japi@ikem.cz

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doruřeno do redakce 31. 10. 2016

Přijato po recenzi 14. 11. 2016