



Richard Češka
a kolektiv



1. vydání

FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE



TRITON



TRITON
Praha / Kroměříž

Richard Češka a kolektiv
Familiární hypercholesterolemie

Tato publikace je věnována památce zakladatele klinické lipidologie v Československu, autora první publikace o familiární hypercholesterolemii na světě, tvůrce prvního programu pro vyhledávání a léčbu genetiky podmíněných hyperlipoproteinemií, skutečného vizionáře preventivní kardiologie, profesora Josefa Šobry.

Richard Češka
a kolektiv

1. vydání

**FAMILIÁRNÍ
HYPERCHOLESTEROLEMIE**

Stanislav Juhaňák – TRITON

Richard Češka a kolektiv

Familiární hypercholesterolemie

Vyloučení odpovědnosti vydavatele

Autoři i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace zde uváděné odpovídaly aktuálnímu stavu znalostí v době přípravy díla k vydání. I když tyto informace byly pečlivě kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod.

Tato kniha ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Seznam autorů

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D.

MUDr. Martina Vaclová, Ph.D.

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc.

Poděkování

Tato publikace byla částečně podpořena grantovými projekty:

IGA MZ ČR NT 12217 – 5/2011

IGA MZ ČR NT 14152 – 3/2013

IGA MZ ČR NT 14186 – 3/2013

IGA MZ ČR NT 12287 – 5

PRVOUK P37/12

© Richard Češka a kol., 2015

© Stanislav Juhaňák – TRITON, 2015

Cover © Renata Brtnická 2015

Vydal Stanislav Juhaňák – TRITON,

Vykáňská 5, 100 00 Praha 10

www.tridistri.cz

www.medicabaze.cz

ISBN 978-80-7387-843-6

Obsah

1 Předmluva	11
2 Historie a úvod	13
3 Hyperlipoproteinemie a dyslipidemie	21
3.1 Úvod	23
3.2 Etiopatogeneze a vybrané typy HLP/DLP	24
3.3 Výskyt HLP a cílové hodnoty	28
3.4 Biochemické vyšetření u HLP a DLP	28
3.5 Klinický obraz	30
3.6 Terapie	39
3.7 Prognóza HLP/DLP	51
4 Familiární hypercholesterolemie	53
4.1 Vznik FH a poznámky z patofyziologie a biochemie onemocnění	53
4.2 Genetika familiární hypercholesterolemie	58
4.2.1 Od historie po současnost	59
4.2.2 Diagnostika FH z pohledu genetika	63
4.3 Výskyt FH	66
4.3.1 Diagnostika FH	69
4.4 Klinický obraz a význam FH	73
4.5 Familiární hypercholesterolemie včera a dnes	80
4.5.1 Vlastní zkušenosti a nálezy u našeho souboru nemocných s FH	80
4.5.2 FH v šedesátých letech minulého století	81
4.5.3 Naše výsledky v současnosti	84
4.5.4 Jak se změnila FH za 50 let?	87

4.5.5 Jak vypadá pacient s FH?	88
4.6 Přehled léčebných možností	89
4.6.1 Nefarmakologická léčba	89
4.6.2 Farmakologická léčba	94
4.7 LDL aferéza v léčbě familiárních hyperlipoproteinemií	104
4.7.1 Úvod	104
4.7.2 Vymezení pojmů	105
4.7.3 Historická poznámka	105
4.7.4 Terminologická poznámka	105
4.7.5 Principy současných metod LDL aferézy	106
4.7.6 Plazmafiltrace (dvojitá filtrace plazmy – double plasma filtration)	108
4.7.7 Indikace k LDL aferéze u FH	109
4.7.8 Vliv LDL aferézy na kardiovaskulární riziko u FH	111
4.7.9 Výhody a omezení LDL aferézy	112
4.7.10 Výhled do budoucna	115
4.7.11 Situace v České republice	116
4.8 Chirurgická léčba HLP a DLP	117
4.9 Skutečně experimentální léčba	119
5 Současná mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu FH	121
6 Projekt MedPed	125
6.1 Historie projektu MedPed ve světě	126
6.2 Cíle a nástroje projektu MedPed	127
6.3 FH ve světě a postavení MedPed dnes	128
6.4 Historie projektu MedPed v ČR	129
6.5 Současnost projektu MedPed v ČR	131
6.6 Faktory úspěchu projektu MedPed v ČR a výhled do budoucnosti	132
6.7 Seznam center a spolupracovníků projektu MedPed	135

7 Diagnostika a léčba familiární hypercholesterolemie v dětství a dospívání	141
7.1 Screening	142
7.2 Jak správně postupovat při laboratorním vyšetření lipidů u dětí	142
7.3 Normální hodnoty lipidů u dětí	143
7.4 Diagnostika familiární hypercholesterolemie	144
7.5 Léčba dětí a dospívajících s familiární hypercholesterolemií	145
7.6 Sledování dětí s FH ve specializovaných ambulancích	148
Zkratky	150
Rejstřík	154

1

Předmluva

Psat předmluvu ke knížce je pro mne vždycky velký problém. Nikdy ani vlastně pořádně nevím, co by měla obsahovat. Každá kapitola má název, který někam směřuje, dokonce i obecnější části knížky lze nějak zařadit, ale předmluvu? Možná bych se to měl někde naučit. Ale to já ne. Raději zkrátka píšu, co mě napadá, co považuji za podstatné a co se jinam nevešlo. Snad mi to laskaví čtenáři prominou.

V první řadě je třeba říci, že samostatná publikace o familiární hypercholesterolemii (FH) vznikla po více než 40 letech od vydání publikace Familiární hypercholesterolemická xantomatóza Josefa Šobry. Mnohé se od těch dob změnilo. Nejen diagnostika, ale především možnosti léčby. Přiznejme si, že je to právě možnost nové terapie, která často stimuluje novou vlnu zájmu o určité onemocnění. V osmdesátých letech to byly pryskyřice, v devadesátých a dalších letech pak statiny a v současnosti především inhibitory PCSK9 i další nová hypolipidemika (mipomersen, lomitapid a CETP inhibitory) – právě tyto léky představovaly a představují novou naději pro nemocné a nový stimul pro lékaře a výzkumné pracovníky. Jsem přesvědčen, že jsme udělali dobře, když jsme využili probuzeného zájmu o FH a pokusili se podat přehled o této chorobě ve světle znalostí i léčebných možností v druhém desetiletí třetího tisíciletí. Neděláme si ambici podat problematiku zcela komplexně na nejvyšší vědecko-výzkumné úrovni. Naším cílem je přitáhnout zájem co největšího počtu lékařů různých oborů, kterých by se problematika mohla týkat. Chceme samozřejmě oslovit praktické lékaře, internisty, diabetology, kardiology, kolegy z metabolických pora-

den či lipidových ambulancí, biochemiky, genetiky, ale také mnohé další, včetně odborníků nelékařských profesí, zdravotních sester, nutričních terapeutů... Budeme rádi, když do knížky nahlédnou i lipidoví specialisté ze sítě center českého projektu MedPed.

Jako hlavní autor bych na tomto místě rád poděkoval především vám, všem čtenářům, kteří už jen tím, že jste vzali tuto knihu do ruky, projevujete zájem o problematiku FH. Dobře si uvědomuji, jak je dnes čas na čtení vzácný. A samozřejmě je potřeba, a dělám to rád, poděkovat partnerům, kteří vydání knížky podpořili.

Dalším úkolem je představit tým, který mi pomohl knížku vytvořit. Začnu u MUDr. Tomáše Freibergera, který nese po dlouhá léta prapor českého MedPedu, programu pro vyhledávání a léčbu nemocných s FH. Je to především Tomášova zásluha, že je Česká republika na třetím místě na světě v diagnostice a zařazování nemocných do národních registrů. Prof. Vladimír Bláha je s problematikou FH spojen jako vedoucí po desetiletí jediného pracoviště kontinuálně provádějícího u FH LDL aferézu. Doc. Zuzana Urbanová je v současnosti hlavní propagátorkou problematiky FH v pediatrii. I když někteří další nejsou přímými spoluautory, musím jmenovat kolegy z našeho centra, se kterými o FH pacienty společně pečujeme. Mnozí přispěli radou, někteří i zajímavými obrázky: doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D., MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D., a MUDr. Martina Vaclová, Ph.D. Můj dík patří celému kolektivu našeho centra, laborantkám i sestrám, především staniční sestře Janě Tvrdíkové. Děkuji i vydavatelství Triton za spolupráci a konečně, ale jak se říká rozhodně ne v poslední řadě, Ing. Lucii Votavové za organizační a logistickou pomoc při přípravě a finalizaci publikace.

Teď už chci jen věřit, že v knížce o FH najdete vždy a snadno vše, co budete potřebovat, že pro některé z vás se naše knížka stane výchozím bodem k novému profesionálnímu zájmu, a hlavně, že naše publikace přispěje ke komplexnímu zdokonalení péče, ke zlepšení vyhledávání, diagnostiky a léčby FH v naší zemi. Předčasná manifestace kardiovaskulárního onemocnění u pacientů ve věku 30–50 let, to je to, oč tu běží. A to není málo.

Richard Češka

2

Historie a úvod

Richard Češka

Problematika hyperlipoproteinemií (HLP) a dyslipidemií (DLP) se v posledních letech a možná i desetiletích stala akceptovanou součástí prevence kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Nebylo tomu tak vždy a na HLP se ještě poměrně nedávno nahlíželo jako na libůstku po-divinů, kteří cosi zkoumali v laboratoři (například studovali elektroforézu lipoproteinů), nebo hledali neuvěřitelné a vzácné klinické příznaky (xantomy) zdánlivě vzácných onemocnění.

Jsem rád, že se situace změnila. Přijetí HLP jako zásadního rizikového faktoru KVO, rozšíření používání účinných hypolipidemik a aktivní přístup k léčbě ve svém důsledku jistě zachránily miliony lidských životů a zabránily ještě více kardiovaskulárním (KV) příhodám. Na druhé straně ale nelze nevidět, že tím, jak do problematiky „lipidů“ vstoupily téměř všechny jen trochu dotčené obory medicíny, došlo k veliké simplifikaci. HLP a DLP se zjednodušily na „cholesterol“, terapie HLP především na farmakoterapii, synonymem pro hypolipidemikum se stal statin (jistěže jde o nejúčinnější hypolipidemikum, navíc s nejvíce důkazy). Co ale považuji za největší chybu zmíněné simplifikace, je opuštění, nebo alespoň potlačení významu, genetické determinace HLP a DLP. Ještě stále mnozí stavějí rovnítko mezi hypercholesterolemii a obezitou. A HLP či DLP pak považují za jednoznačný důsledek nesprávné životosprávy, ať už diety, nebo nedostatečné pohybové aktivity. A přestože

životospráva významně ovlivňuje hladiny lipidů a lipoproteinů, vliv genetické vlohy hraje zásadní roli.

Právě v případě familiární hypercholesterolemie (FH) nám sama příroda poskytuje ke studiu jednoznačný model molekulárně genetického podkladu onemocnění, které pak vede přes hypercholesterolemii k předčasnému rozvoji aterosklerózy koronární (i v dalších lokalizacích) a rovněž k manifestaci dalších klinických nálezů. Než se však pokusíme rozebrat FH do podrobností, podívejme se do historie. A protože se v celé publikaci potáhne jako červená nit problematika „lipidy – hypercholesterolemie – ateroskleróza – kardiovaskulární onemocnění“, probereme si i historii právě z tohoto úhlu pohledu.

Ateroskleróza a KVO jsou vnímány a často i nazývány jako onemocnění konce druhého a počátku třetího tisíciletí. Je ale třeba si uvědomit, že aterosklerotické změny byly v roce 2013 prokázány CT vyšetřením mumii hned u čtyř civilizací z doby před 4000 let. Jednalo se o mumie egyptské (o těch se vědělo již delší dobu), ale také peruánské, jihoamerické civilizace obyvatel puebel a konečně civilizace Unanganů – obyvatel Aleutských ostrovů. S aterosklerózou se při pitvách setkávali renesanční polyhistoričtí vědci – lékaři, kteří byli velmi často mnohem slavnější jako malíři, sochaři a stavitelé. Leonardo da Vinci budiž příkladem.

Ponechme na tomto místě stranou rozpory velkých střeoevropských patologů Virchowa a Rokitanského, kteří v minulých stoletích rozvíjeli dvě „zcela a zásadně rozdílné“ teorie vzniku aterosklerózy – „inkrustační“ a „zánětlivou“ –, aby posléze obě tyto teorie konvergovaly do jediné teorie nazývané teorií „jednotnou“. Ta je platná i v současnosti a uznává význam zánětu i usazování cholesterolu, pěnových buněk a inkrustace kalciumem.

Zůstaňme ale pro tuto chvíli pouze v oblasti lipidů a lipoproteinů. V roce 1771 prokázal Hewson lipoproteiny v lymfatickém systému. Cholesterol byl potom objeven Chevreulem v roce 1816. Jako první popsal spojitost mezi aterosklerózou a cholesterolem až v roce 1845 Vogel, když prokázal cholesterol v aterosklerotických lézích. Za zásadní pro potvrzení „cholesterolové hypotézy“ jsou považovány práce Rusa Aničkova, který pracoval v Petrohradu a prokázal, že aterosklerózu lze vyvolat nadměrným přísunem cholesterolu v potravě. Jako experimentální model

použil králíka. (Jeho objev je považován za natolik zásadní, že Evropská společnost pro aterosklerózu uděluje jako své nejvyšší vyznamenání právě Aničkovovu medaili). Další zcela zásadní objevy se už týkaly vztahů cholesterol–ateroskleróza u člověka. Jedná se především o práce norského lékaře a vědce Carla Müllera, publikované ve druhé polovině třicátých let minulého století, zejména v letech 1937–1939. Ten popsal u nemocných s FH, tehdy označovanou jako „familiární hypercholesterolemická xantomatóza“, klinické projevy ICHS, konkrétně typickou anginu pectoris. Přeskočíme pár desetiletí konstatováním, že studium a objevy v oblasti problematiky cholesterol a ateroskleróza byly v minulém století oceněny třinácti Nobelovými cenami, a zastavíme se u zatím poslední. Tu získali Jo Goldstein a Michael Brown z Dallasu v roce 1985 za soubor prací, které (již v sedmdesátých letech) vedly k objasnění funkce LDL receptoru (LDL-R) a tím položily základ k pochopení molekulárního mechanismu vzniku FH. Nepřímo pak tyto práce facilitovaly i objev a uvedení do praxe jedné z nejvýznamnějších lékových skupin, statinů. Ty byly objeveny japonským vědcem Akirou Endo v roce 1976 a do praxe pak uvedeny koncem osmdesátých let.

Samozřejmě by bylo nesprávné vynechat při historickém přehledu epidemiologické studie a také intervenční „megatrialy“. Z epidemiologických studií nelze opominout Studii sedmi zemí, Framinghamskou studii a nám možná nejbližší (geograficky i podobnou populací) münsterskou studii PROCAM. Asi čtenáře nepřekvapuje, že všechny tyto studie uzavíraly své výsledky tvrzením o významu zvýšeného celkového a LDL cholesterolu jako rizika pro KVO a současně prokazovaly rizikovitost nízkých koncentrací HDL-C. Studie INTERHEART, která probíhala prakticky na všech kontinentech, potvrdila výsledky výše zmíněných studií. Podle výsledků INTERHEART je nejvýznamnějším rizikovým faktorem zvýšená koncentrace apoB a snížení apoA-I. Výsledky epidemiologických studií, jakkoliv jsou zcela konzistentní, přece jen nepřinášejí tak „tvrdá data“ jako studie intervenční, které jediné mohou prokázat, že ovlivněním určitého parametru můžeme ovlivnit prognózu nemocného.

První intervenční studie ale nedopadaly pro cholesterolovou hypotézu příliš jednoznačně. Vliv diety nebyl výrazný ani z hlediska ovlivnění lipidového metabolismu a studie s hypolipidemiky pak používaly první

léky s nedostatečným účinkem. Není divu, že vrchu nabývala tvrzení typu „cholesterol vás nezabije, proticholesterolová léčba ano!“ První hypolipidemika byla méně účinná a časté nežádoucí účinky převážily nad pozitivními KV efekty. To byl pak především případ clofibrátové studie, kde bylo v aktivně léčené skupině nalezeno více karcinomů než v placebové větvi. Tento vzestup sice nedosáhl statistické významnosti, o to větší publicity dosáhl v médiích. A prokázaný pokles infarktů v clofibrátové skupině už „nikoho“ příliš nezajímal. (Pozitivní výsledky Stockholmské studie stejně jako niacinových trialů nedosáhly obecné známosti a zůstaly omezeny na skupinu „lipidologů“). Bezprostředně po zveřejnění clofibrátové studie se rozpoutala přímo „antikampaň“ proti hypolipidemické léčbě. Do jejího čela se postavil v té době asi nejuznávanější britský kardiolog, sir Michael Oliver, který vyjádřil názor: „Cholesterol vás nezabije, anticholesterolové pilulky ano!“ V té době se zdálo, že problematika hypercholesterolemie a hyperlipoproteinemíí vůbec zůstane na okraji zájmu medicíny a preventivní kardiologie. Zájem budily zajímavé kazuistiky, jako například případ britského premiéra z dob druhé světové války, sira Winstona Churchilla. Byl velmi silný kuřák, obézní, nejen že necvičil, ale – jak sám říkal – měl odpor k jakékoliv zbytečné fyzické aktivitě. A přesto se dožil téměř 90 let.

Pak ale přišla a v roce 1984 byla publikována cholestyraminová studie, která jednoznačně potvrdila, že snižování cholesterolu, především pak LDL-C, snižuje KV riziko a je pro nemocné prospěšné. Popsaný vzestup násilných úmrtí o 100 % (2 vs 4) byl samozřejmě hrou malých čísel a některé interpretace byly spíše hořce úsměvné (to, že zloděj zastřelil pacienta na cholestyraminu v jeho domě, lze opravdu jen těžko vysvětlit hypolipidemickou terapií).

Dále byly publikovány výsledky Helsinské studie s gemfibrozilem v sekundární prevenci ICHS, opět s pozitivními výsledky, především pak ve skupině nemocných s nízkým HDL-C a vysokými triglyceridy (TG).

Skutečný přelom v pohledu na hypolipidemickou léčbu ale přinesly až statinové megastudie. První velkou mortalitně morbiditní statinovou studií byla simvastatinová studie 4S. Její výsledky byly tak přesvědčivé a nezpochybnitelné, že dokonce i výše zmiňovaný sir Michael Oliver napsal: „Změnila se data, musel jsem změnit názor,“ a začal