proLékaře.cz | 23.11.2026

Současná role lipoproteinové aferézy v kontextu nových doporučení hypolipidemické farmakoterapie

The current role of lipoprotein apheresis in the context of new recommendations for hypolipidemic pharmacotherapy

Vladimír Blaha[1], Miriam Lánská[2], Jan Piťha[3], Michal Vrablík[4], Milan Blaha[2]

[1]III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[2]IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[3]Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha
[4]Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.** | blaha@lfhk.cuni.cz | www.lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 14. 5. 2024
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 18. 6. 2024

Abstrakt

Východisko: Lipoproteinová aferéza (LA) je velmi účinná, časově náročná a nákladná metoda snižování hladin LDL-cholesterolu (Low Denzity Lipoprotein Cholesterol – LDL-C), lipoproteinu(a) – Lp(a) a dalších apoB obsahujících lipoproteinů, včetně na triglyceridy bohatých lipoproteinů. Tato metoda byla poprvé použita téměř před 50 lety a dlouho byla terapií „poslední možnosti“ pro dyslipidemie, které jinak nelze řešit. V posledních letech jsou vyvíjena nová, velmi účinná hypolipidemika a účelem tohoto přehledu je definovat roli lipoproteinové aferézy v současném kontextu. **Rozbor problematiky**: Lipoproteinová aferéza stále hraje důležitou roli v léčbě pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH) a některých pacientů s dalšími formami hypercholesterolemie a aterosklerotickými kardiovaskulárními chorobami (ASKVO). Zejména pacienti, kteří nedosahují léčebných cílů navzdory moderní hypolipidemické farmakoterapii, ať už proto, že ji netolerují nebo je terapeutická odpověď nedostatečná. Lp(a) je vedle LDL-C další důležitý kardiovaskulární rizikový faktor a lipoproteinová aferéza je taktéž využívána ke snížení koncentrací lipoproteinu(a) u pacientů s významným zvýšením Lp(a) a kardiovaskulárním onemocněním. Existuje však značná heterogenita v doporučeních vědeckých autorit ohledně toho, které skupiny pacientů by měly být léčeny lipoproteinovou aferézou. **Závěr**: Doporučení odborných společností indikují léčbu klasickými i moderními hypolipidemiky před zahájením léčby lipoproteinovou aferézou a současně také s aferézou s cílem snížení a dosažení cílových hladin LDL-C. LA nemusí předcházet farmakoterapii, naopak klinické studie ukázaly možnost weaningu z LA při použití testovaných nových léčiv. Kombinované použití lipoproteinové aferézy a nových hypolipidemik (inhibitorů PCSK9, lomitapidu a evinakumabu) nabízí cenný terapeutický přístup u pacientů s obtížně kontrolovatelnými hladinami LDL-C. Lipoproteinová aferéza zůstává důležitým nástrojem pro terapii pacientů se závažnými dyslipidemiemi rezistentními na léčbu, zejména pacientů s homozygotní FH.

Klíčová slova: ateroskleróza – heterozygotní familiární hypercholesterolemie (HeFH) – homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoHF) – hypolipidemická terapie – kardiovaskulární riziko –lipoprotein(a) – lipoproteinová aferéza

Abstract

Background: Lipoprotein apheresis (LA) is a very effective, time-consuming and costly method of lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lipoprotein(a) – Lp(a) and other apoB-containing lipoproteins, including triglyceride-rich lipoproteins. This method was first used almost 50 years ago and has long been a “last resort” therapy for dyslipidemias that cannot otherwise be addressed. In recent years, new, highly effective hypolipidemic agents have been developed and the purpose of this review is to define the role of lipoprotein apheresis in the current context. **Discussion of the problem:** Lipoprotein apheresis still plays an important role in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolemia

proLékaře.cz | 23.11.2026

(HoFH) and some patients with other forms of hypercholesterolemia and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). In particular, patients who fail to achieve therapeutic goals despite modern hypolipidemic drug therapy, either because they are intolerant or the therapeutic response is inadequate. Lp(a) is another important cardiovascular risk factor besides LDL-C, and lipoprotein apheresis is also used to reduce lipoprotein(a) concentrations in patients with significant elevations of Lp(a) and cardiovascular disease. However, there is considerable heterogeneity in the recommendations of scientific authorities regarding which groups of patients should be treated with lipoprotein apheresis. **Conclusion.** Recommendations of professional societies indicate treatment with conventional and modern hypolipidemic agents before starting lipoprotein apheresis therapy and simultaneously with apheresis to reduce and achieve target LDL-C levels. LA does not need to precede drug therapy; on the contrary, clinical trials have shown the possibility of weaning from LA when using investigational new drugs. The combined use of lipoprotein apheresis and novel hypolipidemics (PCSK9 inhibitors, lomitapide and evinacumab) offers a valuable therapeutic approach for patients with difficult-to-control LDL-C levels. Lipoprotein apheresis remains an important tool for the treatment of patients with severe treatment-resistant dyslipidemias, especially those with homozygous FH.

Keywords: atherosclerosis – heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) – homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) – hypolipidemic drug therapy – cardiovascular risk –lipoprotein(a) – lipoprotein apheresis

Úvod

Od schválení lovastatinu pro léčbu hypercholesterolemie Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 1987 používáme u pacientů s homozygotní a heterozygotní familiární hypercholesterolemií včetně pacientů s dalšími formami hypercholesterolemie 7 dalších tříd léků snižujících LDL-cholesterol (LDL-C) – kromě **statinů** – sekvestrantů žlučových kyselin (Bile Acid Sequestrants – BAS) a **niacinu**. Patří mezi ně **ezetimib** – selektivní inhibitor proteinu Niemann Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který snižuje absorpci cholesterolu ve střevech, mipomersen – antisense oligonukleotid (ASO), který inhibuje translaci messenger ribonukleové kyseliny (mRNA) apolipoproteinu B (apoB) – již klinicky nedostupný; **lomitapid** – inhibitor mikrosomálního triglyceridového transferového proteinu; **alirokumab** a **evolokumab** – monoklonální protilátky, které inhibují cirkulující PCSK9 (**PCSK9i**); **kyselina bempedoová** – inhibitor ATP-citrát lyázy; **inklisiran** – malá interferující RNA-molekula, která v játrech inhibuje translaci mRNA PCSK9; a **evinakumab** – monoklonální protilátka, která inhibuje angiopoietinu podobný 3 protein (ANGPTL3) a byla schválena FDA pro léčbu pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH) ve věku 5 let a starších [1,2].

Bohužel většina těchto léků (statiny, BAS, ezetimib, PCSK9i, kyselina bempedoová, inklisiran a do jisté míry i niacin) má sníženou účinnost při snižování LDL-C u pacientů s HoFH, protože mechanizmus snižování LDL-C je zprostředkován upregulací exprese LDL-receptor (LDLR) v játrech. Například u pacientů s bialelickými nulovými mutacemi v LDLR nemají léky typu PCSK9i žádnou účinnost na snižování LDL-C, přestože snižují hladiny LDL-C v průměru o asi 50–60 % u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) a u dalších pacientů bez FH.

PCSK9i snižují hladiny LDL-C v průměru o asi 20–30 % u pacientů s HoFH, kteří mají částečnou nebo zbytkovou funkci LDLR [3]. Pro léčbu pacientů s HoFH byly schváleny FDA speciálně 3 léky – mipomersen, lomitapid a evinakumab mající mechanizmy účinku, které nevyžadují funkční aktivitu LDLR. Z těch, které jsou stále dostupné pro klinické užití, snižuje lomitapid dávkově závisle koncentraci LDL-C o 20–50 % a evinakumab snižuje LDL-C v průměru o 49 % [4].

Lipoproteinová aferéza – popis metody

Lipoproteinová aferéza (LA) je uznávána jako důležitý terapeutický nástroj pro pacienty s FH, zejména pro pacienty s HoFH [5]. Mezi přínosy lipoproteinové aferézy patří schopnost akutně snížit LDL-C o 65–85 %, srovnatelně snížit hodnotu lipoproteinu(a), a také dochází ke snížení hodnot oxidovaných fosfolipidů i markerů zánětu a ke zvýšení myokardiální perfuze a snížení výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO) [6]. Systémy pro LA zahrnují jednorázové a/nebo opakovaně použitelné komponenty pro zpracování krve mimo tělo a jednotku pro kontrolu/monitorování [7], schéma 1. Jednou procedurou lze dosáhnout více než 60% snížení hodnot cholesterolu oproti stavu před léčbou. Dlouhodobá terapie může vést ke snížení úrovní hladin LDL-C před LA o 20 až 40 %.

Procedury začínají antikoagulační terapií, například bolusem heparinu následovaným kontinuální infuzí heparinu nebo roztokem citrátu pro systém DALI. Během terapie je v extrakorporálním prostředí najednou přibližně 300 až 600 ml plazmy nebo krve. V závislosti na použité metodě aferézy trvají procedury 2 až 4 hod (1,5 až 3 hod pacientova času a 1 hod ošetřovatelského času před a po proceduře). Procedury lze plánovat 1krát týdně, 1krát za 2 týdny, nebo méně často v závislosti na hladinách lipidů a odpovědi na terapii. Simultánně podávaná farmakoterapie cílící na snížení LDL-C a Lp(a) účinnost lipoproteinové aferézy zvyšuje a bude rozebrána podrobněji níže.

V současnosti je používáno 6 účinných metod LA k selektivnímu odstranění LDL-částic (tab. 1). Principy lze jednoduše sumarizovat – LDL-částice lze z krve oddělit buď imunoadsorpcí, iontovou vazbou, filtrací, anebo precipitací.

2 metody odstraňují LDL-částice přímo z plné krve (DALI a dextransulfátová přímá adsorpce), další 4 primárně získá-

proLékaře.cz | 23.11.2026

vají plazmu buď centrifugací, nebo filtrací a dále ji zpracovávají (tab. 1). Příklad postupu při použití adsorpčních kolon Liposorber uvádí schéma 1.

Účinnost a bezpečnost lipoproteinové aferézy

Vliv na lipidogram

Čím vyšší jsou počáteční hladiny lipidů a lipoproteinů a čím větší je množství ošetřené plazmy/krve, tím větší je snížení apoB obsahujících lipoproteinů. Cílem každé terapeutické sezení by mělo být dosažení snížení apoB obsahujících částic o 60 %. Graf 1 uvádí přehled in vitro studií, dokumentující eliminační kapacitu pro LDL-C a Lp(a) u jednotlivých systémů používaných pro lipoproteinovou aferézu. Obnova (rebound) LDL-C a Lp(a) po léčbě LA se pohybuje od 8 do 13 dnů. Postupný nárůst hladin LDL-C a Lp(a) po LA na úrovně před léčbou lze očekávat během 2–4 týdnů resp. 1–3 týdnů, v závislosti na délce léčby.

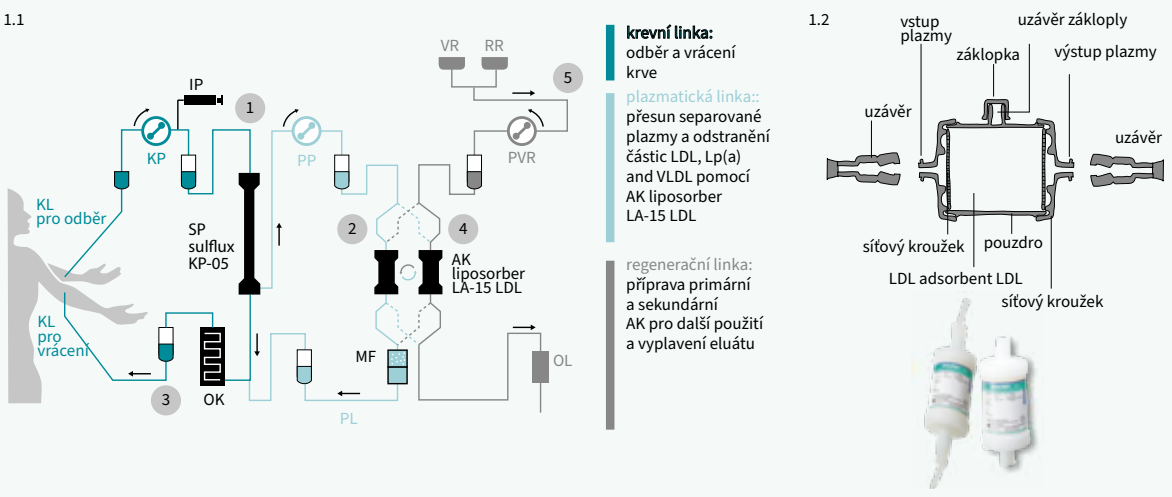
Princip léčby pomocí LA spočívá v selektivním odstranění lipoproteinů obsahujících apoB z plazmy, čímž dojde k bezprostřednímu akutnímu snížení hladiny LDL-C u o 40 až 80 % [8]. Tab. 2 shrnuje akutní účinky LA na relativní změny průměrných hladin lipidů a lipoproteinů. Snížení je přechodné, je následováno rychlým procesem reboundu a koncentrace LDL-C se navrací na původní hodnoty do 2 týdnů. Pravidelná léčba lipoproteinovou aferézou, když je opakována v týdenních intervalech, vede ke snížení intervalových průměrných hodnot LDL-C o 46 % u homozygotů a 31 % u heterozygotů FH; když je prováděna v 2týdenních intervalech, odpovídající snížení intervalových průměrů činí 35 % a 22 % [2]. LA navíc vede k akutnímu snížení hladin proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9) v závislosti na použitém systému LA. Lipoproteinová aferéza odstraní jak LDL vázaný PCSK9, tak apoB volný PCSK9. V multicentrické observační studii zahrnující centra v USA a Německu akutně

Tab. 1 | Přehled současných možností lipoproteinové aferézy

systém	výrobce	antikoagulace
imunoadsorpce	Plasmaselect, Teterow, Germany Pocard, Moskva, Rusko	heparin, citrát
dvojitá filtrace plazmy	několik výrobců	heparin, citrát
dextransulfát	Kaneka, Osaka, Japonsko	heparin
HELP	Braun, Melsungen, Německo	heparin
DALI	Fresenius, Bad Homburg, Německo	heparin, citrát
DSA	Kaneka, Osaka, Japonsko	heparin, citrát

DALI – přímá adsorpce lipoproteinů/Direct Adsorption of Lipids **DSA** – dextransulfát přímá adsorpce **HELP** – heparinem indukovaná extrakorporální LDL-precipitace/Heparin-induced Extra-corporeal LDL-Precipitation

Schéma 1 | Schéma (1.1) **uspořádání lipoproteinové aferézy a** (1.2) **adsorpční kolony Liposorber LA-15**



Legenda: Selektivní odstranění aterogenních částic je výsledkem elektrostatické interakce polyaniontových ligandů dextran sulfátu a pozitivně nabitých apoB obsahujících lipoproteinů. Systém DSA obsahuje 2 sloupce dextran sulfátu. Systém lipoproteinové aferézy Kaneka DSA se skládá z **(1)** separátoru plazmy Sulflux KP-05 **(2)** adsorpčních kolon Liposorber® LA-15 **(3)** sady trubic NK-M3R, která zahrnuje přívodní set, regenerační linku, plazmatickou linku, odvodní set, sadu 5 připojovacích linek, membránový filtr **(4)** přístroj MA-03 – počítačem řízená jednotka **(5)** když jedna kolona dokončí adsorpci, tok plazmy se automaticky přepne na druhou kolonu, aby pokračovala adsorpce. První kolona je regenerována pomocí dodávky 5 % chloridu sodného USP. Jakmile je eluce dokončena a eluát je vyplaven, kolona je znovu naplněna pro další cyklus adsorpce. Dextran sulfát má strukturu podobnou LDL-receptoru, působí jako pseudoreceptor a váže průměrně 2,5 g LDL na kolonu. Po primární separaci je plazma perfundována skrze jednorázové kolony, které absorbují apoB obsahující lipoproteiny. Plazma je vrácena pacientovi. Kolony se nasycují po promytí 500 ml plazmy jedince. Aby bylo možné je znovu použít, vyžadují regeneraci 4,1% roztokem NaCl a vypláchnutí izotonickým roztokem (Ringerův roztok). Během procesu oplachování 1. kolony je tok plazmy přesměrován na 2. kolonu [7].

AK – adsorpční kolona Liposorber® LA-15 **IP** – infuzní pumpa **KL** – krevní linka **KP** – krevní pumpa **MF** – membránový filtr **OK** – ohřívač krve **OL** – odpadní linka **PL** – plazmatická linka **PP** – plazmatická pumpa **PVR** – pumpa pro výměnný roztok **RL** – regenerační linka **RR** – regenerační roztok **SP** – separátor plazmy **VR** – výměnný roztok

proLékaře.cz | 23.11.2026

snížila LA hladinu PCSK9 v průměru o 51 % s návratem na úroveň před léčbou do 24 hod [9]. Zatímco hladiny LDL-C se navrací na původní hodnoty před aferézou po 7 dnech, triglyceridy a HDL-C dosáhnou úrovně před aferézou následující den po léčbě. Kombinovaná aplikace LA a nových hypolipidemik (inhibitorů PCSK9, lomitapidu a evinakumabu) nabízí cenný terapeutický přístup u pacientů s obtížně kontrolovatelnými hladinami LDL-C.

Vedlejší účinky a bezpečnost lipoproteinové aferézy

LA je dobře tolerována a je bezpečným postupem pro snižování apoB obsahujících lipoproteinů. Obtíže se získáním žilního přístupu mohou vyžadovat chirurgické vytvoření arteriovenózní fistule, použití implantovatelných žilních portů nebo tunelovaných manžetových centrálních katétrů. Ztráta žilního přístupu je pro provedení LA limitní. Vedlejší účinky jsou vzácné (0,5–4 %) a zahrnují hypotenzi, nevolnost, hypoglykemii a alergické reakce. Sami jsme popsali ze 463 provedených LA během 4 let sledování 6,26 % vedlejších účinků [10]. Vazovagální příhody (symptomy neurovegetativní lability) byly v naší sestavě nejčastějším nežádoucím účinkem, projevily se jako běžná nevolnost, slabost, lehký a krátkodobý pokles krevního tlaku nebo jiné obecné příznaky. Všechny byly dobře kontrolovány symptomatickou terapií.

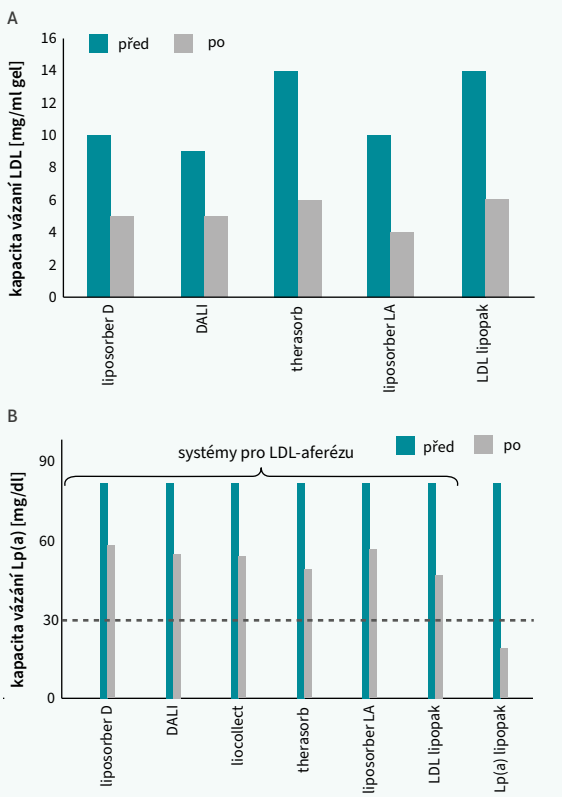
V randomizovaných kontrolovaných klinických studiích [11] nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi pacienty podstupujícími LA a pacienty léčenými standardními léčebnými postupy, ať už se jedná o ovlivnění funkce ledvin a jater, glykemii nalačno nebo počet leukocytů.

U pacientů podstupujících LA bylo pozorováno mírné snížení hladiny hemoglobinu jako bezprostřední výsledek zákroku, které ale nevedlo ke klinicky závažné anémii vyžadující léčbu. V souvislosti s LA nebyly hlášeny žádné zásadní krvácivé události. Hypotenze typicky komplikuje asi 1 % aferetických procedur a obvykle nevede k přerušení léčby. Další hlášené nežádoucí události zahrnují zarudnutí a/nebo exantém, bolesti na hrudi, abdominální diskomfort, hemolýzu a arytmii s mírou výskytu méně než 1 % [11].

Klinický benefit léčby lipoproteinovou aferézou

Bezpečnost a účinnost kombinované dlouhodobé léčby LA a terapií hypolipidemiky pro prevenci ASKVO je dokladována řadou studií již od roku 1998 [12–16], schéma 2. Po zavedení léčby výměnou plazmy (plasma exchange) u pacientů s homozygotní FH [17], u nichž byla léčba prováděna každé 2 týdny po dobu 8,4 roku došlo k následnému snížení výchozích celkových hladin cholesterolu o 37 %, což vedlo k významnému prodloužení délky života u 5 homozygotů ve srovnání s jejich neošetřenými, zemřelými, homozygotními sourozenci [18]. Nicméně, jak bylo diskutováno výše, moderní selektivně působící lipoproteinová aferéza v týdenních intervalech dosahuje podstatně lepší kontroly hypercho-

Graf | In vitro data o různých vázacích kapacitách u (A) LDL-C a u (B) Lp(a) systémů používaných pro lipoproteinovou aferézu.
Upraveno podle [7]



DALI – přímá adsorpce lipoproteinů/Direct Adsorption of Lipids
HoFH – homozygotní familiární hypercholesterolemie

Tab. 2 | Akutní účinky lipoproteinové aferézy na relativní změny průměrných hladin lipidů a lipoproteinů

	kaskádová filtrace	imunoadsorpce	HELP	DSA	DALI
T-C	43–57 %	49–68 %	42–54 %	48–68 %	49–61 %
LDL-C	42–62 %	54–82 %	55–61 %	49–85 %	53–76 %
Lp(a)	53–60 %	51–82 %	55–68 %	19–70 %	28–74 %
TG	37–57 %	34–49 %	20–61 %	26–64 %	29–40 %

DALI – přímá adsorpce lipoproteinů/Direct Adsorption of Lipids **DSA** – dextransulfát **HELP** – heparinem indukovaná extrakorporální LDL-precipitace/Heparin-induced Extra-corporeal LDL-Precipitation **LDL-C** – LDL-cholesterol **Lp(a)** – lipoprotein a **TG** – triglyceridy **T-C** celkový cholesterol/Total Cholesterol

proLékaře.cz | 23.11.2026

sterolemie, zejména když je kombinována s hypolipidemickou léčbou. Nedávno provedený retrospektivní průzkum v Jižní Africe a ve Velké Británii ukázal, že přežití homozygotů sledovaných po dobu 25 let silně koreluje s hladinou celkového cholesterolu u pacientů, léčených kombinací více hypolipidemik, včetně léčby LA [19]. Riziko celkové mortality bylo 6krát vyšší u pacientů s průměrnou hladinou cholesterolu 18,5 mmol/l než u pacientů s průměrnou hladinou 6,5 mmol/l, což se především odráželo v nárůstu úmrtnosti na KVO.

Budoucnost využití lipoproteinové aferézy vzhledem k novým možnostem hypolipidemické terapie

V posledních letech byla do klinické praxe uvedena nová hypolipidemika, která mají potenciál účinně léčit mnoho pacientů s těžkou hypercholesterolemií bez nutnosti použití LA.

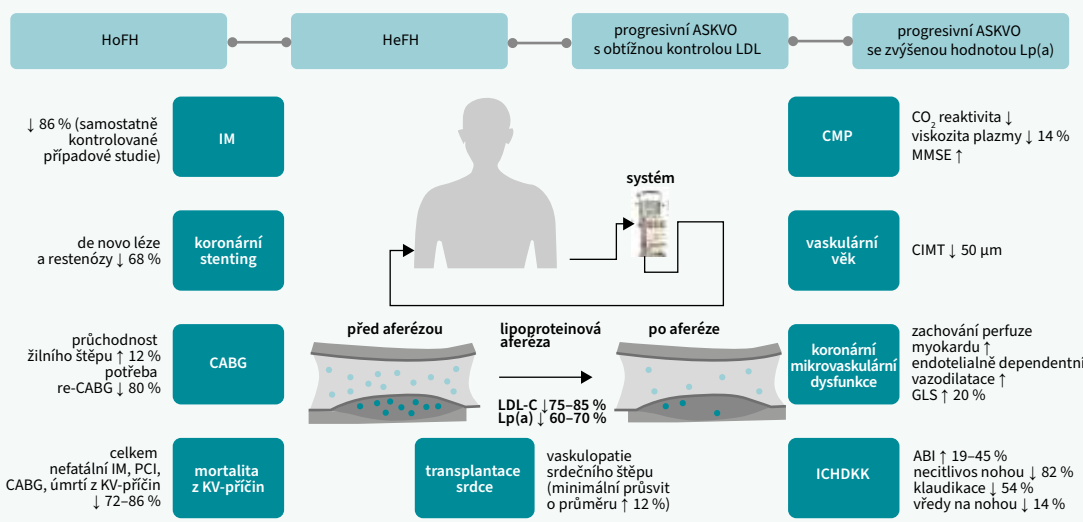
Inhibitory PCSK9

Dostupnost inhibitorů PCSK9 (PCSK9i) dramaticky snižuje potřebu léčby LA u řady pacientů s heterozygotní formou FH a dalšími formami hypercholesterolemie, kteří jsou respondéry léčby PCSK9i [23]. Z hlediska „LDL-perspektivy" mohou zůstat potenciálními kandidáty léčby LA pouze pacienti s HoFH a omezený počet pacientů s těžkými formami HeFH nebo pacienti netolerující žádnou formu hypolipidemické terapie.

V rámci klinické studie ODYSSEY ESCAPE byla hodnocena léčba pacientů s heterozygotní formou FH, kteří podstupovali LA a byli současně léčeni PCSK9i alirokumabem. Kombinovaná terapie vedla k dalšímu snížení hodnoty LDL-C o 54 %. Na základě jednoho z kritérií studie, kterým bylo snížení hodnoty LDL-C o ≥ 30 % pod výchozí hodnotu před LA, mohlo 63 % pacientů léčených alirokumabem úplně ukončit léčbu LA a více než 90 % snížilo její frekvenci na polovinu [23].

Naopak u pacientů s homozygotní formou FH podstupujících LA ve studii TAUSSIG došlo po přidání PCSK9i evolokumabu k průměrnému snížení LDL-C pouze o 23 % [24]. To bylo mnohem méně než u pacientů s heterozygotní formou FH léčených evolokumabem [23] a snížení Lp(a) bylo také menší, pouze 12 %.

Schéma 2 | Přehled poznatků o vlivu léčby lipoproteinovou aferézou na kardiovaskulární onemocnění. Upraveno podle [7]



Legenda: Variabilita pozorovaných změn v klinických výsledcích je ovlivněna studovanou populací a dobou léčby LA. Metaanalýza 8 studií hodnotících vliv LA na změny prokázané angiografickými vyšetřeními ukázala u pacientů léčených LA nižší výskyt progrese koronárních lézí (18 % ve skupině léčené LA a 33 % ve skupině léčené farmaky bez LA) [20]. Ve srovnání se skupinou pacientů léčených hypolipidemiky (v níž činila incidence koronárních událostí 36 %), bylo u pacientů s HeFH podstupujících léčbu LA riziko nefatálního infarktu myokardu, perkutánní koronární angioplastiky, koronárního bypassu a úmrtí sníženo o 72 % (10 % incidence koronárních událostí). V longitudinální kohortové studii vedlo kombinované snížení hladin LDL-C a Lp(a) vlivem léčby LA k 86% snížení ročního výskytu kardiovaskulárních událostí během 5 let ve srovnání s obdobím před léčbou [21]. U pacientů s průměrnou hladinou Lp(a) 100 mg/dl klesl průměrný roční výskyt koronárních příhod z hodnoty 0,41 období 2 let před zahájením terapie na 0,09 po 2 letech léčby LA [22]. Pacienti s izolovanou elevací Lp(a) a pacienti s kombinovaným zvýšením hladin LDL-C a Lp(a) měli největší profit z léčby LA, protože ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod o 77 % a 74 %, v porovnání s izolovanou hypercholesterolemií (snížení o 53 %) [22].

ABI – index kotníku-paže/Ankle-Brachial Index **ASKVO** – aterosklerózou podmíněné kardiovaskulární onemocnění **CABG** – aortokoronární bypass/Coronary Artery Bypass Graft **CIMT** – tloušťka intima-media karotid/Carotid Intima-Media Thickness **CMP** – cévní mozková příhoda **HeFH** – heterozygotní familiární hypercholesterolemie **HoFH** – homozygotní familiární hypercholesterolemie **ICHDKK** – ischemická choroba dolních končetin **IM** – infarkt myokardu **KV** – kardiovaskulární **GLS** – globální longitudinální síla stěny levé komory/Global Longitudinal Strain **LDL-C** – lipoproteinová částice o nízké hustotě/Low Density Lipoprotein (cholesterol) **Lp(a)** – lipoprotein(a) **MMSE** – test mentálních dovedností Mini-Mental State Examination **PCI** – perkutánní koronární intervence/Percutaneous Coronary Intervention

proLékaře.cz | 23.11.2026

Jedním ze zásadních faktorů ovlivňujících reakci na snižování LDL u homozygotních pacientů při léčbě PCSK9i je totiž funkční stav LDL-receptorů (LDLR): 10 % pacientů s nulovou funkcí LDLR vykázalo ve studii TAUSSIG pouze 6% pokles LDL-C, zatímco ti, kteří měli alespoň částečně zachovalou funkci LDLR, dosáhli pokles o 24 %. Ačkoliv PCSK9i jasně mají značný potenciál jako alternativa k LA v léčbě pacientů s HeFH rezistentní ke statinům, jejich užitečnost při léčbě HoFH a u pacientů se zvýšenými hladinami Lp(a) není tak zřejmá a ve většině případů budou spíše doplňovat než nahrazovat LA.

Lomitapid

Dalším hypolipidemizujícím farmakem, jehož účinek je nezávislý na stavu LDLR, je perorální inhibitor mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP) lomitapid (Juxtapid® v USA a Lojuxta® v Evropě) [25]. Lomitapid inhibuje mikrosomální triglycerid transferující protein (MTP), buněčný protein zodpovědný za transport neutrálních lipidů mezi membránovými vezikulami, který působí jako chaperon při syntéze lipoproteinů bohatých na triglyceridy obsahujících apoB. MTP má rozhodující úlohu při sestavování a vylučování lipoproteinů obsahujících apoB v játrech a střevech [26]. Proto lomitapid kromě triglyceridů účinně snižuje hladinu LDL-C i u dospělých pacientů, kterým chybí nebo mají defektní LDLR.

Lomitapid byl schválen americkou FDA jako látka snižující hladinu lipidů u pacientů s HoFH jako doplněk standardní hypolipidemické terapie a Evropskou lékovou agenturou (EMA) u dospělých pacientů léčených standardní hypolipidemickou terapií s LA, nebo bez ní.

Otevřená studie fáze 3 s eskalací dávky prokázala, že lomitapid v maximálních tolerovaných dávkách (5–60 mg/den) snižuje LDL-C o 50 % po 26 týdnech podávání, pokud je přidán ke standardní léčbě, včetně LA u 29 pacientů s HoFH [27]. Rozšířená studie fáze 3, která byla provedena u japonských pacientů s HoFH (n = 8), rovněž prokázala 50% snížení hodnoty LDL-C po 60 týdnech bez dalších bezpečnostních problémů [28]. Dlouhodobá léčba lomitapidem (rozmezí 2,1–5,7 let) s mediánem dávky 40 mg/den snížila hladinu LDL-C v průměru o 45,5 %, a to u 19 dospělých s HoFH [29]. Za zmínku stojí, že během 246týdenní léčby dosáhlo 74 % (n = 14) pacientů cílové hodnoty LDL-C 2,6 mmol/l a 58 % (n = 11) pacientů cílové hodnoty 1,8 mmol/l alespoň v jednom případě. Při léčbě lomitapidem není snížení LDL-C závislé na typu mutace HoFH a medián snížení LDL-C činí 63,2 % [30].

Účinnost lomitapidu je podobná bez ohledu na to, zda tito pacienti podstupují LA, nebo ne, a lomitapid při dávce 40 mg denně v přibližně 50 % případů snižuje u HoFH pacientů LDL-C na hodnotu < 2,5 mmol/l [31].

Data z panevropského projektu u HoFH zahrnující 75 pacientů s HoFH ukázala, že léčba lomitapidem v délce až 9 let (medián 19 měsíců) vedla k tomu, že více než polovina pacientů s HoFH dosáhla alespoň 50% snížení hodnoty LDL-C ve srovnání s hodnotou výchozí při poslední návštěvě, s menší potřebou LA u podstatné části pacientů. Ve 26 týdnů léčby 16,7 % ukončilo léčbu LA a u 16,7 % bylo možné snížit frekvenci LA [32]. V literatuře jsou rovněž popsány případy dokládající možnost ukončení léčby LA při podávání lomitapidu, což potvrzují také data z různých registrů, která uvádějí až 40–80% míra četnosti ukončení LA [33].

Nežádoucím účinkem spojeným s léčbou lomitapidem, který je ovšem dobře znám, je steatóza jater. Jedná se však o důsledek všech terapií zaměřených na apoB. K dalším běžně hlášeným nežádoucím účinkům patří zvýšení hladin transamináz a gastrointestinální nežádoucí účinky, jako je nevolnost a průjem, u nichž bylo prokázáno, že jejich závažnost a výskyt se při užívání lomitapidu v průběhu času snižují [29]. Snášenlivost lze snadno zlepšit účinnou úpravou nízkotučné diety, pacienti by však měli být poučeni o tom, jak zlepšit její dodržování.

Dlouhodobá bezpečnost lomitapidu však zůstává předmětem zkoumání. V dlouhodobějším sledování bezpečnostních parametrů však biomarkery jaterního zánětu nebo fibrózy neprokázaly vznik progresivního jaterního onemocnění a jaterní elastografie vykazovala normální výsledky i po více než 9 letech léčby lomitapidem [32].

Inhibitory ANGPTL3

S dalším vývojem a použitím léků, jako jsou inhibitory ANGPTL3 (aktuálně zejména evinakumab), se skupina pacientů, vyžadujících léčbu LA může dále zmenšit [34]. Inhibice ANGPTL3 účinně snižuje koncentraci LDL-C v plazmě u pacientů s homozygotní FH prostřednictvím mechanizmu zprostředkovaného endoteliální lipázou, který zahrnuje sníženou produkci LDL z lipoproteinových částic o velmi nízké hustotě (VLDL) [35]. Tři členové rodiny proteinů podobných angiopoetinu (ANGPTL) – ANGPTL3, ANGPTL4 a ANGPTL8 – jsou významnými regulátory plazmatických lipoproteinů [36]. Na základě genetických studií se jako nový cíl jeví zejména ANGPTL3. Jak varianty ztráty funkce (LOF), tak inaktivace genu *Angptl3* jsou spojeny s významně sníženou hladinou triglyceridů a LDL-C. Bylo rovněž prokázáno, že mutace LOF jsou spojeny s výrazně sníženým rizikem rozvoje ASKVO [37]. Tyto poznatky urychlily vývoj terapií zaměřených na inaktivaci ANGPTL3, a to buď pomocí specifické monoklonální protilátky (evinakumab), ASO a/nebo siRNA.

Evinakumab

Evinakumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka proti ANGPTL3, čímž významně snižuje hodnoty LDL-C i triglyceridů. Nedávno byl v Evropě a USA schválen pro použití u pacientů s HoFH. Podává se intravenózní infuzí v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti měsíčně.

V randomizované klinické studii fáze 3 u pacientů s HoFH (studie ECLIPSE HoFH, NCT03399786; n = 65) dokázala léčba evinakumabem snížit hodnotu LDL-C o 47 % po 24 týdnech bez ohledu na to, zda byli pacienti léčeni LA, nebo nikoli [4]. Za zmínku stojí, že snížení bylo podobné u osob s nulovou va-

proLékaře.cz | 23.11.2026

riantou LDLR i bez ní, což svědčí o mechanizmu účinku nezávislém na LDLR.

Díky příznivému bezpečnostnímu profilu, dobré snášenlivosti a pozoruhodné odpovědi na snížení LDL-C se zdá, že evinakumab má významný potenciál v budoucí léčbě HoFH. Ve Spojených státech je evinakumab schválen jako doplněk k dalším terapiím snižujícím hladinu LDL-C pro léčbu pacientů s HoFH ve věku 5 let a starších, v Evropě je nově povolen také od 5 let věku.

V open-label studii OLE ELIPSE HoFH evinakumab snížil podíl pacientů, kteří splňovali kritéria pro LA o více než 50 % v celé kohortě po 24 a 48 týdnech terapie [38]. Po 6 měsících léčby evinakumabem bylo průměrné snížení LDL-C 3,7 mmol/l, resp. 56 % (z 6,5 mmol/l na začátku studie na 2,8 mmol/l při vyhodnocení studie; $p < 0,0001$) a bylo udrženo během průměrného sledování 3,5 roku. Žádní pacienti užívající evinakumab neprodělali kardiovaskulární příhodu oproti 13 příhodám u 5 z 21 pacientů (24 %) během 4 let v kontrolní skupině ($p = 0,0267$). I když podle protokolu nebylo pacientům dovoleno ukončit léčbu LA, tato subanalýza ukazuje, že evinakumab snižuje LDL-C dostatečně na to, aby některým pacientům s HoFH umožnil snížit frekvenci nebo potřebu LA. Ačkoliv se očekává, že průměrné snížení LDL-C o 49 % dosažené evinakumabem sníží potřebu LA u některých pacientů s HoFH, pacienti s těžšími formami onemocnění budou vyžadovat pokračující léčbu. K posouzení těchto možností jsou potřebné další studie [39].

Důležité je také to, že po 24 nebo 48 týdnech léčby evinakumabem nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v alaninaminotransferáze nebo aspartátaminotransferáze [39]. To je zvláště významné vzhledem k nedávnému ukončení programu s vupanorsenem (antisense oligonukleotid proti intrahepatické produkci ANGPTL3 – na rozdíl od inhibice cirkulujícího ANGPT3 v plazmě evinakumabem), které bylo způsobeno částečně výrazným zvýšením aminotransferáz, stejně jako steatózou jater až u 44 % pacientů léčených vyššími dávkami vupanorsenu, zejména u pacientů s obezitou a zvýšenými triglyceridy.

Další cílená RNA-terapeutika inhibující ANGPTL3

Testuje se dále několik dalších cílených RNA terapeutik inhibujících ANGPTL3. ARO-ANG3, siRNA zaměřená na gen *ANGPTL3*, je v současné době testována v klinické studii fáze 1 se 40 zdravými dobrovolníky a více než 50 subjekty s dyslipidemií (NCT03747224). První výsledky u zdravých dobrovolníků ukázaly, že subkutánně podaný ARO-ANG3 1. a 29. den vede ke snížení hladiny LDL-C o 45–54 % za 4–6 týdnů po 2. injekci [40].

Nedávno byly také oznámeny první výsledky ASO proti ANGPTL3 u pacientů s hypertriglyceridemií a FH [41]. Na myším modelu nulové varianty HoFH se testuje současná léčba ASO proti MTP a ANGPTL3. Taková kombinovaná léčba by mohla být slibná při zmírňování akumulace lipidů v játrech v důsledku inhibice MTP, které jsme zaznamenali při léčbě lomitapidem.

Farmaka snižující Lp(a)

Podobně se vyvíjejí účinné léky na snížení Lp(a).

Ve fázi klinických zkoušek jsou např. **antisense oligonukleotidy**, které mohou snížit Lp(a) o více než 70 %, což je mnohem více než pozorované průměrné snížení během pravidelných LA [42]. Předpokládá se, že tyto léky, za předpokladu bezpečnosti, budou mít potenciál působit komplementárně s LA k eliminaci zvýšeného Lp(a) a eventuálně budou mít schopnost dále snížit počet pacientů vyžadujících léčbu LA pro vysoké koncentrace Lp(a).

Pelacarsen, dříve známý jako ISIS 681,257 nebo IONIS-Apo(a)-LRx, je antisense oligonukleotid 2. generace cíleně působící v játrech. Pelacarsen inhibuje tvorbu apolipoproteinu(a) tím, že zabraňuje translaci mRNA Lp(a), a tím účinně snižuje jeho koncentraci – u pacientů užívajících pelacarsen v dávce 80 mg došlo ke snížení Lp(a) průměrně o 106,2 % za 85 dní léčby.

Lp(a) HORIZON je probíhající multicentrická, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 3, do níž je zahrnuto 8 325 jedinců, kterým je podáván pelacarsen v dávce 80 mg 1krát měsíčně injekčně subkutánně, nebo placebo po dobu 4 až 5 let (https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT040235520).

V Německu nyní probíhá další studie fáze 3 klinického zkoušení s předpokládaným datem dokončení v roce 2024. Tato studie zahrnuje jednotlivce s již prokázaným ASKVO, zvýšenými hladinami apolipoproteinu(a) a Lp(a) > 60 mg/dl, kteří podstupují LA 1krát týdně. Účastníci jsou léčeni pelacarsenem v dávce 80 mg podávaným v subkutánní injekci 1krát měsíčně a hodnocení se zaměřuje na posouzení snížení frekvence LA (https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT053056643).

Olpasiran, dříve známý jako AMG 890, představuje průlomovou technologii siRNA navrženou specificky pro snížení mRNA apolipoproteinu(a) v játrech. Jeho účinnost je podobná jako v případě pelacarsenu – u pacientů užívajících 225 mg každých 12 týdnů došlo ke snížení průměrně o 104,7 %.

Probíhá klinická studie OCEAN(a)-Outcomes (NCT05581303), která si klade za cíl další zkoumání dlouhodobé klinické účinnosti a bezpečnosti olpasiranu. Očekává se, že studie skončí v prosinci 2026 a bude do ní zapojeno 6 000 účastníků na více místech ve Spojených státech, Austrálii, Kanadě, Evropě a Japonsku. Účastníkům je podáván dostávají subkutánně olpasiran, nebo placebo každých 12 týdnů, přičemž vstupní kritéria zahrnují průměrnou výchozí hladinu Lp(a) ≥ 200 nmol/l a ASKVO v anamnéze.

Další vyvíjené molekuly a postupy

Vyvíjeny jsou také další molekuly a postupy, cílené ke snížení Lp(a):

- Podobně jako olpasiran, tak i **SLN360** je slibnou N-acetyl galaktosaminem konjugovanou siRNA navrženou pro snížení Lp(a). Mechanizmus SLN360 spočívá v cíleném snižování mRNA pro Lp(a), což nakonec vede k následnému snížení cirkulujících hladin Lp(a).

proLékaře.cz | 23.11.2026

- **Lepodisiran** (LY3819469) je N-acetyl-galaktosaminem konjugovaná malá interferující RNA s unikátní tetraloopovou strukturou, která má vést k dosažení trvalého snížení syntézy lipoproteinu(a) vlivem snížené tvorby apolipoproteinu(a) játry.
- **Muvalaplin** (LY3473329) je malá molekula navržená k inhibici tvorby lipoproteinu(a) a představuje první perorální léčivo speciálně vyvinuté pro snížení hladin Lp(a) v séru.
- A konečně je ke snížení Lp(a) vyvíjen postup editování genů pomocí **CRISPR/Cas9 Lp(a)** technologií.

Doporučení k léčbě lipoproteinovou aferézou

Indikace k léčbě LA se liší po celém světě ve vstupních prazích hodnot LDL-C, intervalech sezení, cílových akutních sníženích a intervalových hladinách LDL-C, stejně jako průměrného snížení LDL-C v čase [7].

Nicméně všechna doporučení indikují léčbu hypolipidemiky před zahájením léčby LA a současně také indikují LA s cílem snížení a dosažení cílových hladin LDL-C. Obecná doporučení jsou obdobná napříč různými zainteresovanými národními organizacemi a odbornými společnostmi a zahrnují populace pacientů s hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem, u kterých byla dieta neúčinná a maximální léčba léky buď nebyla účinná, nebo nebyla snášena.

U pacientů s hypercholesterolemií používáme v léčbě statiny, ezetimib, monoklonální protilátky inhibující PCSK9 (evolokumab, alirokumab), kyselinu bempedoovou, malé interferující RNA proti PCSK9 (inklisiran). U homozygotní FH budeme indikovat vedle výše uvedených hypolipidemik monoklonální protilátky proti ANGPLT3 (evinakumab) a inhibitor mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (lomitapid).

Lipoproteinová aferéza má stále své pevné terapeutické místo v oblasti léčby pacientů s obtížně zvladatelnými dyslipidemiemi, vedle současné kombinační léčby obsahující lomitapid nebo evinakumab, přičemž rozhodnutí, kterou léčbu nabídnout jako další, závisí na doporučeních týkajících se role nestatinových modalit pro snižování LDL-C v rámci terapie rizika ASKVO, dostupnosti léčby a preferencích pacienta [43] (schéma 3). LA nemusí předcházet farmakoterapii, naopak klinické studie ukázaly možnost weaningu z LA při použití testovaných nových léčiv.

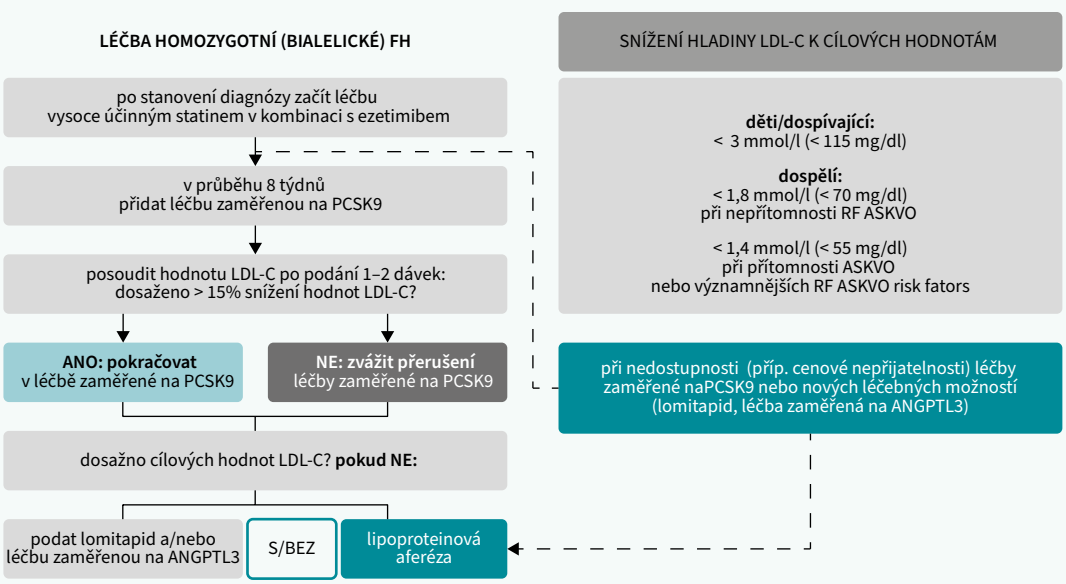
Perspektivy do budoucna

Lipoproteinová afereze byla téměř půl století zlatým standardem léčby HoFH a refrakterních hypercholesterolemií a je také v současnosti nejúčinnějším prostředkem pro snižování Lp(a).

Zůstává otázkou, zda bude nadále plnit tyto role, nebo zda příchod nových léčebných postupů snižujících LDL-C a Lp(a) sníží její využití, jak se to již děje u HeFH.

Časná léčba LA je u pacientů s homozygotní FH nezbytná, a u malých dětí je zatím možné dosáhnout kýžených terapeutických výsledků především pouze LA, protože použití farmakoterapie v pediatrické populaci je v současnosti omezeno u jednotlivých farmak věkovými limity (u evinakumabu od věku 5 let, u alirokumabu od věku 8 let, u evolokumabu od věku 10 let; lomitapid a inklisiran nejsou v České republice pro použití v pediatrické populaci zatím schváleny).

Schéma 3 | Algoritmus léčby HoFH. Upraveno podle [43]



ANGPTL3 – angiopoietin-like protein 3 **ASKVO** – aterosklerózou podmíněné kardiovaskulární onemocnění **HoFH** – homozygotní familiární hypercholesterolemie **RF** – rizikový faktor **PCSK9** – proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9

proLékaře.cz | 23.11.2026

Podobná omezení farmakoterapie a doporučení k léčbě LA platí i pro pacienty homozygotní FH během těhotenství, v průběhu nějž LA hraje zásadní roli při kontrole hormonálně zvýrazněné hypercholesterolemie při současném přerušení hypolipidemické farmakoterapie.

U pacientů s homozygotní FH je kombinace léčby LA s inhibicí mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu lomitapidem účinnější než kombinace LA s PCSK9i a umožňuje některým pacientům dosáhnout cílových hodnot LDL-C stanovených pro FH EAS a ESC.

V některých případech lomitapid snižuje frekvenci LA nebo eliminuje potřebu LA úplně [2].

Nejnovějším lékem na scéně je evinakumab, monoklonální protilátka proti angiopoietinu podobnému proteinu 3, který prokázal snížení hladiny LDL-C o 49 % u pacientů s HoFH, z nichž třetina byla léčena LA, který ale nevyvolává steatózu jater, což je hlavním vedlejším účinkem lomitapidu [4].

V blízké budoucnosti budeme také přehodnocovat roli léčby LA u pacientů s elevací Lp(a) a vysokým ASKVO – tento vývoj bude záviset na výsledcích klinických studií s farmaky snižujícími Lp(a), jako je např. pelacarsen, olpasiran, SLN360, lepodisiran a muvalaplin.

Kromě zmíněných monoklonálních protilátek a terapií na bázi RNA se v současné době u HoFH zkoumá přenos, umlčování a editace genů [44]. Nedávno byla dokončena první klinická studie fáze 1/2 přenosu genu *LDLR* pomocí AAV u 9 pacientů s HoFH (NCT 02651675).

Ke snížení hladiny LDL-C byla úspěšně použita také editace genomu pomocí CRISPR (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats) – Cas, a to zacílením na ANGPTL3 u myší s knokautovaným receptorem pro LDL-C, pro niž byly k dodání editovaných bází CRISPR použity adenovirové vektory [45]. Lipidové nanočástice však mohou být méně imunogenní než virový vektor. Zvířecí modely využívající lipidové nanočástice k doručení bázových editorů CRISPR modifikujících PCSK9 prokázaly 60% snížení hladin LDL-C [46].

A tak budeme očekávat, jaké další poznatky přinese vývoj technologií CRISPR/Cas9, které využívají editaci genů a mají potenciál jednorázovým zásahem ve formě intravenózní infuze doživotně snížit jak aterogenní LDL-C, tak Lp(a).

Lipoproteinová aferéza však zůstane do té doby důležitým nástrojem pro terapii pacientů se závažnými dyslipidemiemi rezistentními na léčbu, zejména pacientů s HoFH.

Práce byla podporována v rámci programu AZV MZ ČR NU22-01-00151 a Cooperatio, vědní oblasti METD. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

1. Duell PB, Warden BA. Complementary role of evinacumab in combination with lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Ther Apher Dial 2022; 26(Suppl 1): 12–17. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.13856>.

2. Thompson GR. The scientific basis and future of lipoprotein apheresis. Ther Apher Dial 2022; 26(1): 32–36. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.13716>.

3. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385(9965): 341–350. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X>.

4. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383(8): 711–720. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>.

5. Thompson GR, Parhofer KG. Current Role of Lipoprotein Apheresis. Curr Atheroscler Rep 2019; 21(7): 26. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-019-0787-5>.

6. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am J Cardiol 1998; 82(12):1489–1495. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00692-4>.

7. Safarova MS, Moriarty PM. Lipoprotein Apheresis: Current Recommendations for Treating Familial Hypercholesterolemia and Elevated Lipoprotein(a). Curr Atheroscler Rep 2023; 25(7): 391–404. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-023-01113-2>.

8. Blaha V, Bláha M, Lánská M et al. [LDL-apheresis in the treatment familial hypercholesterolemia]. Vnitr Lek 2014; 60(11): 970–976.

9. Julius U, Milton M, Stoellner D et al. Effects of lipoprotein apheresis on PCSK9 levels. Atheroscler Suppl 2015; 18: 180–186. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.028>.

10. Bláha M, Cermanová M, Blaha V et al. Safety and tolerability of long lasting LDL-apheresis in familial hyperlipoproteinemia. Ther Apher Dial 2007; 11(1): 9–15. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2007.00450.x>.

11. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. Circulation 1996; 93(10): 1826–1835. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.93.10.1826>.

12. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1998; 82(12): 1489–1495. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00692-4>.

13. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. Ther Apher Dial 2003; 7(4): 382–390. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00070.x>.

14. Thompsen J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. Atherosclerosis 2006; 189(1): 31–38. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.030>.

15. Moriarty PM, Gray JV, Gorby LK. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. J Clin Lipidol 2019; 13(6): 894–900. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.010>.

16. Gordon BR, Dau PC, Gotto jr AM et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Am J Cardiol 1998; 81(4): 407–411. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00947-8>.

17. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. Lancet 1975; 1(7918): 1208–1211. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92193-5>.

18. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291(6510): 1671–1673. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.291.6510.1671>.

19. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD et al. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. Eur Heart J 2018; 39(14): 1162–1168. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx317>.

20. Thompson GR. LDL apheresis. Atherosclerosis 2003; 167(1): 1–13. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00251-4>.

proLékaře.cz | 23.11.2026

21. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009; 6(3): 229–239. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio1456>.

22. Schatz U, Tselmin S, Müller G et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels – A multicenter observational study. Atheroscler Suppl 2017; 30: 246–252. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.047>.

23. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J 2016; 37(48): 3588–3595. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw388>.

24. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(4): 280–290. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30044-X>.

25. Giammanco A, Cefalù AB, Noto D et al. Therapeutic Options for Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The Role of Lomitapide. Curr Med Chem 2020; 27(23): 3773–3783. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867326666190121120735>.

26. Hussain MM, Rava P, Walsh M et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. Nutr Metab (Lond) 2012; 9(1): 14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-9-14>.

27. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet 2013; 381(9860): 40–46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0>.

28. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. J Atheroscler Thromb 2019; 26(4): 368–377. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.45708>.

29. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation 2017; 136(3): 332–335. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208>.

30. D'Erasmo L, Steward K, Cefalù AB et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. Eur J Prev Cardiol 2022; 29(5): 832–841. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab229>.

31. Stefanutti C, Blom DJ, Averna MR et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia – a post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. Atherosclerosis 2015; 240(2): 408–414. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.014>.

32. Larrey D, D'Erasmo L, O'Brien S et al. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. Liver Int 2023; 43(2): 413–423. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.15497>.

33. Stefanutti C. Lomitapide – a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Curr Atheroscler Rep 2020; 22(8): 38. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-020-00858-4>.

34. Parhofer KG. New approaches to address dyslipidemia. Curr Opin Lipidol 2017; 28(6): 452–457. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000456>.

35. Warden BA, Duell PB. Evinacumab for treatment of familial hypercholesterolemia. Expert Rev Cardiovasc Ther 2021;19(8):739–751. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14779072.2021.1955349>.

36. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R et al. Exome Sequencing, ANGPTL3 Mutations, and Familial Combined Hypolipidemia. N Eng J Med 2010; 363(23): 2220–2227. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002926>.

37. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 377(3): 211–221. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612790>.

38. Béliard S, Saheb S, Litzler-Renault S et al. Evinacumab and Cardiovascular Outcome in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2024; 44(6): 1447–1454. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320609>.

39. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. The Long-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. JACC Adv 2023; 2(9): 100648. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100648>.

40. Watts GF, Schwabe C, Scott R et al. RNAi inhibition of angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) with ARO-ANG3 mimics the lipid and lipoprotein profile of familial combined hypolipidemia. Eur Heart J 2020; 41(Suppl 2): ehaa946.3331. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3331>.

41. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. N Engl J Med 2017; 377(3): 222–232.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701329>.

42. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. Lancet 2015; 386(10002): 1472–1483. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61252-1>.

43. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J 2023; 44(25): 2277–2291. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.

44. Kayikcioglu M, Tokgozoglu L. Current Treatment Options in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Pharmaceuticals (Basel) 2023; 16(1): 64. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph16010064>.

45. Chadwick AC, Evitt NH, Lv W et al. Reduced Blood Lipid Levels With In Vivo CRISPR-Cas9 Base Editing of ANGPTL3. Circulation 2018; 137(9): 975–977.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031335>.

46. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. Nature 2021; 593(7859): 429–434. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03534-y>.

proLékaře.cz | 23.11.2026

Volné DNA v plazmě a kardiovaskulární medicína – potenciál jejich využití

Cell-free DNAs in plasma and cardiovascular medicine – their potential

Jaroslav A. Hubáček[1,2]

[1]Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
[2]III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **doc. Ing. J. A. Hubáček, CSc., DSc.** | jahb@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 10. 4. 2024
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 11. 6. 2024

Abstrakt
Výskyt krátkých fragmentů volných DNA (cell-free DNA – cfDNA) jaderného či mitochondriálního původu v tělesných tekutinách je fyziologický. Jejich koncentrace násobně narůstá následkem zranění, zánětu či intenzivní fyzické námahy. Zvýšené koncentrace se rychle vracejí na původní hladiny díky masivní degradaci restrikčními endonukleázami a extenzivnímu katabolizmu v játrech, slezině a částečně i díky vylučování ledvinami. Vyšší koncentrace cfDNA byly popsány v souvislosti s přítomností většiny rizikových faktorů aterosklerózy. Existuje silná korelace mezi cfDNA a koncentracemi kreatinkinázy a troponinu. cfDNA může být použita jako marker cévní mozkové příhody či k rozlišení STEMI a nonSTEMI infarktu myokardu. Mitochondriální cfDNA pak stimuluje zánětlivé procesy. Přestože řada nálezů potřebuje ověřit na rozsáhlejších souborech, cfDNA se mohou v budoucnu stát novými slibnými markery onemocnění a zdravotních prognóz i v kardiologii.

Klíčová slova: buněčné jádro – kardiovaskulární onemocnění – koncentrace – mitochondrie – plazma – volná DNA

Abstract
The presence of short fragments of cell-free DNA (cfDNA), of nuclear or mitochondrial origin, in body fluids is physiological. Their concentration increases manifold as a result of injury, inflammation or intensive physical exercise. Increased concentrations quickly return to their baseline levels due to intense degradation by restriction endonucleases and extensive catabolism in the liver, spleen and partly excretion by the kidneys. Higher cfDNA concentrations have been described in association with the presence of majority atherosclerosis risk factors. There is a strong correlation between cfDNA and creatine kinase and troponin concentrations. CfDNA can be used as a marker of stroke or to differentiate between STEMI and non-STEMI myocardial infarction. Mitochondrial cfDNA then stimulates inflammatory processes. Although many of the findings need validation on larger datasets, cfDNAs may become new promising markers of disease and health prognosis in the future also in cardiology.

Key words: cardiovascular disease – cell-free DNA – concentration – mitochondria – nucleus – plasma

Úvod

S expanzí metodologických možností narůstá i spektrum plazmatických biochemických parametrů, které nacházejí své využití v medicínských aplikacích.

Mezi nové markery lze zahrnout i analýzy volných nukleových kyselin, ať už se jedná o fragmenty DNA nebo o regulační krátké (mikro) RNA. Problematika a potenciál analýz mikroRNA ve výzkumu a v diagnostice patofyziologie aterosklerózy byly v časopise AtheroReview již představeny [1]. V poslední době pak narůstá snaha využít i další nabízející se možnosti, konkrétně analýzy volných jaderných a/nebo mitochondriálních DNA.

Co jsou volné DNA?

Pod pojem volné (extracelulární) cirkulující DNA jsou zahrnuty krátké fragmenty DNA vyskytující se volně v tělesných tekutinách (plazma, moč, sliny aj), a to i za normálních fyziologických podmínek. Nejčastěji jsou analyzovány plazmatické, tzv. cell-free (cfDNA). Ty mohou mít buď jaderný (cell-free nuclear DNA – cfnDNA) nebo mitochondriální (tzv. cell-free mi-