



# Cholesterol pohledem klinických biochemiků: odkud a kam

Antonín Jabor, Janka Franeková



Tato přednáška vznikla za finanční podpory společnosti Amgen

[CZ-P-145-0518-064433](#)

# 1815: cholesterol je na světě



Michel Eugène Chevreul

**1815:** Izoloval a purifikoval sterol ze žlučových kamenů. Použil název „cholesterol“.



Louis René Le Canu  
(1800 - 1871)

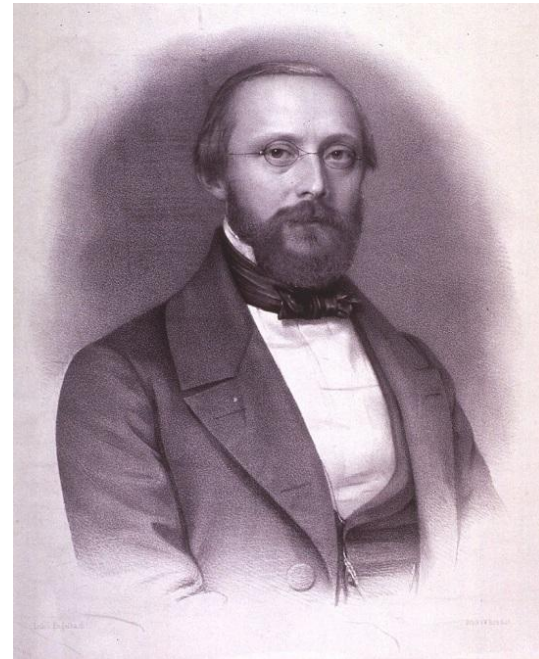
**1838:** Přítomnost cholesterolu v lidské krvi

# 1852/1854: ateroskleróza jako choroba



**Sir Richard Quain**  
(1816 – 1898)  
Irský lékař

**1852:** Zaznamenal  
depozita tuků v cévách.



**Rudolf Ludwig Karl Virchow**  
(1821 – 1902)  
německý lékař a politik

**1854:** Ateroskleróza popsána jako  
nemoc. Ucpání cévy je důsledkem  
nadměrných depozit cholesterolu.

# 1885/1890: Liebermann-Burchardova reakce

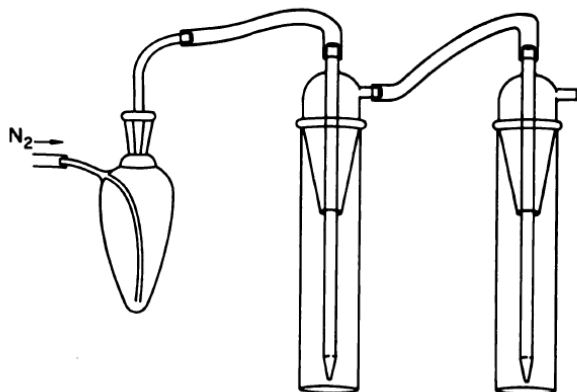


Fig. 1. Schematic diagram of apparatus for generation and collection of SO<sub>2</sub> in the Liebermann-Burchard reaction

## References

1. Liebermann, N. C., Über das Oxychinoterpen. *Ber.* 18, 1803 (1885).
2. Burchard, H., Beiträge zur Kenntnis des Cholesterins. *Chem. Zentralbl.* 61, 25 (1890).

CLIN. CHEM. 20/7, 794–801 (1974)

## Mechanisms of the Liebermann–Burchard and Zak Color Reactions for Cholesterol

R. W. Burke, B. I. Diamondstone, R. A. Velapoldi, and O. Menis

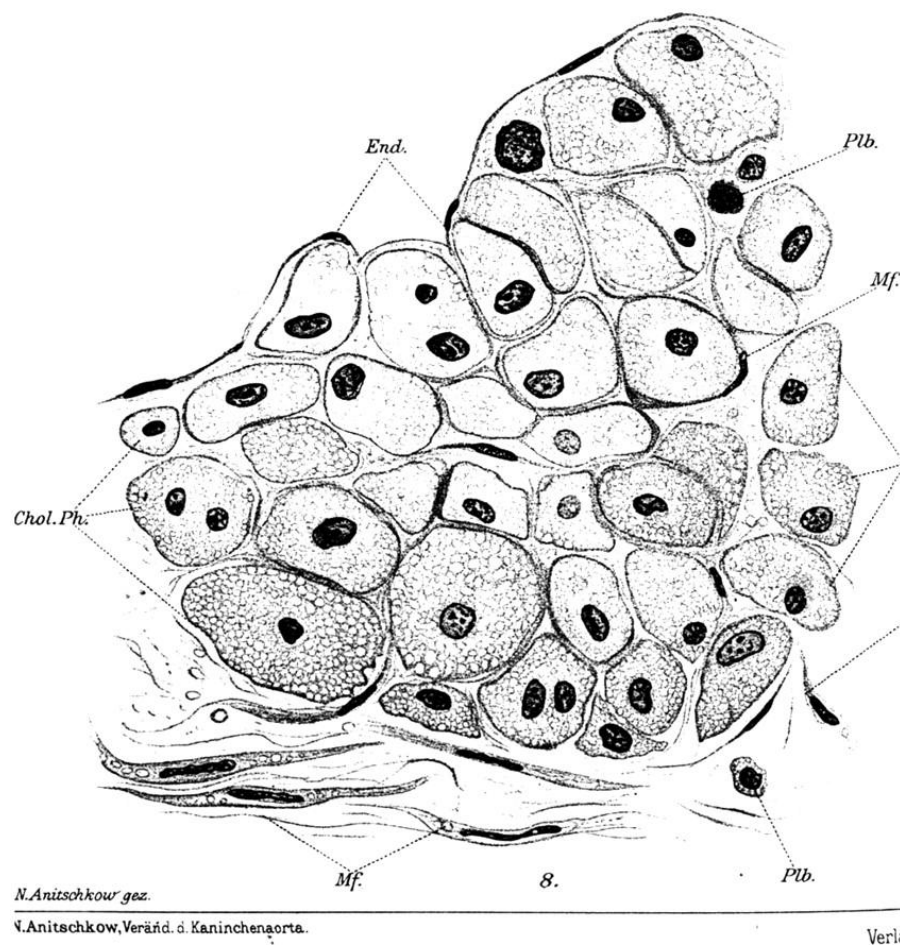
# 1913: Nikolaj Nikolajevič Aničkov



- **1913:** Souvislost mezi cholesterolem a aterosklerózou.
- Experimenty na králících, které krmil purifikovaným cholesterolem.

**Nikolaj Nikolajevič Aničkov**  
**1885 - 1964**





Aničkovova kresba lézí  
z pěnových buněk u králíka  
krmeného 82,7g čistého  
cholesterolu ve  
slunečnicovém oleji po dobu  
139 dnů



Aničkovova kresba aorty  
(barveno Sudanem)  
u králíka krmeného 61  
vaječnými žloutky po dobu  
70 dnů

## THE COLORIMETRIC ESTIMATION OF CHOLESTEROL IN BLOOD, WITH A NOTE ON THE ESTIMATION OF COPROSTEROL IN FECES.\*

BY VICTOR C. MYERS AND EMMA L. WARDELL.

*(From the Laboratory of Pathological Chemistry, New York Post-Graduate  
Medical School and Hospital.)*

(Received for publication, August 31, 1918.)

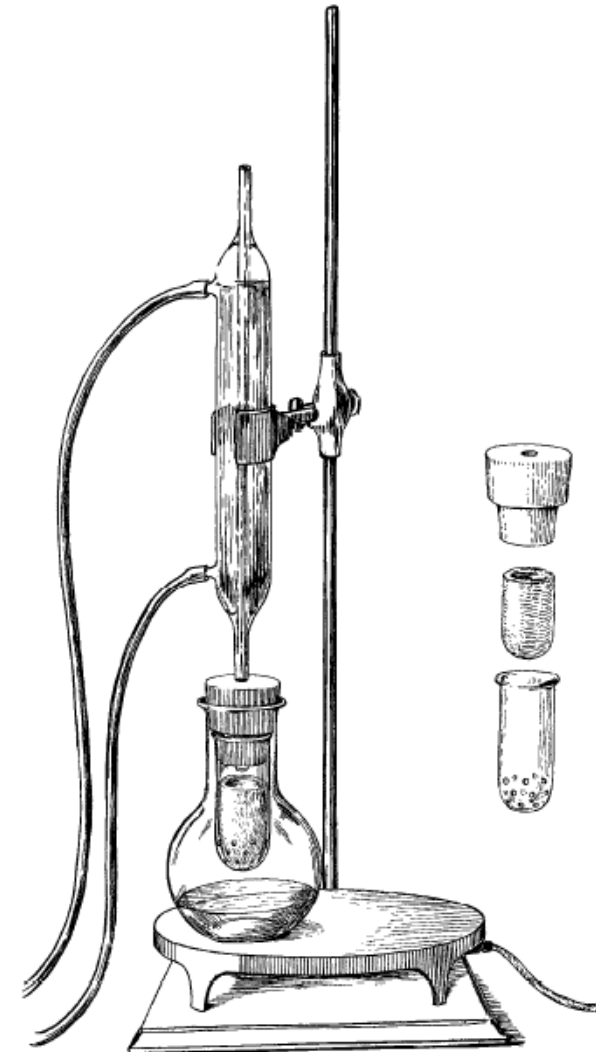
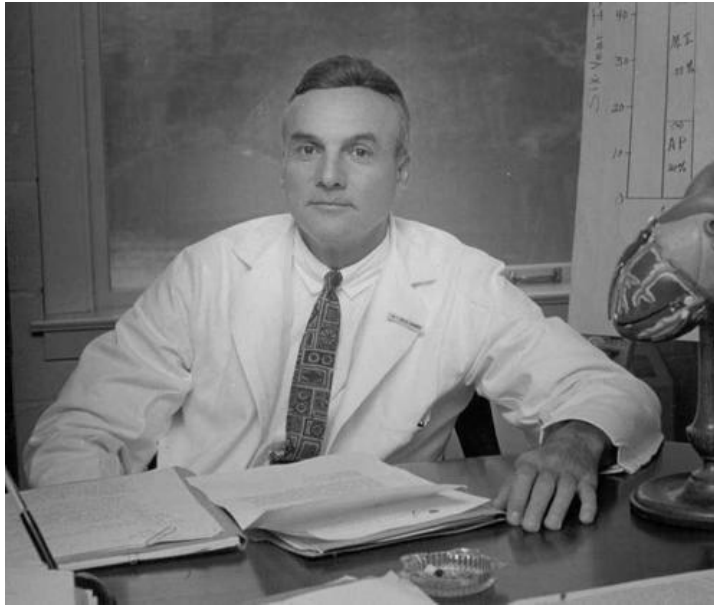


FIG. 1.



# 1948: Framingham Heart Study



- od roku 1948
- 5 209 jedinců
- rizikové skóre (1.verze)  
z roku 1998

**Thomas Royle Dawber**  
**1913 - 2005**

# 1948: Framingham Heart Study

Cohorts	Original Cohort 1948-1953		Offspring Cohort 1971-1975		Third Generation 2002-2005	
Variables	Men N=2336	Women N=2873	Men N=2483	Women N=2641	Men N=1912	Women N=2183
Age, years	44(9)	44(9)	37(11)	36(10)	40(9)	40(9)
Current smoking, %	78	41	45	44	19	16
Systolic BP, mm Hg	136(19)	135(24)	126(16)	118(16)	121(13)	113(14)
Diastolic BP, mm Hg	86(12)	84(13)	82(11)	76(10)	78(9)	73(9)
Hypertensive medication, %	0	0	4	3	10	7
Hypertension, %	45	39	26	13	13	8
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.8(3.5)	25.4(4.7)	26.4(3.7)	24.0(4.6)	27.9(4.7)	26.0(6.1)
BMI ≥30kg/m <sup>2</sup> , %	12	15	15	10	26	21
Blood glucose, mg/dl	82(24)	82(20)	106(16)	99(15)	99(18)	92(18)
Total cholesterol, mg/dl	221(43)	221(46)	201(40)	192(39)	193(37)	185(34)
HDL cholesterol, mg/dl			44(12)	56(15)	47(12)	61(16)
Lipid lowering medication, %			1	0.3	11	4
Prevalent CVD, %	4	2	3	1	2	1

Means and standard deviations (in parenthesis) of certain variables in the FHS population among the three generation cohorts.

# 1949: ultracentrifugace v praxi

## ULTRACENTRIFUGAL STUDIES OF LIPOPROTEINS OF HUMAN SERUM

BY JOHN W. GOFMAN, FRANK T. LINDGREN, AND HAROLD ELLIOTT

*(From the Division of Medical Physics, Donner Laboratory, University of California,  
Berkeley)*

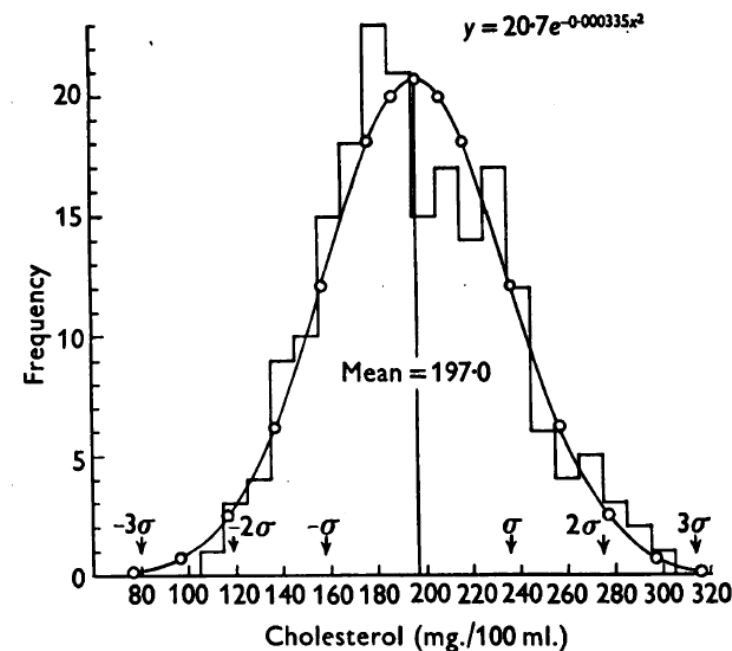
(Received for publication, January 21, 1949)

## The Determination of Cholesterol by the Liebermann-Burchard Reaction

By A. P. KENNY

*Clinical Laboratories, The Victoria Infirmary of Glasgow*

*(Received 15 April 1952)*



# Držitelé Nobelových cen



**Adolf Otto Reinhold  
Windaus (1876 – 1959)**

**1927:** Nobelova cena  
za popis struktury  
cholesterolu a žlučových  
kyselin



**Konrad Emil Bloch  
(1912 – 2000)**

**1964:** Nobelova cena za objasnění metabolismu  
cholesterolu a mastných kyselin



**Feodor Felix Konrad Lynen  
(1911 – 1979)**

# 1971: Fredericksonova klasifikace



**Donald Sharp Fredrickson  
(1924 – 2002)**

Frederickson Classification of Lipid Disorders		
Frederickson phenotype	Lipoprotein abnormality	Typical lipid levels
I	Chylomicrons	Triglycerides (TG) >99 <sup>th</sup> percentile
IIa	LDL	Total cholesterol (TC) >90 <sup>th</sup> percentile; Depending upon type, may also see TG and/or apolipoprotein B ≥90 <sup>th</sup> percentile
IIb	LDL and VLDL	Depending upon type, TC and/or TG ≥90 <sup>th</sup> percentile and apolipoprotein B ≥90 <sup>th</sup> percentile
III	Remnants of VLDL and chylomicrons	TC and TG ≥90 <sup>th</sup> percentile
IV	VLDL	TC ≥90 <sup>th</sup> percentile; Depending upon type, may also see TG >90 <sup>th</sup> percentile or low HDL
V	Chylomicrons and VLDL	TG >99 <sup>th</sup> percentile

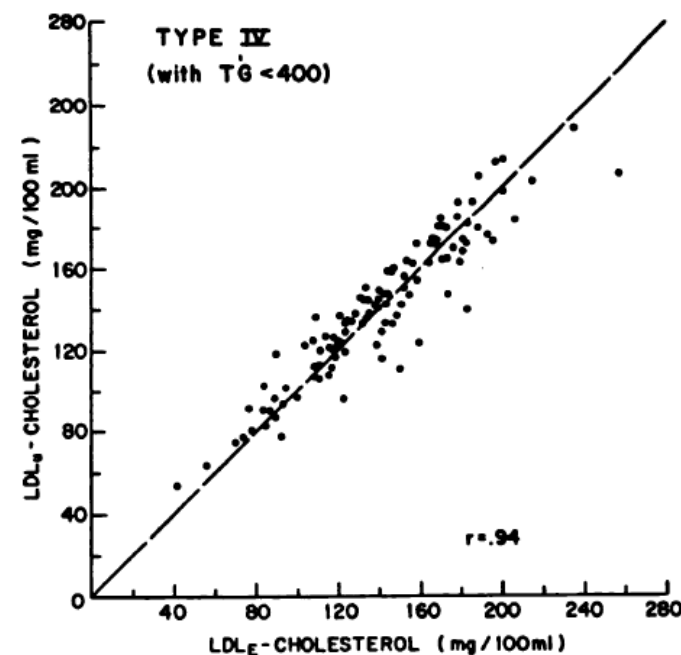
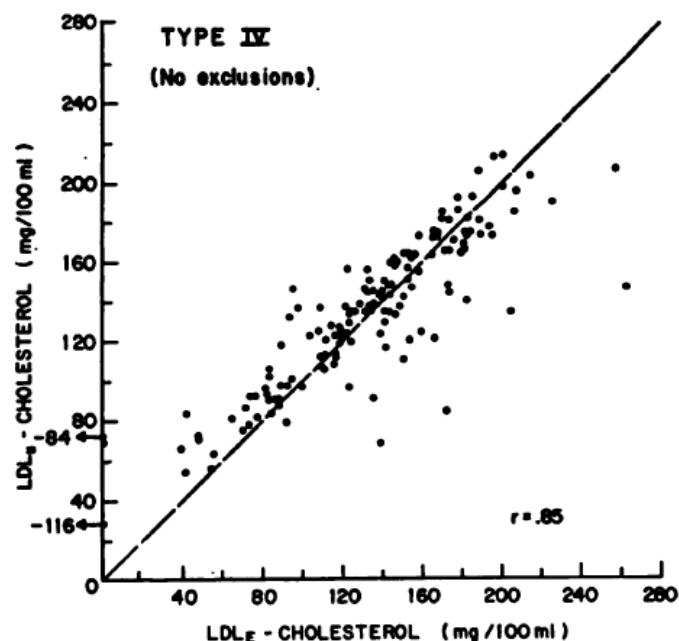
Adapted from Frederickson DS. *Ann Intern Med.* 1971;75(3):471-472.



# 1972: Friedewaldova rovnice

## Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge

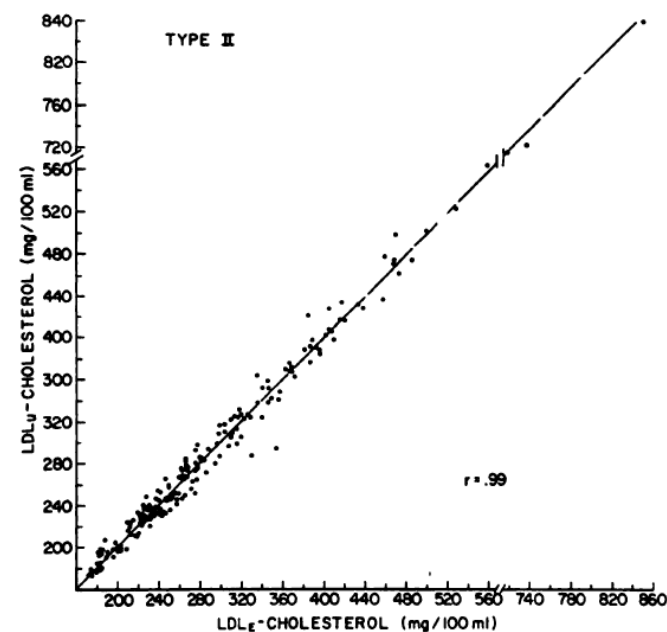
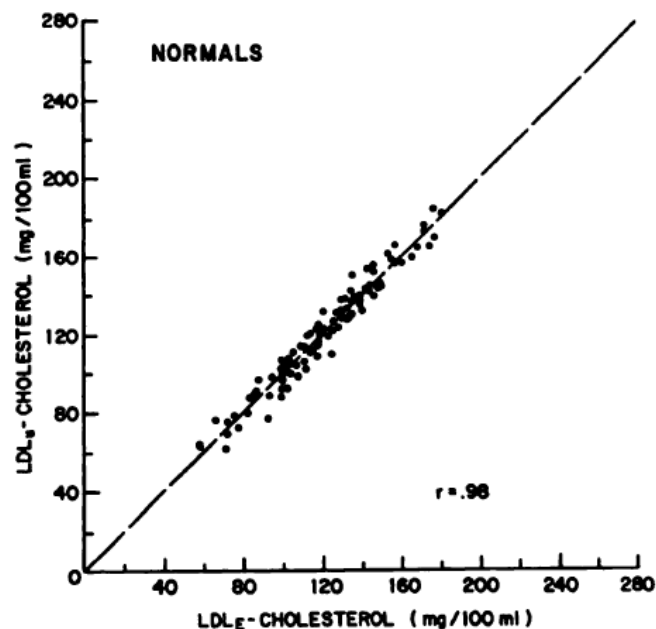
William T. Friedewald, Robert I. Levy, and Donald S. Fredrickson



# 1972: Friedewaldova rovnice

## Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge

William T. Friedewald, Robert I. Levy, and Donald S. Fredrickson



## Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge

William T. Friedewald, Robert I. Levy, and Donald S. Fredrickson

**Table 1. Mean, Standard Deviation, and Range of Plasma Lipids and Lipoproteins**

	Normal (96) <sup>a</sup>	Type II (204) <sup>a</sup>	Type IV (148) <sup>a</sup>
		mg/100 ml	
Total plasma cholesterol	189 ± 33 (166–270)	359 ± 100 (217–888)	241 ± 57 (138–436)
Total plasma triglyceride	73 ± 7 (20–184)	126 ± 16 (25–656)	347 ± 61 (90–2502)
HDL cholesterol	53 ± 13 (29–77)	45 ± 13 (18–82)	38 ± 11 (15–74)
LDL cholesterol	122 ± 28 (62–185)	291 ± 99 (173–840)	135 ± 38 (28–231)
VLDL cholesterol	14 ± 9 (0–40)	24 ± 19 (0–78)	68 ± 55 (6–356)

<sup>a</sup> No. of patients.

Ultracentrifugace!

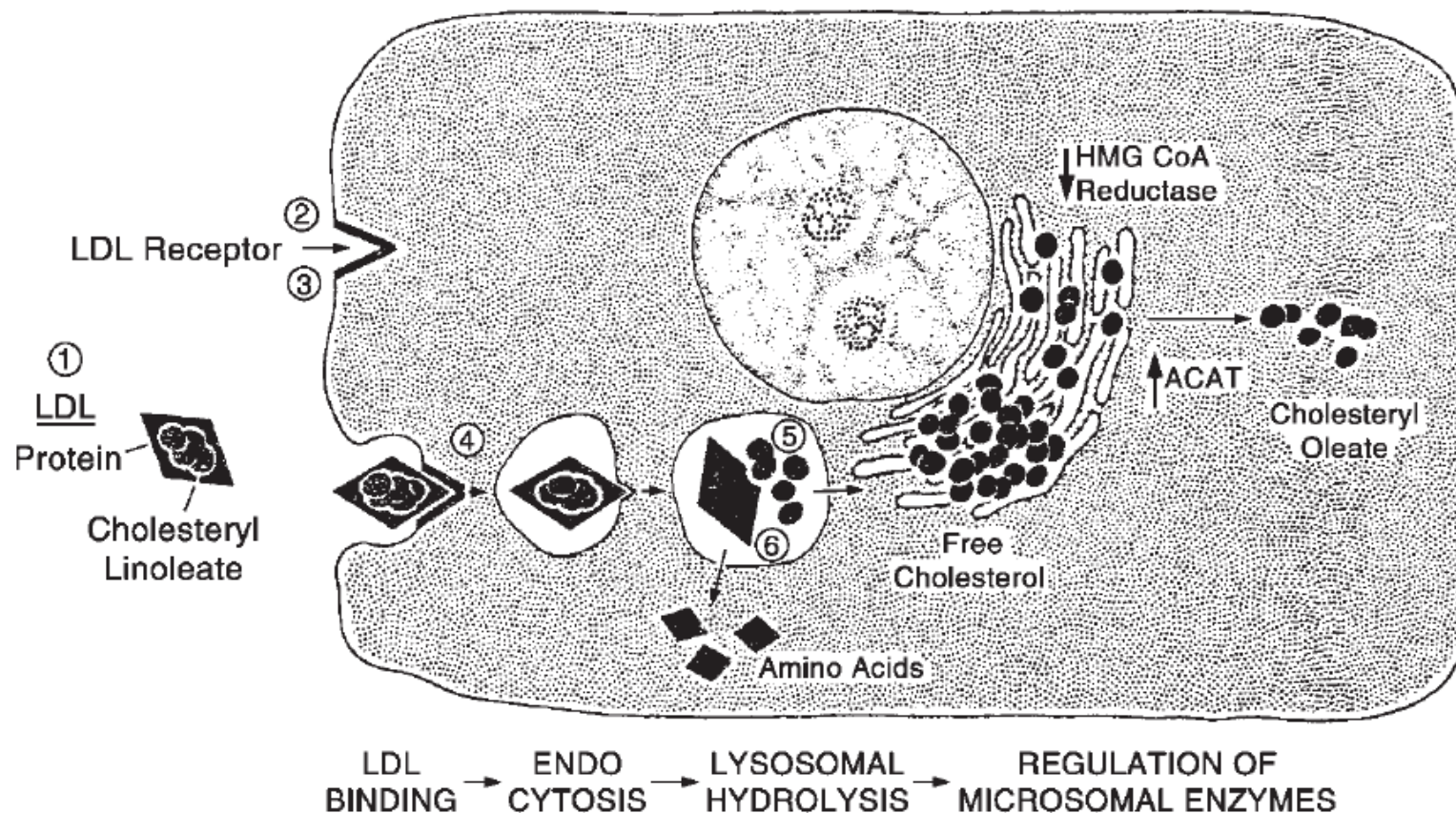
# 1974: enzymové stanovení cholesterolu

CLIN. CHEM. 20/4, 470–475 (1974)

## Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol

**Charles C. Allain,<sup>1</sup> Lucy S. Poon,<sup>1</sup> Cicely S. G. Chan,<sup>1</sup> W. Richmond,<sup>2</sup> and Paul C. Fu<sup>3</sup>**

# 1976: originální práce Browna a Goldsteina



*Brown, M. S., and J. L. Goldstein. 1976. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. Science. 191: 150–154.*

# Nobelova cena pro Browna a Goldsteina



Michael S. Brown  
\*1941



Joseph L. Goldstein  
\*1940

**1985:** Nobelova cena za genetický podklad familiární hypercholesterolémie



# 1976: objev inhibitoru HMGCoA reduktázy



**Akira Endo**

**\*1933**

**Izoloval HMG-CoA reduktázu (Compactin) z houby  
*Penicillium citrinum*.**

# 1979: Framingham Heart Study a lipidy

„...A relatively large amount of cholesterol in the **low-density lipoprotein fraction is atherogenic, whereas that in the high-density fraction appears protective.** The independent contribution of very-low-density lipoprotein and its triglyceride or cholesterol content has, on the other hand, not been established.“

*Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. Ann Intern Med. 1979 Jan;90(1):85-91.*



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název léčivého přípravku:** Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru.

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedno předplněné pero obsahuje evolucumabum 140 mg v 1 ml roztoku.

**Léková forma:** Injekční roztok.

**Terapeutické indikace:** Léčba primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšené dyslipidemie

u dospělých jako přídatek k dietě a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo, 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších.

Účinek přípravku Repatha na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl dosud stanoven.

**Dávkování a způsob podání:** Přípravek Repatha se podává subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. Přípravek Repatha je určený pro podávání samotnými pacienty po řádném vyškolení, případně vyškolenou osobou k podávání tohoto přípravku.

*Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých:* Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. *Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů*

*ve věku 12 let a starších:* Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

**Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Porucha funkce ledvin: Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebyli studováni a u této skupiny pacientů lze přípravek Repatha používat s opatrností. Porucha funkce jater: Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a přípravek Repatha se má používat s opatrností. Suchý přírodní kaučuk: Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat alergické reakce.

**Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** S přípravkem Repatha nebyly provedené žádné formální lékové studie interakcí. V klinických studiích s přípravkem Repatha byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolucumabem.

Při použití kombinace statinu a přípravku Repatha není nutná úprava dávky statinu.

**Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku Repatha těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Repatha lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolucumabem. Není známo, zda se evolucumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolucumabu na fertilitu u člověka.

**Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v hlavních klinických kontrolovaných studiích u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií při podávání doporučených dávek byly nasopharyngitis (4,8 %), infekce horních cest dýchacích (3,2 %), bolest zad (3,1 %), artralgie (2,2 %), chřipka (2,3 %) a nauzea (2,1 %). Bezpečnostní profil u populace pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií odpovídal profilu prokázanému u populace pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií.

**Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Repatha uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) v původním obalu a musí se použít do 1 měsíce.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko

**Registrační číslo** EU/1/15/1016/003

**Datum revize textu:** březen 2018

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

SC-CZ-AMG145-00035

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1

Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz