

LDL-aféze: indikace, kontraindikace, klinický význam a vlastní zkušenosti

Vladimír Bláha¹, Milan Bláha², Miriam Lánská², Eduard Havel¹, Pavel Vyroubal¹, Zdeněk Zadák¹, Pavel Žák², Luboš Sobotka¹

¹III. interní gerontometabolická klinika a ²IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Souhrn

LDL (low density lipoprotein) - aféze je účinnou metodou v léčbě pacientů se závažnou hypercholesterolémií, kteří jsou rezistentní na konvenční terapii. LDL-aféze je extrakorporální eliminační metodika, která usiluje o pokud možno specifické odstranění LDL-cholesterolu z cirkulující krve. V současnosti je používáno 6 účinných metod k selektivnímu odstranění LDL-cholesterolu. Mezi hlavní indikace k léčbě LDL-afézou patří diagnózy homozygotní familiární hypercholesterolemie (FH), heterozygotní familiární hypercholesterolemie refrakterní nebo při intoleranci k standardní léčbě statiny a ezetimibem, a dále pacienti se zvýšením lipoproteinu(a) refrakterní nebo intolerantní k farmakoterapii. Slibná se jeví kombinace LDL-afézy s novými léčivými, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolémie mezi jednotlivými afézami (mipomersen, lomitapide, inhibitory PCSK9). Dosud však není jednoty o tom, jaká hladina LDL-cholesterolu je rozhodující pro zahájení LDL-afézy, názory se liší i v jednotlivých státech. I když neexistují klasické velké randomizované studie, existuje dostatečný počet dobře řízených studií k tomu, aby v celém světě bylo uznáváno, že je efekt LDL-afézy na kardiovaskulární prognosu u závažné hypercholesterolemie významný. Vlastní soubor nemocných tvoří 14 pacientů s FH (8 mužů, 6 žen) ve věku 28-70 let (5 homozygotů FH a 9 heterozygotů FH), kteří jsou kontinuálně léčeni metodou LDL-afézy 12 měsíců až 17 let, a dosud bylo provedeno celkem 1922 výkonů. Ve sledovaném období nedošlo ke vzniku nové koronární příhody ani k úmrtí žádného pacienta léčeného LDL-afézou. Léčbu metodou LDL-afézy pokládáme za efektivní a bezpečnou.

Klíčová slova: LDL-aféze, kardiovaskulární onemocnění, hypercholesterolemie, ateroskleróza, hypolipidemická léčba

Úvod

LDL (low density lipoprotein) – aféze je metoda extrakorporální eliminace patologicky zvýšených koncentrací LDL-cholesterolu. Využití LDL-afézy pro léčbu pacientů se závažnou hypercholesterolémií se dostalo v posledních letech do širšího povědomí kliniků, zejména lipidologů a kardiologů. V silách současné medicíny tak existuje nová možnost podstatně zlepšit prognosu těchto nemocných. V České republice se touto problematikou, zejména s ohledem na náročnost realizace, zabývala od začátku 80. let dosud Fakultní nemocnice v Hradci Králové (1, 2, 3), III. interní klinika 1.LFUK a VFN v Praze (4) a v poslední době také pracoviště IKEM v Praze.

K extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu je možné využít v současné době několika systémů, ať už pro jednorázové či opakované použití. Metabolická efektivita LDL-afézy navíc koreluje se zpomalením progresu či dokonce s regresí koronární aterosklerózy (5-10).

Význam LDL-afézy a její účinky

Extrakorporální eliminace cholesterolu je pro homozygoty familiární hypercholesterolemie (FH), dominantně dědičné choroby, která je příčinou akcelerované aterosklerózy a vede k předčasným úmrtím v rámci ischemické choroby srdeční (ICHS), prakticky život zachraňujícím výkonem. Více jak čtyřicetileté zkušenosti s touto metodou potvrzují její neobyčejnou úspěšnost a bezpečnost. U této vysoce rizikové skupiny nemocných lze dosáhnout regrese aterosklerózy, primární i sekundární prevence aterogenních komplikací a tak významně ovlivnit kvalitu života i délku přežití. Podobného výsledku nelze docílit žádnou dosud známou léčebnou metodou. Efektivitu léčby ostatních nemocných s hypercholesterolémií lze posoudit mnohem obtížněji z několika důvodů. Léčba těchto nemocných je obvykle zahajována v pokročilejších fázích zejména koronární aterosklerózy, a pacienti jsou staršího věku. U mladších jedinců lze snáze dosáhnout regrese aterosklerózy. Většina ostatních nemocných je léčena v rámci sekundární pre-

vence, a odstranění či výrazné zmírnění anginózních a klaudikačních symptomů se příznivě odrazí zejména ve zvýšení kvality života. Nicméně i u těchto pacientů s těžkou hypercholesterolémií řada prací nespornou účinnost LDL-afézy prokázala (5-10).

Principy současných metod LDL-afézy

V současnosti je používáno 6 účinných metod k selektivnímu odstranění LDL-cholesterolu (tab. 1). Principy lze jednoduše sumarizovat – LDL-cholesterol lze z krve oddělit buď imunoadsorpcí, iontovou vazbou, filtrační, anebo precipitací. Dvě metody odstraňují LDL-cholesterol přímo z plné krve (DALI a dextranulfátová přímá adsorpce), další čtyři primárně získávají plazmu buď centrifugací nebo filtrační a s ní dále pracují.

INDIKACE K LDL-AFERÉZE U FH

Ve světě dosud bylo publikováno několik prací o indikacích k LDL-aféze. Podle Thompsona (2013) (12) jsou tři hlavní indikace k léčbě LDL-afézou:

- Homozygotní familiární hypercho-

Tab. 1: Přehled současných možností LDL-afézy (modifikováno dle: 11)

System	Výrobce	% redukce	Antikoagulace	ACE inhibitory kontraindikovány
Imunoadsorpce	Pocard, Moskva, Rusko Plasmaselect, Teterow, Germany	80–90	Heparin, citrát	Ano
Dvojitá filtrace plazmy	Několik výrobců	60–70	Heparin, citrát	Ne
Dextranulfát	Kaneka, Osaka, Japonsko	57–65	Heparin	Ano
HELP – heparinem indukovaná precipitace	Braun, Melsungen, Německo	67	Heparin	Ne
DALI – přímá adsorpce lipoproteinů	Fresenius, Bad Homburg, Německo	61	Heparin, citrát	Ano
Dextranulfát – přímá adsorpce	Kaneka, Osaka, Japonsko	62	Heparin, citrát	Ano

Legenda: Metoda imunoadsorpce a dvojitá filtrace plazmy je v tabulce podle Winterse et al., 2014 (11) modifikována podle vlastních zkušeností; redukce je vyšší nežli podle Winterse et al. především proto, že zpracováváme větší množství plazmy.

lesterolémie (HFH)

- Heterozygotní familiární hypercholesterolémie refrakterní nebo při intoleranci k standardní léčbě
- pacienti se zvýšením lipoproteinu(a) refrakterní nebo intolerantní k vysokým dávkám kyseliny nikotinové

Dosud však není jednoty o tom, jaká hladina LDL-cholesterolu je při FH rozhodující pro zahájení LDL-afézy, ná-

s FH a projevy ICHS a/nebo diabetem 1,8 mmol/l. Není ani úplná jednota v tom, kdy se má začít s LDL-afézou u dětí, zejména homozygotů. Jisté je, že je třeba začít časně. Thompson et al. (12) doporučuje v 7 letech věku, jiní autoři – např. Graesdal et al., 2012 ve věku 3–5 let, Dann et al. při dosažení hmotnosti 14 kg – což odpovídá v České republice věku asi 3 roky). European

Vliv LDL-afézy na kardiovaskulární riziko u FH Homozygoti FH

První údaje o prospěšnosti LDL-afézy byly publikovány na skupině pěti párů sourozenců - homozygotů FH. Všichni neléčení pacienti zemřeli (průměrný věk úmrtí 17,7 let), zatímco čtyři páry sourozenců, kteří byli léčeni 8,4 let metodou výměn plazmy, zůstali naživu (průměrná doba života činila v době sle-

Tab. 2: Kritéria pro LDL-afézu

Region	Kritéria
USA	HoFH, LDL-cholesterol >12.9mmol/l nebo HeFH, LDL-cholesterol >7.8mmol/l, nebo 5.2mmol/l a přítomnost ICHS Všichni pacienti, u kterých selhala nebo netolerují standardní farmakoterapii a dietní opatření
UK	HoFH, když léčba hypolipidemiky snížila LDL-cholesterol o <50 % nebo je LDL-cholesterol >9mmol/l nebo Všichni pacienti se závažnou hypercholesterolémií včetně HeFH s progresivní ICHS, když léčba hypolipidemiky snížila LDL-cholesterol o <40 % nebo je LDL-cholesterol >5mmol/l nebo Zvýšení Lp(a) >60mg/dl s progresivní ICHS a LDL-cholesterol >3.2mmol/l i při léčbě hypolipidemiky
Německo	FH a LDL-cholesterol >4.2mmol/l při léčbě hypolipidemiky a dietou a s rodinnou anamnézou kardiovaskulárního onemocnění nebo Všichni pacienti s progresivní ICHS, když je při léčbě hypolipidemiky a dietou LDL-cholesterol >3.1 mmol/l nebo Všichni pacienti s progresivní ICHS a Lp(a) >60mg/dl
Austrálie	HoFH, HeFH, <50 % snížení LDL-cholesterolu i při maximální léčbě hypolipidemiky a dietou nebo HoFH, LDL-cholesterol >7mmol/l při maximální léčbě hypolipidemiky nebo HeFH a přítomnost ICHS, když jsou pacienti refrakterní nebo netolerují léčbu hypolipidemiky, LDL-cholesterol >5mmol/l nebo Děti s HoFH po 5.roce věku, zejména když je LDL-cholesterol >9mmol/l při léčbě hypolipidemiky

zory se liší v jednotlivých státech (tab. 2)

Striktní jsou kritéria v Německu (14). Cílové hodnoty LDL cholesterolu jsou podle posledního konsensu European Atherosclerosis Society u pacientů s FH pod 2,5 mmol/l a u pacientů

Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia z r. 2014 doporučuje začít v 5 letech, nejpozději v 8 letech.

dování 23,2 let ($p = 0.03$) (14). V delší observační německé studii byla mortalita u sedmi neléčených homozygotů FH 43 %, zatímco u 14 léčených došlo ke snížení na 21 % při léčbě LDL-afézou po dobu ≥ 1 let (15). Jiná novější ob-

servační jihoafrická studie zahrnovala rozsáhlý soubor 149 homozygotů FH, přičemž 15 % pacientů bylo léčeno LDL-aférezou. Průměrná doba života v období bez léčby statiny zde činila 18,4 let, a při kombinaci s léčbou statiny a LDL aférezou (u 15 % nemocných) se život pacientů v celém souboru prodloužil na 32,9 let ($P < 0,0001$); benefit byl spojen se snížením LDL cholesterolémie o 26 % (16).

Heterozygoti FH

LDL-aférezá je metodou, která je využívána u heterozygotů FH s progresivní koronární aterosklerosou, kteří jsou refrakterní na standardní farmakoterapii. Výsledky ze tří angiografických studií prokázaly, že snížení LDL-cholesterolémie při standardní farmakoterapii činí 34-47 %, avšak při kombinaci farmakoterapie s aférezou dosahuje 43-63 % (17). Kvantitativní koronarografie prokázala, že u 57-92 % léčených LDL-aférezou nedochází během 2-letého sledování k dalšímu zhoršování koronárního postižení nebo je dokonce patrná regrese změn, zatímco bez aférezы jsou tyto fenomény patrné pouze u 36-79 % nemocných ($P < 0,004$). V nerandomizované japonské studii u 130 heterozygotů FH, která trvala 10 let, došlo při léčbě hypolipidemiky ke snížení LDL cholesterolémie o 28 %, ale při současné léčbě LDL-aférezou dokonce o 58 % (18). Incidence koronárních příhod činila 36 % při farmakoterapii, ale pouze 10 % při současné léčbě aférezou ($P < 0,01$).

I když tedy data podle klasických pravidel evidence based medicine – tj. z randomizovaných velkých mezinárodních, prospektivních, zaslepených a placebo kontrolovaných studií, která by detailně zhodnotila vliv LDL aférezы na kardiovaskulární riziko u nemocných s familiární hypercholesterolémie - nemáme, existuje dostatečný průkaz k tomu, aby v celém světě bylo uznáváno, že efekt LDL-aférezы na prognosu FH je prokázán do této míry:

- Úspěch LDL-aférezы u homozygotů se pokládá za nesporný, podle znalců dokonce není třeba dalších studií v tomto směru.
- Pokládá se rovněž za prokázané, že u heterozygotní FH s postižením koronárních tepen je LDL-aférezá jedno-

značně prospěšná.

Z hlediska medicíny založené na důkazech (evidence based medicine) je do budoucna obtíž v tom, že obvyklá klasická prospektivní randomizovaná studie je z etických důvodů již nevhodná či dokonce nemožná. I když tomu ale tak je, platí stále, že nejdůležitější ukazatel efektu léčby je délka přežití. V období, než byla léčbou LDL aférezou dostupná, se pacienti s HoFH zřídka dožili třetího decénia. Podle klinického pozorování se však v současnosti dožívají pacienti s HoFH, léčení všemi dostupnými prostředky, řádově čtvrtého až pátého decénia. Proto je oprávněné tvrzení, že LDL aférezá významně (i když to není změřeno exaktně) prodlužuje přežití. LDL aférezá také prokazatelně snižuje riziko ICHS u heterozygotní FH.

Výhody a omezení LDL-aférezы

Rozsáhlá data, která máme k dispozici z registrů pro aférezы a zkušenosti z velkých center potvrzují klinický benefit pravidelné a dlouhodobé léčby LDL aférezou zejména u HoFH (20). Poměr nákladů a efektivity léčby je rovněž jednoznačně pozitivní. Jednoznačná výhoda platná pro současné metody (a to všech 6 metod LDL-aférezы) je, že snižuje v krátké době LDL-cholesterol hluboce pod normu (naše cílová hodnota je 0,5 – 1 mmol/l na konci procedury). Obecně se udává jako úspěšné průměrné snížení LDL-cholesterolu o 70 – 80 %, naše výsledky z poslední doby ukázaly 80 – 90 %. Tento efekt nelze docílit žádným jiným dosud známým (např. medikamentosním) způsobem. Po LDL-aférezé proto vznikne velmi důležitá cca jednodenní perioda hypocholesterolémie, kdy se redistribuuje LDL-cholesterol z tkání. Dojde ovšem k opětovnému poměrně rychlému vzestupu hladiny LDL-cholesterolu a je dosaženo původní hladiny asi za dva týdny (u homozygotů pomaleji, u heterozygotů rychleji – podle poměrně složité „rebound“ dynamiky a procesu odbourávání). Proto je nutno výkony v přesně definovaných intervalech opakovat.

LDL-aférezá je také jako jediná možná v těhotenství, kdy jsou statiny i ezetimib kontraindikovány a díky léčbě LDL-aférezou může těhotenství někdy hladce proběhnout i u homozygotů.

Omezením při LDL-aférezé jsou

především cévní problémy. Dobrý přítok krve do přístrojů někdy nezajistí periferní žíly, zejména u dětí. Provádějí se A-V shunty, což přináší obvyklé možnosti komplikací jako jsou infekční nebo trombotické problémy. Pokud jde o dospělé, zpravidla vystačíme s periferními žilami. Další problém je časová ztráta pro nemocné, a to nejméně půl dne, často celý den – procedura trvá 3 – 5 hodin, čas zabere doprava do centra a po výkonu se cítí někteří nemocní unavení. Bolestivý je jen vpich do žil, ale při výkonu je nepohodlím nutnost ležet v klidu, obvykle s jehlami zavedenými do žil obou horních končetin. Další komplikace LDL-aférezы jsou řídké, jde o slabost, nevolnost, krátkodobá hypotenze, obtíže z hypokalcemie (může ji působit předávkování antikoagulans – ACD-A) aj.; zaznamenali jsme jich 3,1 %. Obdobný výsledek udává celosvětový registr WAA (World Apheresis Registry), kam údaje o všech výkonech pravidelně hlásíme.

Nová hypolipidemika a LDL-aférezá

V poslední době je k dispozici nebo ve vývoji několik účinných nových hypolipidemik. Jedná se o léčiva, která vedou ke snížení syntézy apolipoproteinu B100, buď tzv. antisense oligonukleotidy (mipomersen) a inhibitory MTP (microsomal triglyceride transfer protein) (tj. lomitapide), nebo léčiva, která posilují katabolismus LDL cholesterolu inhibicí PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9). Lék mipomersen a lomitapide byly již schváleny v léčbě v USA v indikaci homozygotní FH, inhibitory PCSK9 procházejí fázemi 3 klinických studií. Všechny tři léky byly a jsou podávány také pacientům s FH, a např. u homozygotů FH prokazují aditivní další snížení LDL-cholesterolémie o 16,5-50 % (19, 21). Přesto se nepokládá za pravděpodobné, že by bylo možno u většiny dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu, zejména u homozygotů bez LDL-aférezы. Naopak se však předpokládá pozitivum, že by se vytvořily kombinace neúčinnějších a neekonomičtějších postupů – léků + LDL-aférezы, aby u více pacientů bylo možno dosáhnout neoptimalnějších cílových hodnot tak, že by se progresse FH nejen pozastavila, ale zcela odstranila. Bude také možno více přihlížet k vedlejším

účinkům, přáním pacientů (upravit časový harmonogram podle možností pacientů bez následků na omezenou účinnost) a regulovat intenzitu LDL-aférez (snížit frekvenci nebo mohutnost pro pacienta nepřijemných procedur).

Současná situace v České republice

Metodu extrakorporální eliminace cholesterolu používáme na našem pracovišti od r. 1994 – zprvu plazmaferézu, od r. 1996 LDL-aférezu. Homozygotní pacienti jsou soustřeďováni do našeho centra z České republiky. Dlouhodobě sledujeme 14 pacientů s FH (8 mužů, 6 žen) ve věku 28-70 let (věkový průměr 52,5 roku, medián 57 let, rozmezí 28-70 let). Jedná se o 5 homozygotů FH, kde je věkový průměr nižší - 35 let (rozmezí 28-59 let) a 9 heterozygotů FH s věkovým průměrem 59 let (rozmezí 48-70 let). Medián sledování pacientů je 8,5 roku (rozmezí 1-17 let). 10 pacientů je léčeno imunoabsorpční (5 homozygotů a 5 heterozygotů) a 4 pacienti reohe- maferézou (2 muži, 2 ženy, všichni heterozygoti). Od r. 1996 bylo na našem pracovišti provedeno celkem 1922 výkonů, z toho 1590 LDL imunoabsorpční a 332 reohe- maferéz. Průměrná hodnota CH a LDL-CH byla před výkonem 5,34 a 3,12 mmol/l u imunoabsorpční, u reohe- maferéz 5,07 a 2,86; po výkonu 1,73 a 0,72 (pokles o 72 a 85 %), resp. 1,96 a 0,97 mmol/l. (pokles o 61 a 66 %). Ve sledovaném období nedošlo ke vzniku nové koronární příhody ani k úmrtí žádného pacienta léčeného LDL-aférezou. Pro přiblížení problematiky využití LDL-aférez v léčbě hypercholesterolémie uvádíme níže dvě kasuistiky.

Kasuistika č.1: homozygotní forma familiární hypercholesterolémie

38letá pacientka, homozygot familiární hypercholesterolémie (FH) je sledována v poradně pro poruchy metabolismu a výživy Kliniky gerontologické a metabolické v rámci Fakultní nemocnice v Hradci Králové celkem 27 let. Zátěžová bicyklová ergometrie je s negativním závěrem, pacientka nejeví symptomy ICHS. Koronarografie nebyla dosud provedena. Matka i otec nemocné jsou v těžce poradně sledování pro heterozygotní formu FH, jsou léčeni dietou a statiny, otec zemřel pro dg. infarktu myokardu. Babička pacientky zemřela na 2. infarkt myokardu v 68

letech, první infarkt myokardu měla ve 48 letech a dle dostupných anamnestických dat pravděpodobně trpěla břišní formou angíny. Průměrná koncentrace cholesterolu u pacientky se pohybovala mezi 15-22 mmol/l, průměrná hodnota LDL-cholesterolu 8 - 14 mmol/l při současně dobré compliance dané vysokou motivací pacientky a její rodiny, přísným dietním režimem a farmakoterapií. Sérová koncentrace Lp(a) je 0,32g/l. Pacientka byla léčena sekvstranty žlučových kyselin v dávce 12 g denně od 9 let věku bez výraznějšího efektu na hyperlipidémii. Statiny je léčena od 18 let věku.

V 16 letech věku pacientky byly zahájeny plasmaferézy s intervaly zpravidla jeden týden a výměnou cca 1.5 l plazmy. To vedlo ke snížení cholesterolémie, ale ne dostateč-nému. Roku 1996 byla zahájena LDL-aféza s využitím imunoabsorpčních kolon, intervaly mezi procedurami byly zpravidla jeden týden. To vedlo k relativně rychlému poklesu celkového cholesterolu i LDL-C. V roce 2012 pacientka otěhotněla, po celou dobu těhotenství byla léčena LDL-aférezou a byla přerušena léčba statiny. Těhotenství proběhlo bez komplikací. Následně porodila zdravého chlapce. Při LDL-aféze obvykle promýváme 6 - 7l plazmy. Cholesterolémie po výkonu je obvykle pod 2mmol/l (LDL cholesterol 1 - 2 mmol/l) - tento pokles není možné dosáhnout jinou metodou. V prvních dnech po aféze dochází k postupné progresi cholesterolémie, hodnoty však nadále zůstávají v rozmezí cílových koncentrací. Předpokládáme, že u naší nemocné dochází k regresi aterosklerózy, protože jsme zaznamenali vymizení kožních xantomů v mezprstí a významné zmenšení xantomů nad Achillovými šlachami. Nemocná snáší léčbu velmi dobře. Bezpečnost, tolerance a efektivita léčby tedy odpovídá literárním údajům.

Kasuistika č.2: pokročilá koronární ateroskleróza s hypercholesterolémií

53letá pacientka je heterozygotem FH. Léčí se pro ICHS, algickou formu, 2x prodělala infarkt myokardu (v 38 a 45 letech). Opakovaná koronarografie prokázala koronární sklerózu, a proto kardiolog indikoval provedení aortokoronárního bypassu po druhém pro-

dělaném infarktu myokardu. Pacientka užívá pravidelně statiny, nitráty a blokátory kalciového kanálu. Ačkoliv je psychicky velmi aktivní, je v invalidním důchodu a algické obtíže se u ní dostávají často i při běžných domácích pracích (NYHA II-III). Navíc pečuje o nemocného manžela. Průměrná koncentrace celkového cholesterolu v plazmě při dietní a farmakologické intervenci: 8 - 10 mmol/l; LDL cholesterolémie je 4,5 - 5,5 mmol/l; Lp(a) 0,48 g/l.

LDL-aférezou je pacientka léčena od r. 1997 při současně ještě tolerované hypolipidemické terapii statinem. Po prvních 6 týdnech terapie, kterou pacientka dosud dobře toleruje, došlo ke zlepšení, které trvá: zřetelný ústup anginozních obtíží a zvýšení tolerance fyzické zátěže. Léčebná taktika: pravidelnou léčbou snížit průměrnou hladinu LDL-C a celkového cholesterolu při zachování hladiny HDL-C.

Závěr

LDL-aféza účinně a relativně selektivně odstraní 70 - 80 % LDL-cholesterolu u homozygotních nebo těžkých heterozygotních pacientů. Její působení má na vznik a vývoj aterosklerotických změn obdobný patogenetický význam, jako jiné léčebné postupy, včetně uplatnění principu „čím níže, tím lépe“ (22). I když rychle dochází k tzv. rebound fenoménu, může zajistit průměrný pokles (time-average reduction) LDL-cholesterolu asi o 40 %. Slibná se jeví kombinace LDL-afézy s novými léčivy, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolémie mezi jednotlivými afézami (mipomersen, lomitapide, inhibitory PCSK9). Oproti plazmaferéze nemá klinicky negativní dopad na HDL cholesterol, albumin nebo imunoglobuliny. I když neexistují klasické velké randomizované studie, pokládá se její pozitivní efekt na kardiovaskulární prognosu u FH za prokázaný.

Poděkování

Práce byla podpořena projekty IGA MZ ČR NT/12287-5 a PRVOUK P37/12.

LITERATURA

1. Zadák Z, Vaňásek J, Bláha M, Kalinová M. Treatment of hyperlipoproteinaemias using plasma exchange. *Coll Sci Comm Charles Univ Fac Med Hradec Králové* 1982;25(1):45-73.
2. Bláha M. Léčebná plasmáferesa. *Vnitřní lék* 1984;30:268-278.
3. Bláha, V., Bláha, M., Lánská, M., Havel, E., Vyroubal, P., Zadák, Z., Žák, P., Sobotka, L. LDL-aféze v léčbě familiárních hyperlipoproteinemií. *Vnitřní lékařství* 2014-60(11):970-976. ISSN 0042 - 773X.
4. Štulc T, Češka R. LDL-aféze – vývoj, technika a léčebné možnosti. *Diabetol Metabol Endokrinol Výživa* 1999;2(3):121-127.
5. Bambauer R, Olbricht CJ, Choeppe E. Low-density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *Ther Apher* 1997;1:242-8.
6. Jovin IS, Taborski U, Muller-Berghaus G. Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoadsorption columns for low density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 2000;46:298-300.
7. Kroon AA, Demacker PNM, Kleinveld HA, Stalenhoef AFH. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Effects on chemical composition and LDL-oxidizability. *Atherosclerosis* 1999;147:105-113.
8. Schamberger BM, Geiss HC, Ritter MM, Schwandt P, Parhofer KC. Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000 May;41(5):727-33.
9. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, et al. The HELP-Apheresis Multicenter Study, an angiographically assessed trial on the role of LDL apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24:724 - 732.
10. Yamaguchi H, Lee YI, Daida H, et al: Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chem Phys Lipids* 1994;67/68:399 - 403.
11. Winters JL. American society for apheresis guidelines on the use of apheresis in clinical practice: Practical, concise, evidence-based recommendations for the apheresis practitioner. *J Clin Apher*. 2014;29(4):191-3.
12. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):67-70.
13. Julius U, Taseva K, Fischer S, Passauer J, Bornstein SR. Current situation of lipoprotein apheresis in Saxony. *Atheroscler Suppl*. 2013;14(1):51-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.003.
14. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated by plasma exchange. *Br Med J*. 1989;291:1671-3.
15. Keller C. LDL-Apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atheroscler Suppl*. 2009;10:21-6.
16. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124: 2202-7.
17. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis*. 1999;144:409-17.
18. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Hokuriku-FH-LDL Apheresis Study Group, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998;82:1489-95.
19. Stefanutti C, Thompson GR. Lipoprotein Apheresis in the Management of Familial Hypercholesterolaemia: Historical Perspective and Recent Advances. *Curr Atheroscler Rep* (2015) 17:465.
20. McGowan MP. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol—the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol*. 2013;7(3 Suppl):S21-6.
21. 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*, Early Online Publication, 2 October 2014, doi:10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
22. Borberg H. The lower the better: target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sci*. 2013;48(2):203-6.

Další literatura u autorů.