

Nové možnosti v diagnostice a léčbě familiární hypercholesterolemie

Šárka Tesařová, Michal Vrablík

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Familiární hypercholesterolemie (FH) je nejčastějším autozomálně dominantním dědičným onemocněním vedoucím ke zvýšeným hodnotám celkového i LDL cholesterolu (LDL-C). Rozlišujeme 2 formy této nemoci, a to heterozygotní (heFH) a vzácnou homozygotní (hoFH). Onemocnění může být dlouho asymptomatické, prvním projevem bývá často až manifestace KVO, nejčastěji ICHS, k čemuž dochází dříve než u běžné populace. Základním kamenem diagnostiky je anamnéza (zvláště rodinná a osobní) a důkladné fyzikální vyšetření. Stanovení pravděpodobnosti diagnózy FH provádíme pomocí skórovacích systémů, v ČR je nejčastěji používaným Dutch Lipid Clinic Network Criteria. V případě podezření na FH je indikované odeslání pacienta do specializovaného centra sítě MEDPED (Make Early Diagnoses to Prevent Early Deaths in MEDical PEDigrees). Lékem první volby jsou statiny, přičemž preferujeme novější generace s dlouhým poločasem účinku, jako jsou atorvastatin nebo rosuvastatin. Při nedostatečném efektu terapie maximální dávkou statinu nebo při statinové intoleranci nasazujeme ezetimib. Zásadní přelom v léčbě FH představuje biologická terapie – v současnosti je jistě nejvíce skloňovaným zástupcem této skupiny inhibitor PCSK9, který vede ke snížení LDL-C o více než 60 %.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie, hypolipidemická terapie, statiny, ezetimib, PCSK9 inhibitory, LDL-aferéza, MedPed.

New options in diagnostics and treatment of familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolaemia (FH) is the most frequent AD hereditary disease, leading to higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol (LDL-C). We distinguish two forms of this disease, heterozygous and rare homozygous. This disease could be longterm asymptomatic and CVD manifestation (the most frequently ischemic heart disease) is often the first sign and it comes sooner than in common population. Diagnostic milestone is anamnesis (especially family and personal) and thorough physical examination. By scoring systems we can classify probability of FH, Dutch Lipid Clinic Network Criteria is mostly used in the Czech Republic. In case of FH suspicion, patient has to be send in specialized centre of MedPed network (Make Early Diagnoses to Prevent Early Deaths in MEDical PEDigrees). First-choice drugs are statins, we prefer newer generations with long half-life effect such as atorvastatin or rosuvastatin. We add ezetimibe in the case of insufficient effect of maximal statin dosage or statin intolerance. Essential breakthrough in treatment of FH is a biological therapy. Nowadays the most discussed member of this group are PCSK9 inhibitors, which can reduce LDL-C more than 60 %.

Key words: familial hypercholesterolemia, hypolipidemic therapy, statins, ezetimib, PCSK9 inhibitors, LDL-apheresis, MedPed.

Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je dědičné onemocnění metabolismu cholesterolu, vedoucí ke zvýšení hladiny celkového (TC) a LDL cholesterolu (LDL-C). Jeho nositelé jsou ohroženi akcelerovanou aterosklerózou, manifestující se kardiovaskulárním onemocněním (KVO) dříve

než u běžné populace. Jedná se o nejčastější autozomálně dominantně dědičné onemocnění, jehož závažnost se odvíjí od počtu mutovaných alel daného genu. Rozlišujeme formu heterozygotní (heFH) s prevalencí 1 : 250 a homozygotní (hoFH) s četností 1 : 160 000 až 1 : 300 000 (1). Převáděno na populaci České republiky by mělo

být pacientů s heFH asi 40 000. Nejčastěji mutovaným genem je gen pro LDL receptor, méně časté jsou mutace genu apoB či PCSK9. Existuje vzácná recesivní forma hypercholesterolemie při mutaci genu LDL-RAP1 s identickým klinickým obrazem jako má klasická familiární hypercholesterolemie (2).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Šárka Tesařová
3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Převzato a upraveno z: Med. praxi 2018; 15(3): 122–126
Článek přijat redakcí: 1. 3. 2018
Článek přijat k publikaci: 2. 4. 2018

Klinický obraz

Nejzávažnější klinickou manifestací FH je ischemická choroba srdeční (ICHS). U homozygotů dochází k primomaniestaci ICHS již v prvních dekádách života, zatímco u heterozygotů ve 4. či 5. dekádě. Nejčastější je postižení kmele a. coronaria sinistra a triple vessel disease, aortální stenóza se vyskytuje až u 1/3 pacientů s heFH a ještě častěji u homozygotů. Časté jsou aterosklerotické změny karotid, zatímco postižení mozkových arterií a periferní ateroskleróza (zj. ICHDK) se u pacientů s FH vyskytuje pouze ojediněle (3).

Kromě předčasné manifestace aterosklerózy můžeme u pacientů s FH nalézt xantomy, arcus lipoides corneae a xantelasma palpebrarum (podkožní akumulace lipidů v oblasti očních víček) (3). Xantelasmata však byla popsána u pacientů s normální hodnotou lipidogramu. Při hypolipidemické terapii většinou regredují. Xantomy jsou infiltráty histiocytů obsahujících lipidy, transformované v pěnové buňky. Jejich výskyt je pro FH diagnostický, jelikož je nenacházíme při hypercholesterolemii z jiných příčin (4). Šlachové xantomy můžeme vidět nejčastěji nad extenzory rukou nebo v oblasti Achillovy šlachy. U těchto pacientů může často docházet ke šlachovým zánětům, případně k ruptuře Achillovy šlachy. Při nejasnosti etiologie kožních ložisek můžeme provést biopsii k potvrzení zvýšené akumulace lipidů. Arcus lipoides corneae je často nazýván také arcus senilis corneae, jelikož se běžně vyskytuje ve vyšším věku (5). Podezření na FH bychom měli mít tehdy, objeví-li se před 45. rokem života.

Tyto klinické známky se dnes objevují méně často než dříve, a to díky časnějšímu stanovení diagnózy, časnému zahájení léčby a tím i kratší expozici vyšším hodnotám cholesterolu.

Diagnostika

Podezření na FH máme tehdy, pokud je zjištěna významná izolovaná hypercholesterolemie – jistě při TC > 8 mmol/l nebo LDL-C > 5 mmol/l (6). Vyšetření lipidogramu by mělo být provedeno alespoň dvakrát při dodržování nízkocholesterolové diety, aby byl výsledek validní. Již v úvodu vyšetřování je zapotřebí vyloučení sekundární etiologie hypercholesterolemie, a to zejména nedostatečně kompenzovanou hypofunkcí štítné žlázy, nefrotický syndrom, hepatopatii či anorexii. Během vstupního vyšetření

proto stanovujeme kromě lipidogramu také hormony štítné žlázy, albumin, renální parametry, jaterní testy a glykemii (2) (tu zejména k posouzení dalších metabolických rizik aterosklerózy). Diferenciálně diagnosticky musíme kromě sekundární hypercholesterolemie vyloučit také familiární kombinovanou hyperlipidemii (při které jsou zvýšeny i triglyceridy a apoB), polygenní hypercholesterolemii a vzácnou sitosterolemii.

V osobní anamnéze je potřebné zaměřit se na předčasnou manifestaci KVO. Zcela zásadní je důkladné odebrání rodinné anamnézy, z pohledu přítomnosti hypercholesterolemie, předčasné manifestace ICHS a dalších KVO či výskytu xantomů. Při fyzikálním vyšetření pacienta se zaměřujeme na možnou přítomnost arcus lipoides corneae, xantelasmata a xantomů.

K rozhodnutí o míře pravděpodobnosti familiární hypercholesterolemie u daného pacienta používáme skórovací systémy, v ČR jsou preferována Dutch Lipid Clinic Network Criteria (Tab. 1). Tato kritéria vyhodnocují rodinnou i osobní anamnézu, fyzikální vyšetření, maximální hodnotu LDL-C a eventuálně přítomnost prokázané kauzální mutace. Dle získaného počtu bodů se familiární hypercholesterolemie vyhodnocuje jako nepravděpodobná, možná, pravděpodobná či jistá (7).

Při výsledku možné, pravděpodobné či jisté FH je nutné odeslat pacienta k dalšímu vyšetření ve specializovaných centrech MEDPED (Make Early Diagnoses To Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees). Tato centra jsou napříč celou republikou, 2 národní centra jsou v Praze a Brně, dále je 16 regionálních center pro dospělé, 11 pediatrických, 24 specializovaných pracovišť a další spolupracující. V těchto pracovištích je možné provedení genetického vyšetření, přičemž standardní je vyšetření mutace apoB a pouze v indikovaných případech při negativním výsledku mutace apoB také testování mutace LDL receptoru. U pacientů se suspektní nebo jistou FH stanovujeme též hladinu lipoproteinu (a) – Lp (a), který je nezávislým rizikovým faktorem pro předčasnou manifestaci aterosklerózy a jeho zvýšená hodnota u pacientů s FH je spojena s dřívějším a těžším postižením koronárních tepen (8) a také s vyšší incidencí CMP (9).

Vzhledem k autozomálně dominantní dědičnosti onemocnění je nutné pátrat po dalších nemocných v rodině, provádíme tzv. kaskádový screening.

Další vyšetřovací metody

U pacientů se suspektní či jistou FH pátráme po manifestaci preklinické, eventuálně již rozvinuté aterosklerózy. Základním vyšetřením je samozřejmě fyzikální, dále EKG, duplexní ultrasonografie karotid (DUS) a echokardiografie. Pomocí DUS stanovujeme intimomediální tloušťku na arterii carotis. Další modalitou je vyšetření kalciového skóre pomocí CT, vzhledem k ekonomické náročnosti však nepatří mezi standardní vyšetření. Hodnocení preklinické aterosklerózy končetinových tepen pomocí měření distálních tlaků (poměr kotníků – paže, ABI) má u pacientů s FH spíše menší význam s ohledem na preferenční postižení koronárního povodí u těchto nemocných.

Terapie

Nefarmakologická terapie

Velmi podstatnou součástí léčby je dodržování režimových opatření. Mezi ně patří jak úprava jídelníčku, tak pravidelný pohyb. Zcela zásadní z hlediska KV rizika je přestat kouřit, protože kuřáci mají toto riziko ve srovnání s nekuřáky dvojnásobné. Pacienty je potřeba edukovat, aby omezili příjem cholesterolu, živočišných tuků, nasycených mastných kyselin, zcela minimalizovali příjem trans-nasycených mastných kyselin a naopak zvýšili příjem těch nenasycených (ryby, rostlinné tuky), vlákniny a rostlinných sterolů (v dávce 2 g/den).

Co se týče fyzické aktivity, není třeba náročného cvičení v posilovně, nýbrž skvělý efekt bude mít i nenáročná pravidelná pohybová aktivita, jakou může být například rychlejší chůze. Pohybovou aktivitu by měl pacient vyvíjet alespoň 5x týdně 30 minut nebo 3x týdně 50 min (3).

Přípravky z fermentované červené rýže

Vedle doplňku stravy ArmoLIPID PLUS, který obsahuje extrakt z fermentované rýže, je novinkou na trhu přípravek Chole-Pro, který obsahuje doporučenou denní dávku monokolinu K z červené fermentované rýže 10 mg. Mechanismus účinku je podobný jako u statinů, dochází k blokaci HMG-CoA reduktázy. Italští autoři provedli studii, ve které srovnávali účinek doplňku z červené rýže v kombinaci s ezetimibem proti monoterapii s ezetimibem u pacientů s FH

Tab. 1 Dutch Lipid Clinic Network kritéria

Kritérium	Body
Rodinná anamnéza	
Příbuzný prvního stupně se známým cévním/koronárním postižením před 55. rokem u mužů a 60. rokem u žen	1
Příbuzný prvního stupně se známým LDL-C nad 95. percentil	
Příbuzný prvního stupně se šlachovými xantomy a/nebo arcus lipoides corneae	2
Dítě do 18 let s LDL-C nad 95. percentil	
Osobní anamnéza	
Předčasná ICHS (před 55. rokem u muže a 60. rokem u ženy)	2
Předčasná periferní nebo mozková ateroskleróza (před 55. rokem u mužů, resp. 60. rokem u žen)	1
Fyzikální vyšetření	
Šlachové xantomy	6
Arcus lipoides corneae před 45. rokem života	4
Hladiny cholesterolu	
LDL-C $\geq 8,5$ mmol/l	8
LDL-C = 6,5–8,4 mmol/l	5
LDL-C = 5,0–6,4 mmol/l	3
LDL-C = 4,0–4,9 mmol/l	1
Genetické vyšetření	
Mutace genu pro LDLR, apoB, PCSK9	8
Interpretace (na základě počtu získaných bodů)	
Jistá familiární hypercholesterolemie	> 8
Pravděpodobná familiární hypercholesterolemie	6–8
Možná familiární hypercholesterolemie	3–5
Familiární hypercholesterolemie nepravděpodobná	< 3

a statinovou intolerancí. U pacientů léčených kombinací s přípravkem z červené rýže byl větší pokles LDL-C než u monoterapie s ezetimibem (31,7 % versus 25,4 %).

Tento doplněk stravy je vhodný pouze u pacientů s nízkým nebo středním KV rizikem, v úvahu by při FH připadal pouze v případě prokázané statinové intolerance a/nebo odmítání klasické farmakoterapie (10).

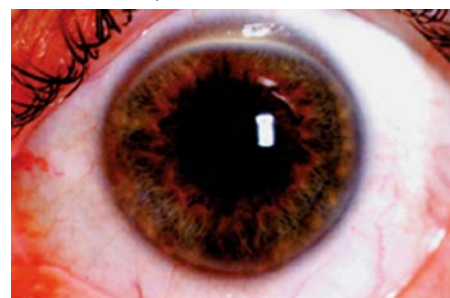
Farmakoterapie

Ve většině případů se u jedinců s FH nedaří dosáhnout cílových hodnot LDL ani při maximálním dodržování režimových opatření. V tomto případě je dalším krokem léčby zahájení farmakoterapie. Cílové hodnoty LDL-C závisí na míře KV rizika, u pacientů ve vysokém riziku (FH) LDL < 2,6 mmol/l a ve velmi vysokém riziku < 1,8 mmol/l (FH + další rizikový faktor, sekundární prevence KVO) (7).

Statiny

Prim v léčbě familiární hypercholesterolemie hrají stále statiny. Ty blokují intracelulární enzym hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktázu (HMG-CoA reduktáza), který katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát a blokuje tak jeden z prvních kroků endogenní syntézy cholesterolu. Toto vede k intracelulární depleci cholesterolu,

zejména v hepatocyту, což má za následek zvýšenou transkripci LDL receptorového genu a zvýšenou expresi LDL receptorů na buněčné membráně (11). Podle účinnosti se statiny řadí od nejúčinnějšího rosuvastatinu, přes atorvastatin, pitavastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin až k nejméně účinnému pravastatinu. Při léčbě statiny klesá TC o 20–40 %, LDL-C o 25–60 %, triglyceridy (TG) o 5–20 % a naopak HDL-C stoupá o 5–10 % (1). Dochází také k poklesu apoB, který je významným ukazatelem aterogenních lipoproteinových částic. V dnešní době preferujeme v léčbě statiny s vysokou účinností – rosuvastatin a atorvastatin. Pitavastatin je zatím užívaný v klinické praxi pouze v Japonsku a dalších mimoevropských zemích, jeho výhoda proti atorvastatinu je mírně příznivější ovlivnění hladiny HDL-C a pozitivní vliv na renální funkce u diabetiků. Zatím však jeho uvedení na český trh plánováno není (1). Častou mylkou při preskripci statinů je fixace na večerní podávání, což je indikováno pouze při užívání simvastatinu, novější generace statinů můžou pacienti užívat v kteroukoliv denní dobu. Léčbu zahajujeme nižší dávkou daného statinu. Nemusí to být nutně ta nejnižší možná, záleží na vyhodnocení KV rizika daného pacienta a požadovaném poklesu LDL-C. Vyhodnocení úspěšnosti léčby je ideální po 3 měsících od nasazení daného léku.

Obr. 1. Arcus lipoides corneae (18)

Obr. 2. Xantalesma (19)

Obr. 3. Šlachové xantomy (20)


Ezetimib

Teprve ve chvíli, kdy dosáhneme nejvyšší či maximální tolerované dávky statinu, přichází v úvahu zahájení kombinační terapie. Ezetimib inhibuje vstřebávání cholesterolu v tenkém střevě, což vede k jeho snížené koncentraci v portální krvi. Hepatocyt reaguje zvýšenou expresí LDL receptorů s následujícím poklesem LDL-C v krvi. Ezetimib není lékem určeným k monoterapii, jelikož snížení vstřebávání cholesterolu ze střeva vede sekundárně k vystupňované endogenní syntéze cholesterolu v hepatocyту. Proto je třeba ezetimib kombinovat se statiny. Kombinovaný účinek statinu a ezetimibu se označuje jako duální inhibice.

Při stávající terapii statinem dochází po nasazení 10 mg ezetimibu denně ke snížení LDL-C o dalších 20 %. Využíváme ho s výhodou také u prokázaných intolerantů statinů, u kterých jej s výhodou podáváme do kombinace i s (velmi) nízkými dávkami statinů (1). Dle studie IMPROVE-IT, uzavřená v roce 2014, dochází při přidání ezetimibu ke stávající terapii statinem k dalšímu

snížení KV rizika (12). Tato studie prokázala pokles KV příhod také u diabetiků 2. typu, u nichž je jistě s výhodou také předpokládané ezetimibem indukované snížení inzulinové rezistence.

Fibráty

Fibráty jsou agonisté nitrojaderných receptorů PPAR α , jež regulují expresi různých oblastí genomu. Způsobují aktivaci lipoproteinové lipázy, v hepatocytu snižují produkci na triglyceridy bohatých částic, indukují beta-oxidaci mastných kyselin atd. V terapii FH se velmi neuplatňují, jelikož se užívají primárně k léčbě hypertriglyceridemie, která u tohoto onemocnění typická není. U většiny pacientů je triglyceridemie v normě, maximálně bývají hodnoty hraniční, či lehce zvýšené (2).

LDL-aferéza

LDL-aferéza je extrakorporální eliminační metoda, pomocí které dochází k odstranění LDL-C z cirkulující krve. Hlavní indikací k tomuto výkonu je hoFH, dále pak pacienti s heFH nebo se zvýšeným Lp(a), jež jsou refrakterní nebo intolerantní k farmakoterapii. Během LDL-aferézy dojde ke snížení LDL-C o 60–80 %. Dlouhodobá terapie často vede k regresi kožních xantomů. V České republice je LDL-aferéza provozovaná ve dvou centrech, a to ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové a v pražském IKEMu, připravuje se rozšíření sítě pracovišť poskytujících tuto léčebnou možnost (13).

Biologická terapie

Biologická terapie již pronikla i do léčby FH. V současnosti existuje anti-sense mRNA terapie proti apoB (mipomersen), apo(a), PCSK9, CETP a terapie monoklonálními protilátkami proti PCSK9 (PCSK9i).

PCSK9 inhibitory

Protein konvertáza subtilisin kexin typu 9 (PCSK9) se váže k LDL receptoru na povrchu hepatocytu a spouští tak jeho degradaci. Zablokováním tohoto děje získáme větší počet

funkčních LDL receptorů a snížíme tak množství LDL-C v cirkulaci (11). Alirokumab a evolokumab jsou humánní monoklonální protilátky proti PCSK9. Podávají se subkutánně ve 2–4týdenních intervalech. Snižují LDL-C a apoB o více než 60 %, PCSK9 o 80 % a neznámým mechanismem snižují také Lp(a) (14). Studie FOURIER v roce 2017 a studie ODYSSEY OUTCOMES z letošního roku potvrdily předpokládanou redukcí KV příhod při terapii PCSK9i (15). Statiny a další hypolipidemika vedou ke zvýšené produkci PCSK9, proto je efektivita PCSK9i v kombinované terapii se statinem nebo statinem + ezetimibem výrazně nižší než v monoterapii (1).

V současnosti je již terapie PCSK9 inhibitory v ČR dostupná, hrazená všemi zdravotními pojišťovnami po splnění indikačních kritérií. Těmi jsou hladina LDL ≥ 4 mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě v případě familiární hypercholesterolemie a LDL ≥ 3 mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě u pacientů ve velmi vysokém KV riziku s manifestním KV onemocněním (po infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, s ischemickou chorobou dolních končetin, po intervenci na koronárních či jiných tepnách).

Lomitapid

Lomitapid patří mezi inhibitory mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTPi), zprostředkovává lipidaci apoB a formaci chylomikronů a VLDL částic. Jeho podávání vede ke snížení LDL-C až o 50 % a TAG o více než 65 %. Byl původně schválen jak FDA, tak EMA v indikaci pro hoFH (14). V roce 2016 byl však stažen z trhu EU z rozhodnutí výrobce.

Mipomersen

Mipomersen je antisense oligonukleotid proti apoB100. Blokuje syntézu apolipoproteinu B tím, že omezuje translaci proteinu interferencí léčiva s mRNA. Účinnost nezávisí na funkčnosti LDL receptoru. Snižuje koncentraci LDL-C o více jak 40 %, navíc dochází také ke snížení hladiny triglyceridů a Lp(a). Byl schválen FDA pro léčbu

hoFH, v Evropě zatím schválen není pro nedostatečnou dokumentaci jeho účinnosti a bezpečnosti (14).

Inhibitory syntézy Lp(a)

Lp(a) se skládá z LDL částice, na kterou je navázána molekula apo(a) disulfidickou vazbou. Je nezávislým rizikovým faktorem pro KVO. Existuje kauzální vztah mezi snížením Lp(a) v plazmě a redukcí KV rizika (8).

PCSK9i a CETPi vedou k redukcí Lp(a) o cca 30 %, další možností snížení Lp(a) je LDL-aferéza. Existuje i biologická léčba zaměřená na inhibici syntézy apo(a) anti sense oligonukleotidy – ISIS apo(a)Rx (16), která vede k 80% poklesu hodnot Lp(a).

Transplantace jater

Transplantace jater je zatím jedinou kauzální léčbou homozygotů familiární hypercholesterolemie (17). Dosud u nás tento výkon z indikace hypercholesterolemie proveden nebyl, ale při diagnostikování hoFH v dětském věku by byl jistě ke zvážení – buďto izolovaně nebo v kombinaci s transplantací srdce při ireverzibilním kardiálním selháváním. Tato léčebná modalita má však nesporně spoustu závažných nevýhod, jako jsou možné posttransplantační komplikace či nutnost celoživotní imunosuprese.

Doporučení pro praxi

- Podezření na FH při TC > 8 mmol/l a LDL-C > 5 mmol/l
- CAVE: Předčasná manifestace KVO v osobní nebo rodinné anamnéze, xantomy, xantelasma, arcus lipoides corneae
- Dutch Lipid Clinic Network Criteria – při možné, pravděpodobné nebo jisté FH odeslat do centra MEDPED
- Lékem první volby jsou statiny, při nedosažení cílových hodnot při maximální dávce statinů či statinové intoleranci přidání ezetimibu
- Cílové hodnoty u pacientů ve vysokém riziku LDL-C < 2,6 mmol/l, ve velmi vysokém riziku < 1,8 mmol/l

LITERATURA

1. Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidemie. Průvodce ošetřujícího lékaře, 2. vydání: Maxsdorf; 2016: 1–123.
2. Češka R. Familiární hypercholesterolemie: Triton; 2015: 1–158.
3. Češka R. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. 4. vydání: TRITON; 2005: 1–406.
4. Poonia A, Giridhara P. Xanthomas in Familial Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine. 2017; 377(5): e7.

5. Pannu AK, Sharma N. Familial hypercholesterolemia: xanthelasma, arcus corneae and tendon xanthomas. QJM: An International Journal of Medicine. 2017; 110(7): 461–462.
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the

Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 2014; 35: 2146–2157.

7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016; 37(39): 2999–3058.

8. Li S, Wu NQ, Zhu CG, Zhang Y, Guo YL, Gao Y, et al. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2017; 260: 67–74.
9. Pikula A, Beiser AS, Wang J, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Kase CS, et al. Lipid and lipoprotein measurements and the risk of ischemic vascular events Framingham Study. *Neurology*. 2015; 84(5): 472–479.
10. Šnejdrlová M. Úloha funkčních potravin a potravinových doplňků v léčbě hypercholesterolemie. *AtheroRev* 2017; 2(3): 175–180.
11. Chang Y, Robidoux J. Dyslipidemia management update. *Current opinion in pharmacology*. 2017; 33: 47–55.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(25): 2387–2397.
13. Blaha V, Blaha M, Lanska M, Solichova D, Kujovska Krcmova L, Havel E, et al. Lipoprotein apheresis in the treatment of dyslipidaemia – the Czech Republic experience. *Physiological Research*. 2017; 66: 91–100.
14. Cupido AJ, Reeskamp LF, Kastelein JJP. Novel lipid modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Current opinion in lipidology*. 2017; 28(4): 367–373.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiatt SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(18): 1713–1722.
16. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *The Lancet*. 2015; 386(10002): 1472–1483.
17. Mansoorian M, Kazemi K, Nikeghbalian S, Shamsaefar A, Mokhtari M, Dehghani SM, et al. Liver transplantation as a definitive treatment for familial hypercholesterolemia: A series of 36 cases. *Pediatric transplantation*. 2015; 19(6): 605–611.
18. Zech LA, Hoeg JM. Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Lipids in Health and Disease*. 2008; 7: 7.
19. Wikipedia contributors. F. Xanthelasma. In: Wikipedia, The Free Encyclopedia. Retrieved 19: 33, March 1, 2018. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Xanthelasma&oldid=824145359>.
20. Digby M, Belli R, McGraw T, Lee A. Eruptive Xanthomas as a Cutaneous Manifestation of Hypertriglyceridemia: A Case Report. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2011; 4(1): 44–46.