

Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Společné stanovisko odborných společností k předepisování inhibitorů PCSK9

Richard Češka^a, Miloš Táborský^b, Michal Vrablík^c^a Česká internistická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně^b Česká kardiologická společnost^c Česká společnost pro aterosklerózu

Klíčová slova: alirocumab, centra pro léčbu inhibitory PCSK9, centrová léčba, evolocumab, familiární hypercholesterolemie, inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9 (PCSK9), sekundární prevence, statinová intolerance

Předložený materiál není ani odborným doporučením pro léčbu, není ani souhrnem našich současných znalostí o moderní léčbě hypercholesterolemie. Je do velké míry zjednodušeným pohledem, a třeba i návodem, na možnost využití inhibitorů proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9 (PCSK9) v realitě současného českého zdravotního systému a úhradových limitů. Měl by sloužit jako podklad pro rozhodování o indikaci léčby pro lékaře z center a současně by měl pomoci revizním lékařům ve snadné a jednoznačné kontrolní činnosti.

Rozšířený souhrn

Nová skupina léků, tzv. inhibitory PCSK9, představuje biologickou léčbu hypercholesterolemie. Tyto léky jsou podávány injekční formou, subkutánně, a to jedenkrát za dva nebo za čtyři týdny. Inhibitory PCSK9 NEJSOU náhradou za stávající hypolipidemika, představují jen rozšíření terapeutické palety pro nejtěžší nemocné a pro nemocné, kteří nemohou standardní léčbu užívat a nedosahují příslušných cílových hodnot.

Indikace jsou v zásadě dvě:

- hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie,
- sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Statinová intolerance není samostatnou indikací léčby. Vzhledem k tomu, že ale její přítomnost hraje někdy v rozhodování o léčbě zásadní roli, bude v odstavci o podmínkách úhrady rovněž probírána.

Podmínky úhrady: Velmi zjednodušeně: Léčba bude probíhat ve vybraných centrech. Seznam center je přílohou tohoto článku. Naleznete jej na webových stránkách www.interna-cz.eu, dále www.kardio-cz.cz a www.athero.cz.

Indikační koncentrace LDL cholesterolu (LDL-C), od které lze předepisovat inhibitory PCSK9 s úhradou z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je následující:

- familiární hypercholesterolemie 4,0 mmol/l,

- sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění (KVO) 3,0 mmol/l.

POZOR! Toto je koncentrace LDL-C při maximální (tolerované) vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg + *ezetimib*.

V případě prokázané intolerance obou uvedených statinů musí být pacient léčen maximální tolerovanou dávkou statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem (ezetimibem).

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Statinová intolerance sama o sobě nepředstavuje indikaci léčby inhibitory PCSK9! Vždy musejí být splněna úhradová kritéria.

Samozřejmě platí, že v mimořádných případech lze požádat o schválení léčby revizního lékaře.

Úvod

V současné době přichází i na český trh zcela nová skupina léků, které představují skutečně zcela nový směr v léčbě hypercholesterolemie. Jsou to léky, které ovlivňují enzym PCSK9. V této chvíli jsou to monoklonální protilátky proti tomuto klíčovému enzymu, který ovlivňuje funkci LDL-receptoru. Hovoříme o biologické léčbě hypercholesterolemie, která je také první u nás dostupnou léčbou nikoliv perorální, ale podávanou v injekční formě v této indikaci. Injekce jsou podávány jedenkrát za dva nebo čtyři týdny subkutánně.

V současné době jsou dostupné dva přípravky inhibitory PCSK9, evolocumab (Repatha, Amgen) a alirocumab (Praluent, Sanofi). Oba tyto přípravky mají v současné době dostatek důkazů o jejich účinnosti i bezpečnosti. Oba přípravky mají dokumentaci nejen hypolipidemických účinků, ale také data z rozsáhlých, kontrolovaných klinických studií prokazující příznivé ovlivnění rizika aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Z výše popsaného



vycházejí i indikace pro léčbu těmito přípravky. Ty budou stručně popsány v následujícím textu.

Ekonomické aspekty

Léčba inhibitory PCSK9 je nákladnější než současná léčba hypercholesterolemie, která po generifikaci ezetimibu představuje měsíční nákladovost ve stokorunách, ročně potom v řádu tisíců korun. Přesto bychom si měli připomenout, že léčba inhibitory PCSK9 se počítá v tisících měsíčně a desetitisících ročně. Tuto, z hlediska centrové léčby relativně příznivou cenu je ovšem třeba vidět v souvislosti s počtem pacientů s indikací k léčbě, který je samozřejmě výrazně vyšší, než je tomu například v oblasti vzácných onemocnění a jejich léčby.

Indikace

Jakkoliv jsou indikace z hlediska medicínského důležité, shrneme je v nejjednodušší možné verzi. Vycházíme z podrobnějšího popisu indikací v SPC, podpořeného výsledky klinických studií. Indikací jsou:

- hypercholesterolemie (primární hypercholesterolemie – heterozygotní familiární a nefamiliární) a smíšená dyslipidemie,
- prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo periferní arteriální onemocnění, stav po arteriální revaskularizaci).

Samozřejmě, že cílem léčby je snížení kardiovaskulárního rizika snížením koncentrací LDL-C. Inhibitory PCSK9 se užívají v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich. Lze je užívat samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u nichž je statin kontraindikován.

Preskripční limitace – podmínky úhrady

Z hlediska praxe a také z hlediska cílů této publikace je daleko významnější popis podmínek úhrady.

Velmi zjednodušeně: Léčba bude probíhat ve vybraných centrech. Seznam center je přílohou tohoto článku (uveden je původní seznam center):

- seznam VZP,
- seznam center navržených ČIS, ČKS a ČSAT.
- Zástupci SZP ČR vzali seznam odborných společností na vědomí a nyní jednotliví členové svazu individuálně uzavírají příslušné smlouvy.
- Na stránkách odborných společností: www.interna-cz.eu, www.athero.cz, www.kardio-cz.cz jsou uvedeny oba seznamy, tedy VZP i seznam připravený odbornými společnostmi.

Základní indikace ke schválení úhrady

Indikační koncentrace LDL-C, od které lze předepisovat inhibitory PCSK9 s úhradou z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je následující:

- familiární hypercholesterolemie 4,0 mmol/l,
- sekundární prevence KVO 3,0 mmol/l.

POZOR! Toto je koncentrace LDL-C při maximální (tolerované) vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je definována jako atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg + ezetimib.

V případě prokázané intolerance obou uvedených statinů musí být pacient léčen maximální tolerovanou dávkou jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem (ezetimibem). V případě úplné statinové intolerance má být nemocný léčen hypolipidemikem (ezetimibem) v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů (intolerance, koncentrace LDL-C před léčbou o více než 50 % vyšší než cílová hodnota pro příslušnou kategorii kardiovaskulárního rizika).

U všech nemocných, u nichž je léčba inhibitory PCSK9 předkládána ke schválení, je třeba, aby pacient **splnil podmínky** k úhradě. **TY NELZE PROLOMIT!**

Je opravdu zbytečné diskutovat o tom, že by si to nemocný zasloužil..., s čímž by mnohdy všichni souhlasili, ale úhradové podmínky platí. To je poznámka především pro kolegy, kteří budou pacienty odesílat do center pro preskripci.

Samozřejmě platí, že v mimořádných případech lze požádat o schválení léčby revizního lékaře, který může extrémně složitou situaci nemocného vyřešit ve spolupráci s ošetřujícím lékařem a také centrem, které má nejvíce zkušeností s léčbou.

K výše uvedenému slůvku maximální **tolerovaná** hypolipidemická léčba. Ta jistě může být i 0 mg statinu! Jako maximální tolerovanou hypolipidemickou léčbu je třeba akceptovat (často velmi účinné) atypické dávkovací režimy, např. 5 mg rosuvastatinu obden a ezetimib denně apod. Statinová intolerance musí být prokázána alespoň jako intolerance dvou statinů a přesně dokumentovaná. Podrobněji viz níže.

Familiární hypercholesterolemie (FH)

Diagnóza FH musí být jednoznačná a pacient musí splňovat kritéria pro toto onemocnění. Většina nemocných bude v databázi center projektu MedPed, splnění diagnostických kritérií jistě zhodnotí indikující lékař, nicméně finální zhodnocení, zda nemocný splňuje obecně akceptovaná kritéria FH (Dutch Lipid Clinics, MedPed), posoudí předepisující centrum, jež musí dostat od indikujícího (ošetřujícího) lékaře podklady. V ideálním případě skóre podle jednoho z výše uvedených skórovacích systémů.

Pro potvrzení diagnózy FH **není třeba** molekulárně genetická diagnostika, jakkoli genetické potvrzení diagnózy přináší výhody a bude se provádět v rámci komplexní péče o tyto nemocné (především z hlediska diagnostiky onemocnění v rodinách).

Sekundární prevence aterosklerotických KVO

Inhibitory PCSK9 jsou indikovány v sekundární prevenci KVO. Kardiovaskulárním onemocněním rozumíme posti-

žení koronárních tepen (stav po infarktu myokardu [IM], chronické formy ischemické choroby srdeční, stav po revaskularizaci), cerebrovaskulární příhody (resp. stav po ischemické cévní mozkové příhodě včetně transitorní ischemické ataky) a postižení periferních tepen (ischemická choroba dolních končetin, stenózující postižení tepen aortálního oblouku, aterosklerotická stenóza renální arterie, stavy po revaskularizaci periferních tepen).

Diagnóza KVO musí být jednoznačná a dokumentovaná ve zdravotnické dokumentaci pacienta. Optimální je situace, kdy je k dispozici výsledek angiografie nebo čerstvá lékařská zpráva o hospitalizaci z důvodu KVO. Pokud je v dokumentaci odkaz na KVO v minulosti, musí být zdokumentován jednoznačně, např. kopíí z jiného zdravotnického zařízení, aby nezakládal pochybnost o eventuální účelovosti „vytvoření diagnózy“. Je-li ale např. hospitalizace pro IM nebo pozitivní ergometrie a scintigrafie myokardu zmiňována v lékařské zprávě třeba již několik let nazpět, je třeba diagnózu přiznat.

Naopak v současné době nelze (z hlediska úhradových požadavků) považovat za prokázané KVO rozšíření intimomediální tloušťky (IMT) při vyšetření karotid, stejně jako nález snížení poměru krevních tlaků kotník-paže (ankle-brachial index, ABI). Jakkoliv je problematika preklinické aterosklerózy zajímavá a významná, nebudou při definici KVO z hlediska úhrady tyto výsledky považovány za „sekundární prevenci“.

Má-li nemocný aterosklerotické změny v koronárním řečišti, eventuálně na karotidách (pláty), případně na periferním řečišti a revaskularizace u něj není indikována, nahlížíme na něj jako na sekundární prevenci. Za splnění indikačního kritéria nejvyššího cévního rizika by měl být považován nález stenózujícího aterosklerotického postižení kteréhokoli povodí, u kterého nebyla stanovena indikace k revaskularizaci, ale k maximální konzervativní léčbě.

Statinová intolerance

V první řadě je třeba uvést, že **statinová intolerance** (jako jednotka) **není primární indikací léčby inhibitory PCSK9**. Statinová intolerance vstupuje do hry teprve u nemocných, kteří mají FH nebo KVO a přitom nemohou užívat maximální dávky atorvastatinu nebo rosuvastatinu, a proto mají vyšší koncentrace LDL-C, a splní tak stanovené podmínky úhrady z tohoto hlediska. Statinová intolerance (kompletní ani parciální) nepředstavuje indikaci k léčbě jen proto, že nemocný nedosahuje cílových hodnot dle guidelines!

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace kreatinkinázy (CK) po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovunasazení stejného nebo jiného statinu.

Statinová intolerance je kompletní a parciální (inkompletní). Zejména inkompletní statinová intolerance může vnašet jistou nejasnost. Ostatně i s názorem uvedeným v úhradových podmínkách je možno z odborného hlediska (nikoliv s představou nárůstu počtu pacientů) polemizovat. Jedná se o větu: „*V případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jiného statinu,*

v kombinaci s dalším hypolipidemikem, jako je ezetimib.“ Tato věta by platila při kompletní statinové intoleranci (pacient nesnese žádnou dávku atorvastatinu ani rosuvastatinu). U parciální statinové intolerance je často lépe, když pacient užívá např. 20 mg rosuvastatinu + ezetimib než 80 mg fluvastatinu s ezetimibem. V praxi doporučujeme nahradit slůvko **jiného** slovem **jakéhokoliv** statinu.

Možné nejasnosti a případné zdroje nedorozumění

Některé formulace mohou být zdrojem nedorozumění a chtěli bychom v maximální shodě vyjít vstříc pacientům, plátcům i předepisujícím lékařům.

- **Jakou hodnotu budeme brát jako rozhodnou pro posouzení splnění úhradového kritéria?** Ideální samozřejmě je, když můžeme vycházet z aktuální hodnoty. Zejména u nemocných, kteří mají dlouhodobě hodnoty nad stanoveným úhradovým limitem, je možné akceptovat hodnotu starou tři, maximálně však šest měsíců před zahájením léčby.
- **Kolik hodnot LDL-C nad požadovaným úhradovým limitem bude třeba pro přiznání úhrady inhibitorů PCSK9 dokumentovat?** V zásadě stačí jedna hodnota. V praxi ale budeme indikaci zvažovat především u pacientů, kteří se dlouhodobě při zavedené hypolipidemické léčbě pohybují nad úrovní stanovenou pro úhradu inhibitorů PCSK9.
- **Jak u pacientů s hraniční hodnotou? 2,98 je prostě méně než 3,00.** Na druhé straně je třeba právě u nemocných na hranici vycházet nikoliv z jedné aktuální hodnoty, ale z průměru a trendů hodnot. (Měl-li pacient v posledních dvou letech opakovaně LDL-C nad 3,0 a jednou 2,98, měl by splňovat kritérium.) V takovém případě bychom měli vycházet z výsledku ze tří posledních měření.
- **Jak s pacienty, kteří ukončili klinickou studii?** Pokud pacient ukončil klinickou studii a byl v aktivně léčené větvi, lze účinek léčby považovat za prokázaný (pokud takový byl) a za vstupní hodnotu potom považujeme hodnotu před zařazením do studie. (Tato otázka je relevantní, neboť v ČR bylo v klinických studiích léčeno inhibitory PCSK9 významné množství nemocných). Na druhé straně je nutno připomenout, že účast v klinické studii není automatickou indikací pro úhradu inhibitorů PCSK9 a i tito pacienti musejí splnit úhradová kritéria.
- **Jakou definici FH budeme preferovat?** Všechny definice jsou platné a mezinárodně uznávané. Je zodpovědností indikujícího, tedy ošetřujícího lékaře, aby poskytl potřebné informace. V ČR používáme běžně diagnostická kritéria MedPed a Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), která jsou dostupná na www.athero.cz. Při odeslání pacienta do centra k preskripci inhibitoru PCSK9 má být uvedeno, podle kterého systému byla diagnóza heterozygotní familiární hypercholesterolemie stanovena. Pouze pacienti s pravděpodobnou nebo jistou diagnózou FH na základě kritérií DLCN budou považováni za vhodné kandidáty; kategorie možné FH dle DLCN nebude považována za naplnění úhradové podmínky.



- **Jak bude prakticky definována přítomnost KVO?** Definici KVO jsme probírali výše. Je potřeba si uvědomit, že léčbu skutečně potřebují (a také z ní nejvíce profitují) nemocní v nejvyšším riziku. Je opět zodpovědností odesílajícího lékaře, aby vybral pacienty správně a nejrizikovější.
- **Jak u kombinace FH a KVO?** Jistě nechceme diskriminovat nemocné s FH. Proto, má-li nemocný s FH také KVO, splňuje úhradové podmínky, pokud má koncentraci LDL-C vyšší než 3,0 mmol/l, tedy tak, jak odpovídá podmínkám sekundární prevence.
- **Kdy kontrolovat?** I v úhradových podmínkách jsou uvedeny doby (12 týdnů, respektive 3 měsíce), kdy má být účinek léčby zhodnocen. První kontrola je jasná. Další kontroly doporučujeme za další tři měsíce, následující kontroly z odborného hlediska lze indikovat v intervalu šesti měsíců.
- **Jaká bude úloha revizního lékaře?** Ve většině případů by kontrola měla být poměrně snadná (věcně) a náročná z hlediska časového a objemu práce. Revizní lékař by měl mít možnost v opravdu výjimečných případech po konzultaci s odborníky mimo dané centrum povolit léčbu mimo úhradové podmínky, to je však na konkrétních podmínkách pojišťoven. Odborné společnosti pro tento případ nabízejí konzultační součinnost.
- **Lze předepsat inhibitory PCSK9 samoplátcí?** Nezapomínejme na fakt, že každý lékař (bez ohledu na odbornost) má právo předepsat schválený a registrovaný lék jako hrazený pacientem. Je samozřejmě třeba dodržet indikaci léčiva, což je v případě inhibitorů PCSK9 snadné. Úhradové podmínky v takovém případě nejsou závazné. Jistě i u nás existuje skupina pacientů, kteří jsou ochotni zaplatit za inhibitory PCSK9 několikatisícovou sumu měsíčně. V těchto případech je vždy vhodná konzultace s odborníkem z příslušného centra.
- **Kde je možné konzultovat otázky léčby inhibitory PCSK9?** V případě potřeby je možné se obrátit např. na odborníky Centra preventivní kardiologie 1. LF UK a VFN v Praze, nejlépe prostřednictvím e-mailové adresy PCSK9info@athero.cz.
- **Bude speciální režim pro hlášení nežádoucích účinků?** Léčba inhibitory PCSK9 je inovativní, a přestože její tolerance v klinických studiích byla vynikající a výskyt nežádoucích účinků u aktivně léčených nebyl vyšší než v placebových větvích, musíme shromažďovat informace a zkušenosti včetně těch negativních. Výrobci připravují produktové registry, kam budou pacienti zařazováni a budou zaznamenány i nežádoucí účinky léčby. Platí ale povinnost hlášení nežádoucích účinků prostřednictvím portálu SÚKL <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> a v tomto ohledu se nebudou inhibitory PCSK9 lišit od ostatních léčiv.
- **Za jak dlouho hodnotit vliv maximální terapie statinem u pacientů, kteří budou mít nově stanovenou indikaci k této léčbě?** Jistě budou i pacienti patřící do kategorií splňujících podmínky úhrady (manifestní KVO či FH), u nichž bude nově zahajována terapie hypolipidemiky. Typickým příkladem může být pacient po akutním koronárním syn-

dromu opouštějící koronární jednotku se správně indikovanou maximální dávkou statinu. V takové situaci je třeba neodkládat hodnocení vhodnosti pacienta pro indikaci léčiva ze skupiny inhibitorů PCSK9, rychlost dosažení kontroly dyslipidemie spolurozhoduje o prognóze. Proto lze za racionální považovat odstup od zahájení léčby v délce osmi týdnů, kdy se koncentrace lipidů ustálí. Bude-li koncentrace LDL-C po tomto období stále více než 50 % nad stanovenou cílovou hodnotou pro kategorii velmi vysokého rizika, není třeba zahajovat léčbu ezetimibem, ale pacienta lze přímo odeslat ke zvážení indikace léčby inhibitory PCSK9. Přesahuje-li hodnota LDL-C po dvou měsících léčby maximální dávkou účinného statinu cílovou hodnotu o méně než polovinu, je nutno přidat ezetimib a výsledný vliv terapie opět hodnotit po dvou měsících. Podobný postup lze volit u všech pacientů, u nichž bude nově zahajována léčba.

- **Bude muset pacient docházet do centra k aplikacím inhibitorů PCSK9?** Pacienti o aplikaci budou muset být edukováni a jistě bude vhodné, aby první aplikace byla provedena v centrech. S ohledem na jednoduchost podávání, velmi dobrý bezpečnostní profil a uniformní dávkování není nutné, aby pacient k aplikacím docházel do centra, po řádném proškolení může aplikace provádět sám. Výkon edukace se vykazuje v rámci první preskripce.
- **Musí každý pacient před zahájením podávání terapie inhibitorů PCSK9 užívat spolu se statinem ezetimib?** Nemusí. Jak uvádí rozhodnutí SÚKL, nepodání ezetimibu musí být medicínsky zdůvodněno jeho intolerancí nebo kontraindikací. Další situací, kdy ezetimib není považován za povinný, je hodnota LDL-C při zavedené terapii maximální dávkou statinu o více než 50 % vyšší, než je stanovená cílová hodnota pro kategorii rizika, v níž se pacient nachází. S ohledem na stanovené úhradové podmínky však tato podmínka musí být naplněna vždy: pro kategorii vysokého rizika u pacientů s FH s cílovou hodnotou LDL-C < 2,5 mmol/l představuje 1,5násobek 3,75 mmol/l, pro osoby s manifestním KVO a stanovenou cílovou hodnotou LDL-C < 1,8 mmol/l je hodnota 1,5násobku na úrovni 2,75 mmol/l. Obě tyto hodnoty jsou pod úrovní schválenou jako minimální pro přiznání úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V praxi se domníváme, že ezetimib bude použit u většiny pacientů v rámci postupné titrace léčby. U pacientů po akutním koronárním syndromu bude vhodné urychlit periodu k dosažení co nejvýraznějšího snížení LDL-C a inhibitory PCSK9 u osob s těžkou hypercholesterolemií (všichni splňující úhradové kritérium LDL-C > 3,0 mmol/l při maximální dávce účinného statinu) indikovat bez nutnosti zařazení ezetimibu do medikace.

Závěr

Předložené sdělení zdaleka nemůže popsat všechny situace, které při předepisování inhibitorů PCSK9 nastanou. Pokud se objeví nějaké nové problémy, pokusíme se je

znovu pojmenovat a společným úsilím plátců a odborných společností vyřešit. V každém případě je výbornou zprávou, že se na český trh inhibitory PCSK9 dostávají, navíc za poměrně vstřícných podmínek ze všech stran. Pouze zátěž center může být neúměrná a v některých případech složitě zvládnutelná. To však prokáže čas. V současné době tedy máme tyto léky k dispozici, a i když nejsme schopni léčit zdaleka všechny nemocné podle platných guidelines, máme tuto možnost alespoň pro nejrizikovější z nich, což je velmi pozitivní.

Literatura

- [1] U. Landmesser, M.J. Chapman, M. Farnier, et al., European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk, *European Heart Journal* 38 (2017) 2245–2255.
- [2] A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, et al., ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 37 (2016) 2999–3058.
- [3] B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries, et al., Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society, *European Heart Journal* 34 (2013) 3478–3490a.
- [4] A.V. Khera, H.H. Won, G.M. Peloso, et al., Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia, *Journal of the American College of Cardiology* 67 (2016) 2578–2589.
- [5] A.J. Vallejo-Vaz, S.R. Kondapally Seshasai, D. Cole, et al., Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms, *Atherosclerosis* 243 (2015) 257–259.
- [6] G.F. Watts, S. Gidding, A.S. Wierzbicki, et al., Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation, *Journal of Clinical Lipidology* 8 (2014) 148–172.
- [7] R. Češka, et al., *Familiární hypercholesterolemie*. Praha: Triton, 2015.

Návrh center pro léčbu inhibitory PCSK9 Konsensus České internistické společnosti ČLS JEP, České kardiologické společnosti a České společnosti pro aterosklerózu s vyznačením center schválených VZP ČR

Centra vysoce specializované komplexní kardiologické péče pro dospělě	Sít VZP
Fakultní nemocnice v Motole, Praha	Ano
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze	Ano
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha	Ano
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha	Ano
Nemocnice Na Homolce, Praha	Ano
Fakultní nemocnice Plzeň	Ano
Nemocnice České Budějovice, a.s.	Ano
Fakultní nemocnice Olomouc	Ano
Nemocnice Podlesí, a.s., Třinec	Ne
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně ve spolupráci s Centrem kardiologické a transplantační chirurgie Brno a Fakultní nemocnicí Brno	Ano Ne Ano
Fakultní nemocnice Hradec Králové ve spolupráci s Nemocnicí Pardubického kraje, Pardubice, a Kardiologickým centrem Agel, Pardubice	Ano Ne Ne
Fakultní nemocnice Ostrava ve spolupráci s Městskou nemocnicí Ostrava, p. o.	Ano Ne
Centra vysoce specializované kardiologické péče	
Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.	Ano
Krajská nemocnice Liberec, a.s.	Ano
Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín	Ano
Karlovarská krajská nemocnice, a.s., Karlovy Vary	Ne
Nemocnice Jihlava, p. o., ve spolupráci s Kardiocentrem Vysočina CZ, a.s., Týn nad Vltavou	Ano Ne
Další centra (více než 150 pacientů s FH v centrech MedPed mimo výše uvedená centra)	
Thomayerova nemocnice, Praha	Ne
Oblastní nemocnice Trutnov, a.s.	Ne
Lipidová poradna Uherské Hradiště	Ne
Lékařský dům Ormiga, Zlín	Ne
Nemocnice Vyškov, p.o. – oddělení klinické biochemie	Ne
Oblastní nemocnice Jičín, a.s. – oddělení klinické biochemie	Ne

FH – familiární hypercholesterolemie.