

# Novinky o familiární hypercholesterolemii pro kardiology

M. Vaclová, M. Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

Familiární hypercholesterolemie (FH) je dědičné onemocnění, které prokazatelně zvyšuje riziko aterosklerotických komplikací. Prevalence FH mezi kardiologickými pacienty je vyšší než v běžné populaci. Vzhledem k dosažitelné a velmi účinné léčbě je vhodné, aby byli pacienti diagnostikováni a adekvátně léčeni dle výše kardiovaskulárního rizika. Tím lze předejít kardiovaskulárním komplikacím progredující aterosklerózy. Základem léčby je vysoko dávkovaný vysoce účinný statin v kombinaci s ezetimibem a při splnění úhradových kritérií i s inhibitory PCSK9. Pacientům s FH poskytuje péči síť pracovišť projektu MedPed (Make early diagnoses to Prevent early deaths in Medical Pedigrees).

## Klíčová slova

familiární hypercholesterolemie – sekundární prevence – kardiovaskulární riziko – statin – ezetimib – PCSK9 inhibitor – projekt MedPed

## News about familial hypercholesterolaemia for cardiologists

### Abstract

Familial hypercholesterolaemia (FH) is an hereditary disease that has been shown to increase the risk of atherosclerotic complications. The prevalence of FH among cardiac patients is higher than in the general population. Due to achievable and very effective treatment, it is advisable that patients be diagnosed and adequately treated according to the level of cardiovascular risk. This can prevent cardiovascular complications due to progressing atherosclerosis. The basis of the treatment is a highly dosed high-potency statin in combination with ezetimibe, and with PCSK-9 inhibitors if the payment criteria are met. Project MedPed (Make early diagnoses to Prevent early deaths in Medical Pedigrees) provides a care network for patients with FH.

### Key words

familial hypercholesterolaemia – secondary prevention – cardiovascular risk – statin – ezetimibe – PCSK-9 inhibitors – MedPed project

## Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je nejčastějším monogenně dědičným metabolickým onemocněním člověka. Je charakterizována sníženou clearance částic LDL cholesterol (LDL-c), které tak zůstávají v oběhu. Vychytávání částic LDL-c je oproti zdravým jedincům výrazně sníženo v důsledku autozomálně dominantní (velmi vzácně i recesivní) mutace v jednom ze tří genů nezbytných k vazbě LDL částice na LDL receptor na povrchu jaterní buňky. Frekvence výskytu pacientů s heterozygotní formou FH je 1 : 250 (homozygotů 1 : 160 000–300 000). Z těchto čísel vychází i odhad počtu nemocných v ČR. Heterozygotů by mohlo být v ČR okolo 40 000 a homozygotů 30–60 [1]. Všichni tito pacienti však nemusí být odhaleni z důvodu výrazného překryvu tíže laboratorní poruchy u homozygotů FH a heterozygotů s těžkou formou FH (severe FH).

Zvýšená hladina LDL-c v krvi způsobuje akceleraci aterosklerotického poškození tepen, zvyšuje tedy nemocnost i úmrtnost svých nositelů. Pacient s FH má při stejné hladině LDL-c 5× vyšší riziko výskytu aterosklerotické příhody než pacient s dyslipidemií jinou než FH. Důvodem je jednoznačně trvání elevace hladiny LDL-c, které je nositel mutace pro FH vystaven celoživotně [2].

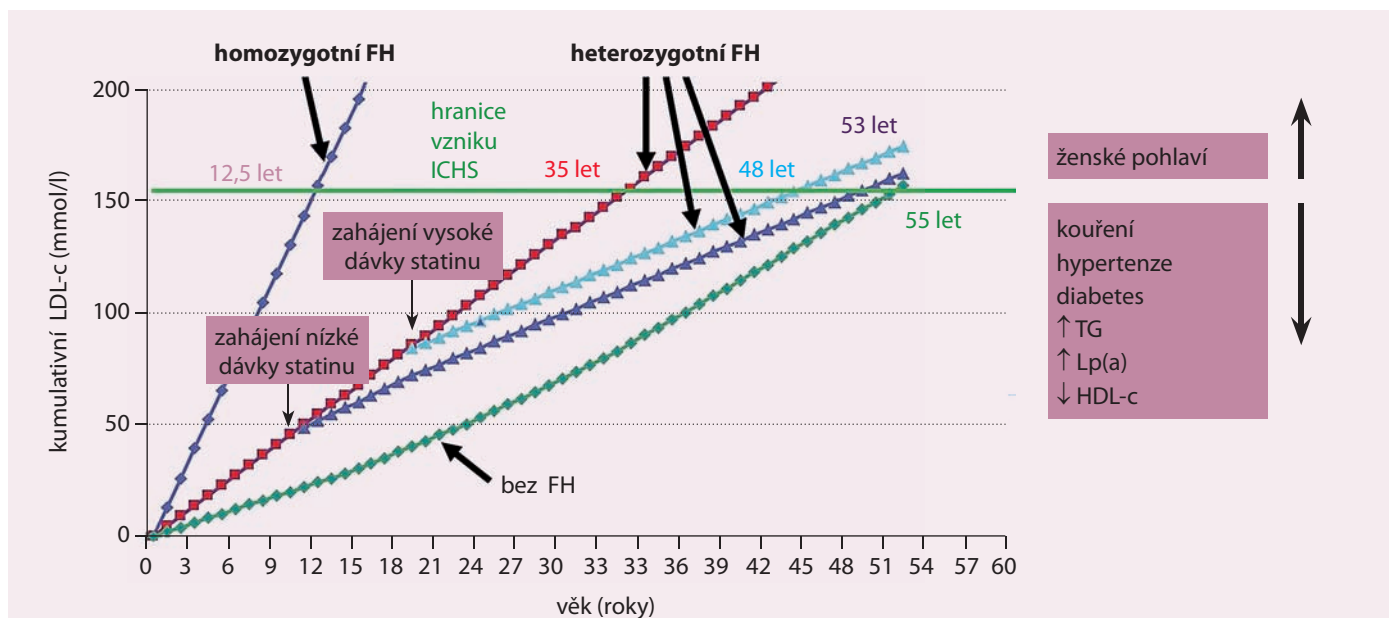
### Laboratorní obraz

Heterozygoté FH mají hladinu LDL-c zvýšenu přibližně 2–3× oproti zdravé populaci. O FH začínáme tedy uvažovat při LDL > 5 mmol/l (při splnění ostatních laboratorních kritérií – hladina celkového cholesterolu > 8 mmol/l a triglyceridů < 3 mmol/l). Homozygoté FH mají hladinu LDL-c zvýšenu až 10× oproti zdravým dospělým. Jejich hladina LDL-c bývá obvykle okolo 13 mmol/l nebo vyšší [3]. Při této příležitosti lze zdůraznit ještě kategorii

tzv. těžké FH (severe FH), která je definována jako hodnoty LDL-c před léčbou > 10 mmol/l nebo > 8 mmol/l ve spojení s jedním vysoce rizikovým faktorem nebo > 5 mmol/l ve spojení s alespoň 2 vysoce rizikovými faktory nebo jako přítomnost pokročilé subklinické aterosklerózy nebo výskyt aterosklerotického onemocnění v osobní anamnéze. Za vysoce rizikové faktory se považují zahájení hypolipidemické léčby po 40. roce věku, kouření, mužské pohlaví, Lp (a) > 75 nmol/l, HDL-c < 1,0 mmol/l, hypertenze, diabetes mellitus, pozitivní rodinná anamnéza předčasné manifestace ischemické choroby srdeční (IChS) (do 55 let u mužů a 60 let u žen), chronická renální insuficience (glomerulární filtrace < 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) a BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> [4].

### Klinický obraz

Familiární hypercholesterolemie je onemocnění probíhající převážně subklinicky.



Graf 1. Riziko vzniku ICHS při celoživotně velmi vysoké hladině LDL cholesterolu [5].

FH – familiární hypercholesterolemie; ICHS – ischemická choroba srdeční; TG – triglyceridy; LP(a) – lipoprotein(a); HDL-c – HDL cholesterol

Výskyt klinických známek (jako jsou šlachové xantomy, xantelasmata očních víček či arcus lipoides corneae) je spíše méně častý a v posledních letech při velké dostupnosti hypolipidemické léčby až vzácný. Není výjimkou, že první klinickou známkou FH je teprve manifestace aterosklerózy. Heterozygoté FH mohou mít manifestní kardiovaskulární (KV) onemocnění již ve věku mezi 30 a 50 lety, u homozygotů se první manifestace může objevit i před 20. rokem věku jedince. Vzhledem k tomu, že je FH dědičné onemocnění s vážnými dopady na zdraví nebo i život svého nositele, ale zároveň je to onemocnění v současné době velmi dobře léčitelné, je žádoucí, aby byl co největší počet pacientů s tímto onemocněním odhalen, správně diagnostikován a správně léčen. V roce 2019 máme poměrně širokou paletu hypolipidemických léků, které lze ke snížení vysokého KV rizika (cestou dlouhodobého snížení hladiny LDL-c) použít. Problém však může činit jejich intolerance (nejčastěji pro svalové obtíže) a především neinformovanost pacientů či neochota léky užívat v důsledku dezinformací šířených médii připomínající až negativní kampaň především proti skupině statinů. Na prognózu pacienta má vliv především věk, ve kterém je diagnóza stanovena (a tím daná délka léčby) a dále pak intenzita statinové terapie (graf 1) [5]. Nejdůležitější na léčbě daného pacienta je tedy na FH pomyslet a stanovit diagnózu co nejdříve.

### V jaké situaci může kardiolog na FH pomyslet?

Kardiolog se může s pacientem s FH setkat nejspíše ve 2 klinických situacích. U pacienta s čerstvou manifestací KV onemocnění nejčastěji v mladším nebo mladším středním věku zjistí v rámci managementu rizikových faktorů aterosklerózy izolovanou hypercholesterolemii dosahující hladiny LDL-c  $\geq 5$  mmol/l (hladinu celkového cholesterolu  $> 8$  mmol/l a triglyceridů  $< 3$  mmol/l). Mohlo by se zdát, že vyhledávání pacientů s FH ve skupině nemocných po akutním infarktu myokardu (AIM) není výtěžné. Opak je pravdou. Prevalence FH mezi pacienty, kteří prodělali AIM ve věku do 35 let, je 20 %. Riziko AIM u pacientů s FH ve věku 20–29 let je 100x vyšší než u stejně starých osob bez FH [6].

Vzhledem k tomu, že pacient v sekundární prevenci přichází ke kardiologovi často bez vstupního nativního lipidogramu již léčen a z etických důvodů tuto léčbu nemůžeme vysadit, zbývá pouze pečlivé provedení anamnézy osobní a rodinné, aby mohlo být vzneseno podezření na FH. Dalším vodítkem může být přítomnost klinických známek FH, především patognomických šlachových xantomů nebo i xantelasmat či nález arcus lipoides corneae. Všechny tyto známky jsou však spíše vzácné. V čím nižším věku jejich přítomnost zjistíme, tím větší výpovědní hodnotu o možné FH mají. V praxi se osvědčilo použití Dutch Lipid Clinic Network kritérií

(DLCN kritéria), která za pomoci jednoduché tabulky umožní bodovat jednotlivé složky diagnostiky FH (laboratorní, klinickou, rodinnou anamnézu či genetické vyšetření). Numerický výsledek pak jednoduše řadí pacienta do kategorie FH nepravděpodobné (0–2 body), možné (3–5 bodů), pravděpodobné (6–8) či jisté ( $> 8$  bodů) (tab. 1) [7].

Mladému pacientovi s AIM je vhodné doporučit nebo realizovat vyšetření lipidového spektra u pokrevních příbuzných prvního stupně. V takovém případě je nutné příznat, že pomyslení na diagnózu FH nestačí a diagnostika znamená pro ošetřujícího kardiologa nemalou časovou zátěž, i když převážně jednorázově při vstupu pacienta do jeho péče. Ochtu ke spolupráci pacienta a jeho rodinných příslušníků v takové situaci lze předpokládat spíše dobrou.

Druhou klinickou situací, která přichází v úvahu, je zjištění vysokých hladin LDL-c u pacienta v primární prevenci. Nejčastěji v rámci vyšetřování či dispenzarizaci pro jiné kardiologické onemocnění. V takovém případě má klinik výhodu možnosti nativních nálezů. Nevýhodou může být menší ochota pacienta a/nebo jeho rodiny spolupracovat.

Dále pak se kardiolog může s FH setkat teoreticky. To nejčastěji v souvislosti s projektem MedPed (Make early diagnoses to Prevent early deaths in Medical Pedigrees) a jeho edukačními aktivitami, prostřednictvím článků a přednášek, nejlépe při návštěvě kon-

gresu České společnosti pro aterosklerózu. V případě zájmu o spolupráci je každý lékař srdečně zván ke spolupráci v rámci projektu MedPed [8].

### Přišel, viděl... a diagnostikoval

V optimálním případě se stane, že kardiolog stanoví diagnózu pravděpodobné či jisté FH. A dochází na klasickou otázku: „Kam s ním?“ V tomto případě je jedinou správnou odpovědí centrum projektu MedPed (obr. 1) [8]. Tento projekt funguje v ČR více než 20 let a má hustou síť center různé velikosti od národních a regionálních center přes specializovaná pracoviště až po jednotlivé spolupracující lékaře.

### Výhody dlouhodobé péče v centru projektu MedPed

Dlouhodobá péče o pacienta s FH je časově velmi náročná, jedná se nejen o pečlivé provedení anamnézy, získání důvěry a navázání spolupráce pacienta pro potřeby vyšetření rodinných příslušníků, ale i o celoživotní vedení hypolipidemické léčby, která nesmí být přerušena nebo ukončena, pokud k tomu není závažný medicínský důvod. Jednou z nejdůležitějších částí vyšetření je také tvorba rodokmenu pacienta s diagnostikovanou FH (u heterozygota 50 % sourozenců a dětí je nositelem stejného onemocnění, stejně jako jeden z jeho rodičů). Výhodou je také potvrzení diagnózy pomocí genetického testování, které pak dále usnadňuje vyšetření rodinných příslušníků (tzv. kaskádový screening). Pacienti s potvrzenou mutací pro FH mají také výrazně lepší compliance k léčbě a dispenzarizaci. Diagnostika nových pacientů, obzvláště v pubertálním a mladém dospělém věku, je zásadní pro jejich prognostické vyhlídky závislé na dlouhodobé léčbě. Včasná diagnostika a dlouhodobá dostatečně intenzivní léčba těmto pacientům doslova zachrání zdraví a život (graf 1).

Pacienti mívají problém s adhezí k léčbě, pokud pozorují nežádoucí účinky. Někteří dokonce otevřeně zpochybňují potřebu hypolipidemické léčby. Všechny tyto obtíže jsou řešitelné, avšak velmi časově náročné. Je potřeba vyzkoušet více statinů v různých, dokonce i alternativních dávkách (např. rosuvastatin 5 mg obden nebo ob dva dny). Nelze předpokládat, že se ošetřující kardiolog kromě svých běžných úkonů u pacienta v sekundární prevenci bude moci ještě pacientovi věnovat po všech těchto stránkách v rámci jeho diagnózy FH.

Jednou z podmínek snížení rizika předčasného úmrtí je u pacientů s FH jejich celoživotní

Tab. 1. Dutch Lipid Network Criteria pro diagnostiku FH [7].

| Kritérium                                  | Popis  | Body |
|--|--|------|
| rodinná anamnéza                           | prvostupňový příbuzný s předčasnou ICHS (m < 55 let, ž < 60 let) nebo vaskulárním onemocněním NEBO prvostupňový příbuzný s LDL-c > 95. percentilem | 1    |
|  | prvostupňový příbuzný se šlachovými xantomy a/nebo arcus lipoides corneae NEBO děti pod 18 let s LDL-c > 95. percentilem                           | 2    |
| osobní anamnéza                            | má předčasnou manifestaci ICHS (m < 55 let, ž < 60 let)  | 2    |
|  | má předčasnou manifestaci cerebrovaskulární nebo periferní aterosklerotické komplikace (m < 55 let, ž < 60 let)                                    | 1    |
| fyzikální vyšetření                        | šlachové xantomy   | 6    |
|  | arcus lipoides corneae ve věku do 45 let   | 4    |
| laboratorní vyšetření (HDL-c a TG v normě) | LDL-c ≥ 8,5 mmol/l   | 8    |
|  | LDL-c 6,5–8,4 mmol/l   | 5    |
|  | LDL-c 5,0–6,4 mmol/l   | 3    |
|  | LDL-c 4,0–4,9 mmol/l   | 1    |
| DNA analýza                                | prokázaná mutace v genu pro LDL-receptor, apolipoprotein B nebo PCSK9  | 8    |

V každé z kategorií – rodinná a osobní anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření a DNA analýza je zvolena jen jedna – nejvyšší možná bodová hodnota. Diagnóza FH je jistá při stavu skóre > 8 bodů, pravděpodobná při skóre 6–8 bodů a možná při skóre 3–5 bodů.

FH – familiární hypercholesterolemie; ICHS – ischemická choroba srdeční; m – muž; ž – žena, LDL-c – LDL cholesterol; HDL-c – HDL cholesterol; TG – triglyceridy; PCSK9 – protein konvertáza subtilisin/kexin typu 9

votní léčba s důrazem na dosahování cílových hladin LDL-c. Dle studií je známo, že 80 % pacientů s FH nedosahuje své cílové hladiny LDL-c pro příslušnou kategorii rizika [9]. Příčinou může být jak neochota lékařů či pacientů ke kombinační terapii, větší finanční náročnost účinné léčby, tak i domnělé či skutečné nežádoucí účinky především ve skupině statinů.

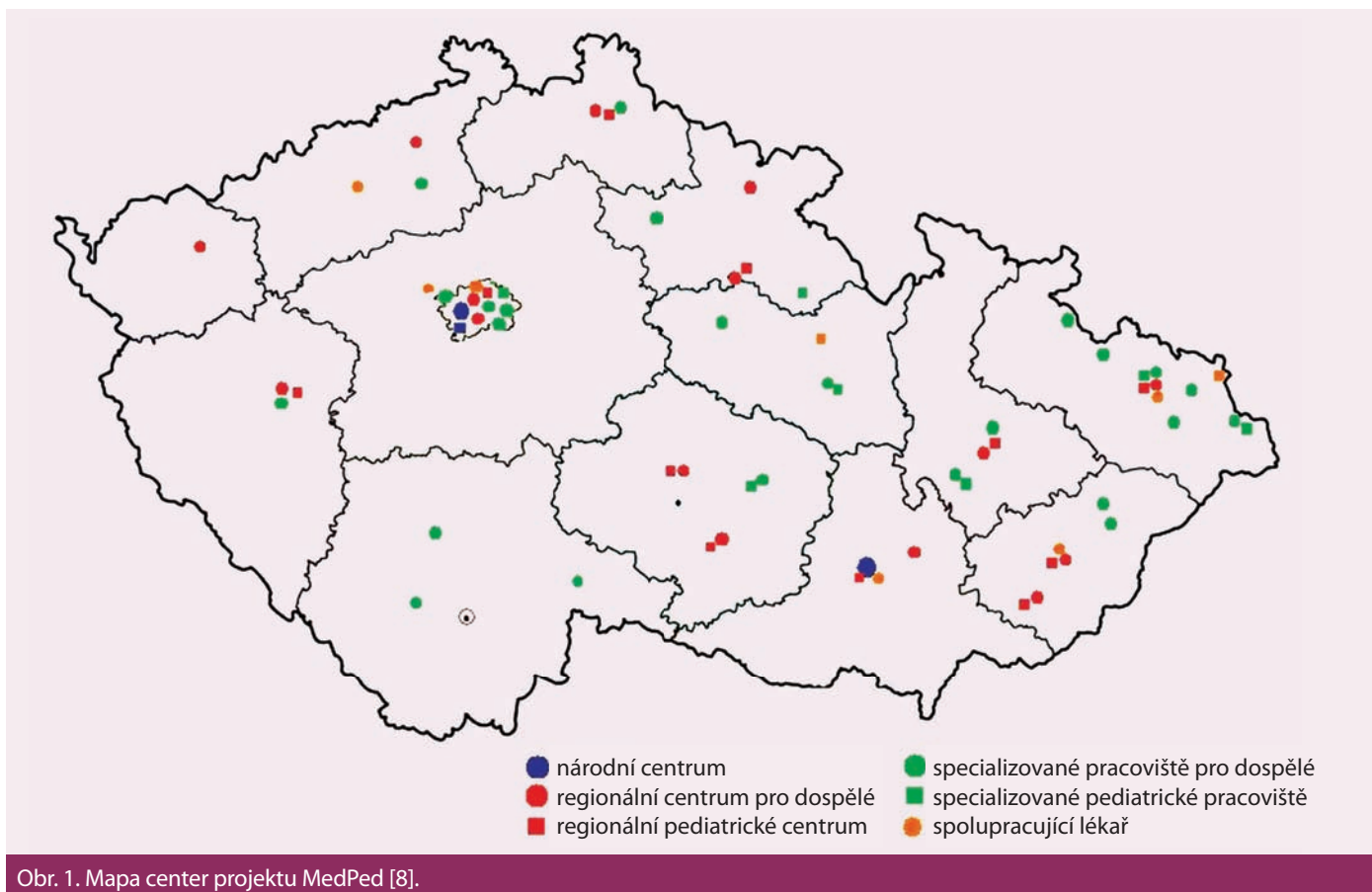
### Možnosti farmakoterapie

V případě, že pacient nesouhlasí s odesláním do MedPed centra, vede jeho hypolipidemickou léčbu nejspíše kardiolog (i když v nekomplikovaných případech ji může vést i jiný specialista).

Nezbytnou se jeví celoživotní adheze ke zdravému životnímu stylu s dostatkem pravidelného pohybu a zdravými stravovacími návyky (s omezením příjmu cholesterolu a nasycených mastných kyselin, tedy tuků živočišného původu). Absolutním imperativem pro pacienty s FH je nekuřáctví. U pacienta-kuřáka nesmíme na tuto skutečnost rezignovat a doporučíme mu léčbu v centru pro léčbu závislosti na tabáku.

Možnosti účinné farmakoterapie FH jsou dnes poměrně široké. Základem by měl být **lék ze skupiny statinů** (nejlépe vysoce účinný statin – rosuvastatin či atorvastatin) v dávce dostačující k dosažení léčebného LDL cíle nebo v nejvyšší pacientem dobře tolerované dávce (tab. 2).

Pouze v případě kompletní a dobře ověřené intolerance vynecháváme statin úplně. Běžnější je v případech inkompletní intolerance užití nejvyšší pacientem tolerované, byť jinak malé, dokonce často i nestandardní dávky statinu (obvykle rosuvastatin 5 mg obden nebo ob dva dny). V případě potřeby statin doplňujeme o další hypolipidemikum z jiných skupin. Nejčastější a nejběžnější je dvojkombinace **statin + ezetimib**, která je indikována především tam, kde nejvyšší tolerovaná dávka statinu nepostačuje k dosažení LDL cíle (často u statinové intolerance, u velmi vysokých vstupních hodnot či u nízkých cílových hodnot LDL-c v kategorii velmi vysokého KV rizika u pacientů s FH v sekundární prevenci). V dnešní době jsou na trhu i preparáty s fixní kombinací statin + ezetimib v různých dávkách. Jejich využití může být výhodou u některých skupin pacientů (ob-



Obr. 1. Mapa center projektu MedPed [8].

Tab. 2. Cílové hodnoty LDL cholesterolu při léčbě pacienta s FH.

| kategorie KV rizika                     | cílová hodnota LDL cholesterolu (mmol/l)     |
|---|--|
| vysoké (FH v primární prevenci)         | < 2,5  |
| velmi vysoké (FH v sekundární prevenci) | < 1,8<br>nebo snížení o 50 % vstupní hodnoty |

KV – kardiovaskulární; FH – familiární hypercholesterolemie

zvláště v sekundární prevenci s polypragmazií, při farmakofobii či u velmi mladých pacientů).

Monoterapie ezetimibem není zdaleka tak účinná jako kombinace se statinem, avšak do loňského roku to byla pro určitou část pacientů prakticky jediná možnost hypolipidemické léčby. Ezetimib v monoterapii snižuje hladinu LDL-c cca o 10 %, což u pacientů s FH nemůže být dostatečné. Léky ze skupiny **pryskyřic** (sekvestrantů žlučových kyselin) se v praxi používají minimálně pro obtížnou dostupnost na českém trhu a pro velmi vysoký výskyt nežádoucích účinků (především na gastrointestinální trakt).

V tuto chvíli máme již 9 měsíců (od léta 2018) možnost léčit naše pacienty i **inhibitory PCSK9** (proproteinkonvertáza subtilisin/kexin typu 9). Na trhu jsou t. č. dostupné

2 preparáty – evolocumab (Repatha®) a alirocumab (Praluent®), oba podávané subkutánně a v režimu 1 injekce à 14 dní. Standardem by měla být kombinace **maximální tolerované dávky statinu ± ezetimib + inhibitor PCSK9**. Léčba pomocí inhibitorů PCSK9 je v tuto chvíli vedena jako „centrová léčba“, to znamená že podléhá speciálnímu režimu jak při schvalování indikace preparátů konkrétním pacientům, tak i při proplácení péče. Kritéria úhrady inhibitorů PCSK9 jsou v tuto chvíli nastavena dle hladiny LDL-c u 2 skupin pacientů. Pro pacienty v sekundární prevenci je ke splnění úhradových kritérií nutná hladina LDL-c (při maximální tolerované standardní léčbě) > 3 mmol/l. Pro pacienty s FH je nutná hladina > 4 mmol/l LDL-c. Zvláštní skupinou se jeví pacienti s FH v sekundární prevenci, pro které platí kritéria jako pro FH (tedy

je nutné splnění podmínky LDL-c > 4 mmol/l). V případě nejistoty ohledně úhradových kritérií nebo jejich hraničního plnění doporučujeme podat žádost o schválení úhrady reviznímu lékaři. Dosavadní zkušenost našeho centra s tímto postupem je velmi pozitivní. Pro pokračování léčby je nezbytné po 24 týdnech terapie prokázat snížení LDL-c alespoň o 40 % výchozí hodnoty a/nebo dosažení cílové hladiny LDL-c pro příslušnou kategorii rizika. Centra pro léčbu inhibitory PCSK9 se nacházejí při komplexních kardiovaskulárních centrech v jednotlivých krajích.

Zásady farmakoterapie u FH pacientů:

- Pacienty s diagnostikovanou FH léčíme ihned po dovršení 18 let věku nebo ihned po stanovení diagnózy (neponecháváme mladé nemocné bez léčby v domnění, že mají nízké riziko). Vzhledem k tomu, že mají vysoké hladiny cholesterolu již od narození, je jejich riziko vždy vysoké.
- Volíme vyšší či střední dávky vysoce účinných statinů (rosuvastatinu či atorvastatinu) nebo nejvyšší tolerovanou dávku jiného statinu v případě parciální intolerance.
- Snažíme se dosáhnout cílové hodnoty LDL-c (pro primární prevenci pod 2,5 mmol/l a pro

sekundární prevenci pod 1,8 mmol/l, v případě nemožnosti alespoň snížení vstupní hodnoty LDL-c o 50 %).

- Užíváme kombinací především s ezetimibem.
- V případě splnění kritérií indikujeme kombináční léčbu s PCSK9 inhibitory.
- Aktivně se ptáme na přítomnost nežádoucích účinků (jak v rámci svalových obtíží – bolest, únavu, nevykonnost, křeče apod., tak i na ty méně běžné, jako jsou poruchy paměti, sexuální obtíže apod.).
- Pacientky ponecháváme zcela bez léčby pouze v době aktivní snahy o graviditu a v graviditě. Při kojení není hypolipidemická léčba vhodná, lze však po dohodě s pediatrem zvážit převedení dítěte po krátké době kojení (např. 3–6 měsíců) na umělou kojeneckou výživu a zahájení léčby matky. Jednou z možností je i podávání prskyřice, která působí lokálně a nevstřebává se. Rozhodně není žádoucí několikaleté kojení s úplným vysazením léčby.

## Závěr

Kardiolog se s pacienty s FH ve své praxi nutně musí setkávat, a to jistě častěji, než udává obecná prevalence heterozygotů FH v běžné

populaci. Nejdůležitější je tyto pacienty identifikovat. Zda se problematice FH bude věnovat sám nebo pro pacienta vyhledá nejbližší a nevhodnější centrum projektu MedPed, je na něm. Centra projektu MedPed se o pacienty s FH ráda postarají.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165

## Literatura

1. Freiburger T, Vaclová M, Tichý L et al. Familiární hypercholesterolemie v České Republice v roce 2016. *Vnitř Lek* 2016; 62(11): 924–928.
2. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(22): 2578–2589. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520.
3. Vrablík M, Češka R, Freiburger T et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2015; 4(1): 54–56.
4. Freiburger T, Bláha V, Soška V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů International Atherosclerosis Society k problematice definice, diagnostiky a léčby těžké formy familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2016; 5(2): 47–52.
5. Vrablík M, Freiburger T, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis

Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemií. *Hypertenze a KV prevence* 2015; 4(2): 44–48.

6. Sha L, Hui-Wen Z, Yuan-Lin G et al. Familial hypercholesterolemia in very young myocardial infarction. *Sci Rep* 2018; 8: 8861. doi: 10.1038/s41598-018-27248-w. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-27248-w>.
7. van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW et al. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J* 2006; 27(18): 2240–2246. doi: 10.1093/eurheartj/ehl113.
8. Projekt MedPed. Česká společnost pro aterosklerózu. Dostupné na: <http://www.athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky>.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3790. doi: 10.1093/eurheartj/eh273.

*Doručeno do redakce: 25. 4. 2019*

*Přijato po recenzi: 30. 4. 2019*

**MUDr. Martina Vaclová, Ph.D.**

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

[vaclova.martina@seznam.cz](mailto:vaclova.martina@seznam.cz)

[www.csgh.info](http://www.csgh.info)