

# Hipercholesterolemia rodzinna

## postępowanie

### w Podstawowej Opiece Zdrowotnej

## Familial hypercholesterolaemia management in primary healthcare

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa

Poradnia Lekarza Rodzinnego „COR VITA” w Krakowie

**Słowa kluczowe:** hipercholesterolemia rodzinna, podstawowa opieka zdrowotna, statyny, ezetimib.

**Keywords:** familial hypercholesterolaemia, primary health care, statins, ezetimibe.

**Abstract:** Plasma lipid levels are very much determined by genetic factors. There is a group of diseases in which lipid disorders are particularly severe. They are family dyslipidemias, among them familial hypercholesterolaemia occurs often and is strongly associated with the development of cardiovascular diseases. The diagnosis of familial hypercholesterolemia is usually based on an analysis of the patient's clinical picture. The most commonly used criteria are The Dutch Lipid which include family and clinical history, physical examination, LDL cholesterol (without treatment), and genetic testing. Patients with familial hypercholesterolemia are automatically treated as people with high or very high cardiovascular risk and should therefore be intensively treated with statins, often in combination with ezetimibe. Sometimes it is necessary to include new drugs - PCSK-9 inhibitors or doing LDL apheresis in specialized centers.

### Wprowadzenie

Poziom lipidów w osoczu jest w bardzo dużym stopniu zdeterminowany przez czynniki genetyczne. Istnieje grupa schorzeń, w których zaburzenia lipidowe są szczególnie nasilone – dyslipidemie rodzinne. Spośród nich hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia – FH*) występuje stosunkowo często i jest silnie związana z występowaniem chorób sercowo-naczyniowych.

U większości pacjentów z dyslipidemiami wzorzec dziedziczenia nie wskazuje na istnienie zaburzenia jednego genu (mutację monogenową) powodującego nieprawidłowości lipidogramu. Dyslipidemie wynikają najczęściej z dziedziczenia wariantów wielu genów wpły-

wających na metabolizm lipoprotein, których kombinacja przy współistnieniu innych czynników ryzyka powoduje określone stężenia cholesterolu LDL (ang. *low density lipoprotein – LDL*), cholesterolu HDL (ang. *high density lipoprotein – HDL*) i trójglicerydów [1-3].

### Cholesterol LDL w organizmie człowieka

Hipercholesterolemia jest bardzo dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pokazały to liczne badania genetyczne, patologiczne oraz kliniczne (obserwacyjne i interwencyjne). Zachwiana równowaga procesów metabolicznych organizmu może prowadzić do gromadzenia nadmiaru cholesterolu LDL i powstawania blaszek

miażdżycowych w ścianach naczyń krwionośnych (LDL są stosunkowo niewielkie i łatwo przenikają przez ściany śródbłonna). Błaski miażdżycowe łatwo pękają, powstaje wtedy zakrzep zwężający lub całkowicie zamykający tętnicę i dochodzi do niedokrwienia danego narządu [2-4]. Hipercholesterolemię dzieli się na: **pierwotną – wielogenową** (najczęstsza postać, z udziałem czynnika środowiskowego, np. nieprawidłowego odżywiania);

**monogenową** (schorzenie rzadsze, występuje częściej w postaci heterozygotycznej lub homozygotycznej);

**hipercholesterolemię wtórną**, która może występować natomiast w niedoczynności tarczycy, zespole nerczycowym, przewlekłej niewydolności nerek, chorobach wątroby przebiegających z cholestazą, zespole Cushinga, jadłowstręcie psychicznym lub na skutek działania niektórych leków [2,3].

### **Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna** (heterozygous familial hypercholesterolemia – HeFH)

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. HeFH) jest monogenową dyslipidemią powodującą przedwczesne występowanie chorób sercowo-naczyniowych.

Dzieje się tak z powodu znacznego podwyższenia poziomu cholesterolu LDL w osoczu krwi. Wynika to z mutacji powodującej utratę funkcji w genie kodującym receptor dla LDL (LDL-R), apolipoproteiny B (ApoB) lub z utraty funkcji genu konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* – PCSK-9). Około 95% przypadków FH jest spowodowanych mutacjami w genach LDL-R.

Częstość występowania HeFH w populacji ogólnej szacuje się na 1/200-250 osób, co przekłada się na **całkowitą liczbę osób z HeFH między 14 a 34 milionów na całym świecie** [1,3]. Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej u osób z potwierdzoną lub praw-

dopodobną HeFH szacuje się na aż co najmniej 10-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.

U nieleczonych mężczyzn i kobiet z HeFH zwykle rozwija się przedwcześnie choroba wieńcowa, czyli przed ukończeniem odpowiednio 55 i 60 lat. Wczesne postawienie diagnozy i prawidłowe leczenie w bardzo znaczący sposób zmniejsza ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u opisywanych pacjentów. Tylko w przypadku niewielkiego odsetka osób z HeFH postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne jest prawidłowe [1].

### **Homozygotyczna hipercholesterolemia**

**rodzinna** (homozygous familial hypercholesterolemia – HoFH)

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. HoFH) jest rzadko występującą chorobą zagrażającą życiu. Obraz kliniczny obejmuje obecność żółtaków ścięgien, przedwczesne występowanie chorób sercowo-naczyniowych oraz wysokie stężenie cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol* – TC), czyli > 13 mmol/L (> 500 mg/dl). U większości pacjentów choroba wieńcowa i zwężenie aorty rozwija się już przed 20. rokiem życia (r.ż.), a umierają oni bardzo często przed 30. r.ż. HoFH występuje z częstością: 1/160 000-1/320 000 osób.

Wczesna identyfikacja dzieci z HoFH i niezwłoczne skierowanie do specjalistycznej kliniki mają kluczowe znaczenie dla dalszego rokowania. Leczenie pacjentów powinno być prowadzone w specjalistycznym ośrodku i obejmować intensywną farmakoterapię. Jeśli jest to możliwe, może być wykorzystana także afera lipoproteinowa (pozaustrojowe usuwanie LDL); to leczenie (stosowane co 1-2 tygodnie) obniża poziom LDL o 55-70% [1].

### **Diagnostyka hipercholesterolemii rodzinnej**

Rozpoznanie FH opiera się zwykle na analizie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych. Do przeprowadzenia diagnosty-

ki najczęściej stosowane są zwalidowane kryteria holenderskie (*The Dutch Lipid Clinic Network*), które przedstawiono w tab. 1. Obejmują one wywiad rodzinny i kliniczny, badanie fizykalne, ocenę stężenia cholesterolu LDL (bez wdrożonego leczenia) oraz ewentualne badania genetyczne. Jednak w większości badań genetycznych częstość wykrywanych mutacji u pacjentów z klinicznie pewną lub prawdopodobną HeFH wynosi 60–80%. Sugeruje się więc, że znaczna część pacjentów z HeFH ma albo postać choroby warunkowaną przez kilka genów (poligenową), albo posiada dotychczas nierozpoznane mutacje genów [1].

Kryteria identyfikacji osób, u których należy przeprowadzić kaskadowe badania genetyczne (w przypadku podejrzenia dziedziczenia FH), obejmują:

- TC  $\geq$  8 mmol/L ( $\geq$  310 mg/dl) bez leczenia u dorosłego lub dorosłego członka rodziny (lub  $>$  95百分yla TC dla wieku i płci dla danego kraju);
- przedwczesną chorobę niedokrwinną serca u pacjenta lub członka rodziny;
- żółtaki ścięgien u pacjenta lub członka rodziny;
- nagłą przedwczesną śmierć sercową u członka rodziny.

Badania przesiewowe członków rodziny osoby z FH pozwalają na skuteczną identyfikację nowych przypadków (tab. 1). Najlepiej je przeprowadzać w ośrodkach zajmujących się zaburzeniami lipidowymi [1].

### Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej

Leczenie obniżające poziom cholesterolu powinno rozpocząć się jak najszybciej po postawieniu diagnozy FH. Aby właściwie ocenić ryzyko, zalecane jest zastosowanie technik obrazowania wykrywających miażdżycę tętnic (np. USG tętnic szyjnych) oraz przeprowadzenie prób klinicznych wskazujących na niedokrwienie mięśnia sercowego (np. elektrokardiograficzna próba wysiłkowa). Angielskie pojęcie „skumulowanego obciążenia cholesterolem” (ang. *cumulative cholesterol burden*) ilustruje znaczenie wczesnego i adekwatnego leczenia hipolipemizującego u pacjentów z rozpoznaną FH, w tym u dzieci [1].

### Leczenie pacjentów z FH według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 r. obejmuje:

1. Zalecenie, aby pacjenci z FH i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub z innym znaczącym czynnikiem ryzyka sercowo-naczy-

## Cukierki pokrzywowe - Reutter

Dobroczynne właściwości pokrzywy  
znane są od wieków.

Składniki pokrzywy wspomagają przemianę materii, oczyszczają organizm ze złogów. Pokrzywa korzystnie wpływa na wygląd włosów i paznokci.

Produkt wyróżniony przez Fundację Rozwoju Kardiologii w Zabrze.

Cukierki pokrzywowe Reutter to oryginały, a nie kopie!

Reutter ponad 100 lat zaufania!



Dostępne w aptekach i zielarniach.

**Tabela 1.** Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej według *The Dutch Lipid Clinic Network*

Kryterium	Punkty
<b>I. Wywiad rodzinny</b>	
Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową (mężczyźni < 55. r.ż., kobiety < 60. r.ż.) lub krewni I stopnia ze stężeniem LDL-C > 95 percentyla	1
Krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowym lub dzieci i młodzież < 18. r.ż. ze stężeniem cholesterolu LDL-C > 95 percentyla	2
<b>II. Wywiad kliniczny</b>	
Przedwczesna choroba wieńcowa (mężczyźni < 55. r.ż., kobiety < 60. r.ż.)	2
Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1
<b>III. Badanie przedmiotowe<sup>a</sup></b>	
Żółtaki ścięgien	6
Rąbek rogówkowy < 45. r.ż.	4
<b>IV. Poziom cholesterolu LDL (bez włączonego leczenia)</b>	
> 8,5 mmol/l (≥ 325 mg/dl)	8
6,5-8,4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
5,0-6,4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
4,0-4,9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
<b>V. Badanie genetyczne</b>	
Mutacja genu LDL-R, ApoB lub PCSK-9	8
<b>Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej</b>	
Pewne > 8 pkt	
Prawdopodobne 6-8 pkt	
Możliwe 3-5 pkt	

**Legenda:** a- można wybrać jeden element, maksymalnie 6 pkt, jeśli oba obecne. LDL-C – cholesterol frakcji LDL, LDL-R – receptor dla LDL, ApoB – apolipoproteina B, r.ż. – rok życia. Opracowano na podstawie [1].

niowego byli traktowani jako osoby o bardzo wysokim ryzyku, a pacjenci bez miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub innych czynników ryzyka byli traktowani jako osoby wysokiego ryzyka.

**2.** U pacjentów z FH i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (u których, jak wspomniano powyżej, występuje bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe) zalecane jest leczenie hipolipemizujące, aby osiągnąć stężenie cholesterolu LDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i zmniejszenie o ≥ 50% w stosunku do wartości początkowej. Jeśli nie można osiągnąć tego celu za pomocą statyny, zaleca się połączenie lekowe.

**3.** W profilaktyce pierwotnej u osób z FH o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym należy rozważyć zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i zmniejszenie o ≥ 50% w stosunku do wartości początkowej.

**4.** Pacjenci z FH bez miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) powinni być leczeni tak, aby osiągnąć stężenie cholesterolu LDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) i zmniejszenie o ≥ 50% w stosunku do wartości początkowej.

**5.** Leczenie inhibitorem PCSK-9 jest zalecane u pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jeśli cel leczenia nie

został osiągnięty za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetyminy. Takie leczenie jest zalecane także u pacjentów nietolerujących statyn. Również polskie wytyczne diabetologiczne z 2019 r. podkreślają rolę inhibitorów PCSK-9 w terapii pacjentów z rodzinnymi dyslipidemiami.

**6.** U dzieci z podejrzeniem FH badanie w kierunku tej choroby zalecane jest od 5. r.ż. lub wcześniej w przypadku podejrzenia HoFH. Dzieci z FH należy edukować, aby stosowały odpowiednią dietę i leczyć statyną już od 8.-10. r.ż. Cel leczenia powinien wynosić dla cholesterolu LDL: < 3,5 mmol/l (< 135 mg/dl) u osób > 10. r.ż. [1, 5].

### Działania niepożądane statyn

Należy pamiętać, że sporadycznie w trakcie terapii statynami może dojść do wystąpienia podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych w osoczu, w tym aminotransferazy alaninowej (ALT). W większości przypadków jest to stan odwracalny. Ponadto u 5-10% pacjentów leczonych tymi lekami występują bóle mięśniowe. Rabdomioliza ze znacznym podniesieniem kinazy kreatynowej (ang. *creatine kinase* – CK) występuje jednak bardzo rzadko.

U pacjentów, u których planowane jest farmakologiczne leczenie hipolipemizujące, zaleca się więc wykonanie badań krwi: ALT i CK w celu zidentyfikowania osób, u których takie leczenie jest przeciwwskazane [1-3].

### Polskie ośrodki leczące pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną

Aktualnie w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym realizowany jest projekt Narodowego Programu Zdrowia na lata 2017-2020: Diagnostyka kliniczna i genetyczna pacjentów z wysokim ryzykiem hipercholesterolemii rodzinnej wraz z diagnostyką kaskadową ich krewnych (NPZ.XI\_7\_2017), gdzie pacjenci lub ich krewni mogą zgłosić się w celu diagnostyki osoby z FH [6].

Wybrane **poradnie dla dorosłych chorych** na FH w Polsce:

**Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej**, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Aleja Zwycięstwa 30, 80-219 Gdańsk, tel. 510 636 0, e-mail: hipercholesterolemia@uck.gda.pl [7];

**Poradnia Chorób Metabolicznych**, Instytut Żywności i Żywienia im. prof. dra med. Aleksandra Szczygły, ul. Powińska 61/63, 02-903 Warszawa, tel. 22 55 09 692 [8];

**Poradnia Chorób Metabolicznych**, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, tel. 12 400 34 38, e-mail: rejestracja.metaboliczna@su.krakow.pl [9].

Wybrane **poradnie dla dzieci chorych** na FH w Polsce:

**Poradnia Chorób Metabolicznych**, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, tel. 22 815 70 63, e-mail: poradnia.metabolizm@ipczd.pl [10];

**Poradnia Chorób Metabolicznych**, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17 a, 01-211 Warszawa, tel. 22 32 77 121 [11].

### Podsumowanie

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej zaczyna się zazwyczaj od analizy obrazu klinicznego pacjenta oraz oceny lipidogramu (ze szczególnym naciskiem na stężenie cholesterolu LDL). Najczęściej stosowane kryteria holenderskie są proste w użyciu i pozwalają z dużym prawdopodobieństwem zidentyfikować pacjentów z omawianym schorzeniem. Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną są osobami wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego powinni być intensywnie leczeni statyną, często w połączeniu z ezetyminą. W przypadku niedostatecznej skuteczności tych preparatów lub nietolerancji wskazane są nowoczesne inhibitory PCSK-9\*. Pacjenci z rozpoznaną FH powinni być z pewnością kierowani do poradni kardiologicz-

nych, mogą także wymagać terapii w specjalistycznych centrach leczenia hipercholesterolemii rodzinnej.

#### \*Addendum **Inhibitory PCSK-9**

*PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) to białko, które pełni bardzo ważną rolę w metabolizmie cholesterolu LDL. Powstaje ono głównie w hepatocytach, ale także w nerwach, jelitach i mózgu. Wytworzone cząsteczki PCSK-9 powodują zmniejszenie liczby receptorów dla LDL wewnątrz komórek wątroby, a także są wydzielane do krwi, aby tam związać się z krążącymi receptorami dla LDL. W efekcie dochodzi do degradacji LDL-R w lizosomach hepatocytów, spada ich liczba. Przedstawicielami tej nowej grupy leków są: ewolokumab (rej. w Polsce: Repatha firmy Amgen; wstrzy-*

*kiwacz półautomatyczny 140 mg/ml) i alirokumab (Praluent, Sanofi Aventis; wstrzykiwacz 150 mg/ml; oba leki: Rpz). Leki te nie zostały omówione w artykule ze względu na ograniczoną dostępność.*

© P

#### Pismienictwo:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;01:111-188.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska*. 2016; 9: 821-936.
3. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak W. Hipercholesterolemia. *Interna Szczeklika*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.11.2.4.1>.
4. Cybulska B, Szostak-Węgierek D. Miazdżyca. *Interna Szczeklika*. <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/informacje/definicje/54556,miazdzycja>.
5. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet*. 2019; 1: 1-95.

Całość piśmiennictwa na: [lekwpolsce.pl](http://lekwpolsce.pl)

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa  
janwpeksa@gmail.com  
Nadesłano: 29-01-2020



## Nie ulegajmy panice

Nie będę omawiał szczegółów dotyczących koronawirusa, ponieważ jesteście Państwo przesyleni wiadomościami prawdziwymi i w dużym stopniu nieprawdziwymi, wznęcającymi sterowaną panikę, wywoływaną przez media, preparowanymi z niezajomością tematu. Utrudnia to szalenie pracę fachowcom zajmującym się merytorycznie problemem, starającym się wyjaśnić rzetelnie aktualną sytuację. Niestety, jak zwykle w takich okolicznościach nie mogą się przebić przez głos dyletantów, hochsztaplerów i cynicznych naciągaczy. Na początek aktualne apele: **Minister Zdrowia prof. Łukasz Szumowski** pytany o rozprzestrzeniającego się w kolejnych krajach koronawirusa stwierdził w RMF FM: **Eksperti mówią: 80% zachorowań przebiega w sposób łagodny lub bezobjawowy**. Podobnie jak w grypie, chorują poważnie osoby starsze, chore, osoby, które mają inne choroby – onkologiczne, dializy, powyżej 80. roku życia. Kolejna informacja z 03.03: Otrzymałem zapewnienie od stowarzyszeń firm farmaceutycznych, że w związku z koronawirusem na dziś **nie są przewidywane zakłócenia w dostawach leków i substancji aktywnych do ich produkcji** – przekazał we wtorek prezes URPL dr Grzegorz Cessak. Wreszcie mój skromny wkład w walce z irracjonalnymi postawami dużej części społeczeństwa: Nie ulegajmy panice „maskowej”, która ma być niezawodną ochroną przeciwko zakażeniu koronawirusem. Maseczki są po prostu nieskuteczne! Natomiast powinny być używane przez osoby chore na jakiegokolwiek schorzenie zakaźne dróg oddechowych, aby zmniejszyć ryzyko zarażenia zdrowych.

Wracając do paniki koronawirusowej, przypomniał mi się aforyzm, który moim zdaniem staje się coraz bardziej aktualny, mimo że liczy sobie blisko 400 lat: *Mało ludzi myśli, ale każdy chce mieć swoje zdanie* (Jerzy Berkeley, filozof angielski). Ta myśl szerzy się po świecie jak pożar po stepie, prawda?

red. naczelny dr Wojciech Łuszczyna