

Pacjent z hipercholesterolemią rodzinną w codziennej praktyce klinicznej – opis przypadku

Patient with familial hypercholesterolaemia in everyday clinical practice – a case report

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów

Streszczenie

Zaburzenia gospodarki lipidowej odgrywają istotną rolę w nasilonej progresji miażdżycy i występowaniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Istnieją rozmaite populacje pacjentów, u których stężenie cholesterolu całkowitego osiąga znacznie wyższe wartości niż w populacji ogólnej. Jedną z najlepiej poznanych są chorzy z hipercholesterolemią rodzinną. Jest to grupa zaburzeń genetycznych dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący lub kodominujący, charakteryzująca się niekorzystnymi wartościami lipidogramu w surowicy krwi. Z danych epidemiologicznych wynika, że schorzenie to może dotyczyć nawet 0,2% populacji ogólnej (co stanowi ok. 10 mln osób na świecie, przy czym 80-160 tys. w populacji polskiej). Artykuł przedstawia przypadek kliniczny 38-letniego mężczyzny z hipercholesterolemią rodzinną, omawiając standardy diagnostyczne i terapeutyczne wg aktualnych wytycznych. *Geriatrics 2021; 15: 102-108. doi: 10.53139/G.20211514*

Słowa kluczowe: hipercholesterolemia rodzinna, statyna, ezetimib, inhibitor PCSK9, wytyczne

Abstract

Lipid metabolism disorders play an important role in the increased progression of atherosclerosis and the occurrence of cardiovascular diseases. There are different patient populations, whose total cholesterol levels are significantly higher than in the general population. One of the best known are patients with familial hypercholesterolaemia. It is a group of genetic disorders inherited in an autosomal dominant or codominant manner, characterized by unfavorable values of the serum lipid profile. Epidemiological data show that this disease may affect up to 0.2% of the general population (approx. 10 million people in the world, 80-160 thousand in the Polish population). The article presents a clinical case of a 38-year-old man with familial hypercholesterolaemia, discussing the diagnostic and therapeutic standards according to the current guidelines. *Geriatrics 2021; 15: 102-108. doi: 10.53139/G.20211514*

Keywords: familial hypercholesterolaemia, statin, ezetimibe, PCSK9 inhibitor, guidelines

Opis przypadku

38-letni mężczyzna został przyjęty do kliniki z powodu utrzymujących się od dłuższego czasu bardzo wysokich stężeń cholesterolu, pomimo stosowanego leczenia hipolipemizującego (aktualnie rosuvastatyna 40 mg/dobę oraz ezetimib 10 mg/dobę). Chory nie uprawiał żadnego sportu, starał się „zdrowo” odżywiać. Nie palił papierosów, alkohol spożywał okazjonalnie. Matka pacjenta była leczona z powodu hipercholesterolemii, przewlekłego zespołu wieńcowego i nadciśnienia tętniczego (w wieku 48 lat przeżyła zawał serca). Ojciec był leczony z powodu nadciśnienia

tętniczego i cukrzycy typu 2 (w wieku 51 lat przeżył udar niedokrwienny mózgu). Siostra pacjenta pozostawała w dobrym zdrowiu.

Badanie przedmiotowe

Pacjent przytomny, w pełnym kontakcie słowno-logicznym. Rytm serca miarowy, 80/min. Tętno czyste, głośnie, o prawidłowej akcentuacji. Osluchowo nad polami płucnymi bez zmian. Brzuch miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka zachowana. Obrzęki kończyn dolnych nieobecne. Ciśnienie tętnicze 120/75 mmHg – symetryczne

na obu kończynach górnych. Obwód talii 104 cm, BMI = 29,3 kg/m². Badanie skóry wykazało wyprzeniotwione kępki żółte w zakresie stóp i dłoni, guzowate kępki żółte na łokciach, kępki żółte w ścięgnach Achillesa oraz obustronnie w zakresie oczu.

EKG

Normogram. Rytm zatokowy, miarowy 70/min. Niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa. Bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego w zapisie.

Badanie echokardiograficzne

Prawidłowe wymiary jam serca. Przegroda międzykomorowa 9 mm, ściana tylna 10 mm. Niedomykalność zastawki mitralnej I stopnia. Kurczliwość prawidłowa. Frakcja wyrzutowa lewej komory EF = 60%. Osierdzie bez zmian.

Ultrasonografia dopplerowska tętnic szyjnych

Tętnica szyjna wspólna prawa w miejscu podziału 8,9 mm, lewa 9,6 mm, obie z prawidłowym przepływem w kierunku fizjologicznym o Vmax około 95 cm/s. Prawa i lewa tętnica szyjna wspólna bez zmian miażdżycowych. Tętnica kręgową prawa 3,6 mm szerokości, z przepływem w kierunku fizjologicznym o Vmax około 55 cm/s. Tętnica kręgową lewa 3,7 mm szerokości, prawidłowa z przepływem o Vmax około 60 cm/s. Przy odchyleniu głowy do tyłu nie stwierdza się objawów uciskowych.

Ze względu na duże prawdopodobieństwo występowania hipercholesterolemii rodzinnej, zebrano wywiad i wykonano przesiewowe badania u pozostałych członków najbliższej rodziny.

Badania laboratoryjne

Oznaczenie (jednostka)	Wynik	Norma
Krew		
Hemoglobina (g/dl)	14,4	12-16
Hematokryt (%)	37,6	37-47
Sód (mmol/l)	143	135-145
Potas (mmol/l)	4,5	3,5-5,5
Glukoza (mg/dl)	81	70-99
Kreatynina (mg/dl)	0,74	0,6-1,2
GFR wg MDRD (ml/min/1,73 m ²)	131	≥ 90
hsCRP (mg/l)	2,15	< 1,0 - małe ryzyko sercowo-naczyniowe 1,0-3,0 - umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe > 3,0 - duże ryzyko sercowo-naczyniowe
Cholesterol całkowity (mg/dl)	310	< 190
Cholesterol LDL (mg/dl)	235	< 115 – niskie ryzyko < 100 – umiarkowane ryzyko < 70 oraz ≥ 50% redukcja – wysokie ryzyko < 55 oraz ≥ 50% redukcja – bardzo wysokie ryzyko
Cholesterol HDL (mg/dl)	43	> 40 u mężczyzn > 45 u kobiet
Triglicerydy (mg/dl)	162	< 150
Cholesterol nie-HDL (mg/dl)	267	< 130 – umiarkowane ryzyko < 100 – wysokie ryzyko < 85 – bardzo wysokie ryzyko
ALT (U/l)	16	< 40
CK (U/l)	65	24-195 u mężczyzn 24-170 u kobiet
Mocz		
Badanie ogólne	prawidłowy	

Profil lipidowy najbliższej rodziny pacjenta

Oznaczenie (jednostka)	Matka (przed leczeniem hipolipemizującym)	Ojciec (przed leczeniem hipolipemizującym)	Siostra
Cholesterol całkowity (mg/dl)	276	232	207
Cholesterol LDL (mg/dl)	195	163	125
Cholesterol HDL (mg/dl)	51	34	62
Triglicerydy (mg/dl)	148	174	98

Biorąc pod uwagę wywiad kliniczny, rodzinny, badanie przedmiotowe i badania laboratoryjne, na podstawie kryteriów *Dutch Lipid Network* rozpoznano pewną heterozygotyczną postać hipercholesterolemii rodzinnej – przedwczesna choroba wieńcowa lub naczyniowa u krewnych I stopnia (1 pkt) + krewny I stopnia ze stężeniem LDL-C > 190 mg/dl (1 pkt) + żółtaki ścięgien (6 pkt) + stężenie LDL-C (190-249 mg/dl) (3 pkt) = 11 pkt. Pacjentowi zalecono aktywność fizyczną (co najmniej 30 minut wysiłku fizycznego minimum 5 dni w tygodniu – szybki chód, bieganie lub jazda rowerem), redukcję masy ciała do BMI <25 kg/m², dietę obniżającą stężenie cholesterolu oraz włączono terapię inhibitorem PCSK9 – alirokumabem (Praluent®) w dawce 150 mg s.c. co 2 tygodnie. Kontrolną wizytę w poradni celem weryfikacji efektów leczenia zaplanowano za 4 tygodnie.

Wybór schematu terapii farmakologicznej

- Rosuwastatyna 40 mg 1 x dziennie rano
- Ezetimib 10 mg 1 x dziennie rano
- Alirokumab 150 mg s.c. co 2 tygodnie

Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Podczas wizyty kontrolnej stwierdzono bardzo dobry efekt hipolipemizujący zastosowanego leczenia. W związku z powyższym zalecono kontynuację dotychczasowej terapii. Poniżej przedstawiono wyniki lipidogramu po 4 tygodniach oraz 3 miesiącach potrójnej terapii hipolipemizującej.

Komentarz

Hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolaemia*) jest najczęstszą chorobą monogenetyczną i jedną z lepiej poznanych chorób uwarunkowanych genetycznie, powodującą przyspieszony rozwój miażdżycy i wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Postać heterozygotyczna FH (HeFH, *heterozygous familial hypercholesterolaemia*) w krajach europejskich dotyczy średnio 1 osoby na 500. Szacuje się, że w Polsce obciążonych HeFH może być ponad 80 tys. osób. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn przed 50. rż. i u 30% kobiet przed 60. rż. [1].

Dzięki wczesnej identyfikacji osób z HeFH i efektywnej farmakoterapii można zmniejszyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych i zredukować przedwczesną śmiertelność. Niestety w Polsce zdecydowana większość pacjentów z HeFH nie jest świadoma choroby. Osoby dotknięte HeFH zwykle charakteryzują się stężeniami LDL-C 2-krotnie większymi niż u ich zdrowego rodzeństwa. Dzieje się tak, ponieważ zmniejsza się odsetek LDL krążącego w krwiobiegu, który może zostać zktabolizowany. Najczęściej powodem jest mutacja LDLR. W rzadszych przypadkach HeFH może wynikać z mutacji genu apolipoproteiny B lub genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9) [2].

Klinicznie HeFH można rozpoznać przy szczególnie dużych stężeniach LDL-C w zakresie 200-400 mg/dl (5-10 mmol/l) u dorosłych. Czasami występuje podwyższone stężenie TG wtórnie np. do cukrzycy, otyłości

Profil lipidowy przed włączeniem inhibitora PCSK9, po 4 tygodniach i po 3 miesiącach terapii

Oznaczenie (jednostka)	Przed włączeniem inhibitora PCSK9	Po 4 tygodniach potrójnej terapii hipolipemizującej	Po 3 miesiącach potrójnej terapii hipolipemizującej
Cholesterol całkowity (mg/dl)	310	193	129
Cholesterol LDL (mg/dl)	235	125	62
Cholesterol HDL (mg/dl)	43	42	44
Triglicerydy (mg/dl)	162	132	115
Cholesterol nie-HDL (mg/dl)	267	151	85

czy nadmiernego spożywania alkoholu. Rozpoznanie FH ustala się na podstawie kryteriów *Dutch Lipid Network* przyjętych w Genewie w 1998 r. przez WHO i *Simon Broome Register* (tabela I), które pozwalają na kliniczne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej jako: pewne, prawdopodobne lub możliwe. Kryteria te zostały również zatwierdzone przez ESC i EAS. Należy zwrócić uwagę, że można ustalić kliniczne rozpoznanie FH bez badania genetycznego. Jeśli tylko pozwalają na to środki finansowe, wskazane jest potwierdzenie diagnozy FH metodami genetycznymi, zwłaszcza w przypadkach wątpliwych [3].

Kryteria kliniczne FH obejmują wysokie stężenie LDL-C w osoczu, obecność rąbka rogówkowego i żółtaków ścięgien, przedwczesną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku hipercholesterolemii i przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej. Obecność żółtaków ścięgien prostowników dłoni i ścięgien Achillesa jest patognomoniczna dla rozpoznania FH. Za dolną granicę wieku dla przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej uważa się 55 rż. u mężczyzn i 60 rż. u kobiet. Często zwraca się uwagę na możliwość rodzinnego

występowania HeFH, ze względu na obecność zdarzeń wieńcowych u członków rodziny w młodym wieku.

Po rozpoznaniu klinicznym FH na podstawie skali punktowej (≥ 5 pkt), nie czekając na molekularne potwierdzenie, należy rozpocząć intensywne leczenie. Docelowe stężenie LDL-C u pacjentów z FH bez innych czynników ryzyka powinno wynosić < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) i jednocześnie cechować się co najmniej 50-procentową redukcją względem wartości wyjściowych. U osób z FH z chorobą sercowo-naczyniową lub dodatkowym czynnikiem ryzyka celem leczenia jest uzyskanie stężenia LDL-C < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) oraz co najmniej 50% redukcja LDL-C względem wartości wyjściowych (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A) [3].

Lekami z wyboru w FH są statyny (atorwastatyna i rosuvastatyna) w maksymalnie tolerowanej dawce. Istnieje duża osobnicza zmienność w odpowiedzi na leczenie statynami (redukcja stężenia w zakresie 10-70%), która wiąże się m.in. z typem mutacji receptora LDL. Mimo, że statyny nadal pozostają podstawowymi lekami hipolipemizującymi, wielu pacjentów z FH nie uzyskuje docelowych stężeń LDL-C podczas

Tabela I. Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej - skala punktowa (adaptacja skali *The Dutch Lipid Clinic Network-WHO* i *Simon Broome Register*) [3]

Table I. Criteria for the diagnosis of familial hypercholesterolaemia - point scale (adapted from *The Dutch Lipid Clinic Network-WHO* and *Simon Broome Register*) [3]

Wywiad kliniczny	
1. Przedwczesna choroba wieńcowa (mężczyźni < 55 rż., kobiety < 60 rż.)	2 pkt
2. Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych (mężczyźni < 55 rż., kobiety < 60 rż.)	1 pkt
Wywiad rodzinny	
1. Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1 pkt
2. Krewni I stopnia ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl	1 pkt
3. Krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkiem rogówkowym	2 pkt
4. Dzieci i młodzież < 18 rż. ze stężeniem cholesterolu LDL > 155 mg/dl	2 pkt
Badanie przedmiotowe	
1. Żółtaki ścięgien	6 pkt
2. Rąbek starczy rogówki < 45 rż.	4 pkt
Badania laboratoryjne	
1. Cholesterol LDL $> 8,5$ mmol/l (> 325 mg/dl)	8 pkt
2. Cholesterol LDL $6,5-8,4$ mmol/l (251-325 mg/dl)	5 pkt
3. Cholesterol LDL $5,0-6,4$ mmol/l (191-250 mg/dl)	3 pkt
4. Cholesterol LDL $4,0-4,9$ mmol/l (155-190 mg/dl)	1 pkt
Badanie genetyczne	
1. Mutacja genów receptora dla LDL, apoB lub PCSK9	8 pkt
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej	
Pewne	> 8 pkt
Prawdopodobne	6-8 pkt
Możliwe	3-5 pkt
Nie potwierdzone	< 3 pkt

monoterapii. W takich przypadkach powinno się dążyć do osiągnięcia maksymalnej redukcji stężenia LDL-C przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach: statyna z inhibitorem wchłaniania cholesterolu (ezetimib) lub dodatkowo z inhibitorem PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) [3].

W związku z dobrze udokumentowaną dużą skutecznością hipolipemizującą ewolokumabu i alirokumabu amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejska Agencja Leków (EMA) wydały w roku 2015 decyzję o dopuszczeniu obu leków do leczenia pierwotnej hipercholesterolemii (łącznie z FH) i dyslipidemii mieszanej, a w przypadku ewolokumabu także do stosowania w homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii (HoFH), na podstawie wyników badania TESLA. Po publikacji wyników FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES zarówno w Stanach Zjednoczonych (2017, 2018), jak i w Europie (2018, 2019) rozszerzono wskazanie rejestracyjne dla obu inhibitorów PCSK9 na rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym. Leki te można stosować w połączeniu ze statyną i z innym lekiem hipolipemizującym lub bez niego u chorych, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny. Można je także stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem hipolipemizującym u chorych, którzy nie tolerują statyn lub u których statyny są przeciwwskazane [4-7].

W 2017 roku eksperci European Society of Cardiology (ESC) i European Atherosclerosis Society (EAS) opublikowali wytyczne na temat stosowania inhibitorów PCSK9 w FH i u chorych na chorobę sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego [8]. W wytycznych zaproponowano zasady dotyczące stosowania inhibitorów PCSK9 w obu grupach chorych. Wartość progowa stężenia LDL-C dla zastosowania inhibitorów PCSK9 – zarówno u chorych z FH bez klinicznie zdiagnozowanej choroby sercowo-naczyniowej pochodzenia miażdżycowego, jak i u chorych na chorobę sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym, leczonych statyną w maksymalnie tolerowanej dawce z ezetimibem – zależy od występowania dodatkowych czynników ryzyka, które należy ocenić przed rozważeniem tej terapii. Zasady te przedstawiono w tabeli II [8]. Jeśli u chorego z FH występują dodatkowe czynniki ryzyka, to zastosowanie inhibitora PCSK9 należy rozważyć, gdy stężenie LDL-C przekracza 140 mg/dl (3,6 mmol/l), a jeśli one nie występują, to przy stężeniu LDL-C >180 mg/dl (>4,5 mmol/l). Przyjęcie

tych wartości progowych dla dodania inhibitorów PCSK9 do dotychczasowej terapii stwarza u części pacjentów możliwość osiągnięcia docelowych stężeń LDL-C. W przypadku chorych z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy z dodatkowymi czynnikami ryzyka należy rozważyć zastosowanie inhibitora PCSK9, jeśli stężenie LDL-C jest >100 mg/dl (>2,6 mmol/l) przy stosowaniu statyny z ezetimibem, co oznacza możliwość osiągnięcia u części chorych stężenia tego lipidu na poziomie 50 mg/dl (1,3 mmol/l). Jeśli pacjent z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy nie jest obciążony dodatkowymi czynnikami ryzyka, wartością progową dla dodatkowego zastosowania inhibitora PCSK9 jest stężenie LDL-C >140 mg/dl (>3,6 mmol/l) [8].

W chwili obecnej możliwa jest w Polsce terapia inhibitorem PCSK9 w ramach programu lekowego. Podstawowym kryterium kwalifikacji do leczenia inhibitorami PCSK9 w programie lekowym jest pewne rozpoznanie HeFH, tj. >8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*. Pacjent musi mieć skończone 18 lat i spełniać warunki kwalifikujące do leczenia aferезą, tj. LDL-C >160 mg/dl (> 4,1 mmol/l) pomimo stosowania właściwej diety i intensywnej terapii statyną, początkowo w monoterapii (atorwastatyna 80 mg/dobę lub rosuwastatyna 40 mg/dobę), następnie atorwastatyną 40-80 mg/dobę lub rosuwastatyną 20-40 mg/dobę w skojarzeniu z ezetimibem. Takie leczenie należy prowadzić łącznie przez 6 miesięcy, w tym przez miesiąc stosować statynę z ezetimibem. Do zastosowania inhibitora PCSK9 można także zakwalifikować pacjenta intensywnie leczonego statyną w maksymalnie tolerowanej (a nie maksymalnej możliwej) dawce w skojarzeniu z ezetimibem, jeśli spełnia pozostałe kryteria kwalifikujące do udziału w programie.

Do programu można również kwalifikować pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego (do 12 miesięcy od jego wystąpienia), którzy mają stężenie LDL-C >100 mg/dl (>2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z ezetimibem. Wymagane jest, aby całkowity okres leczenia trwał co najmniej 3 miesiące, w tym co najmniej 1 miesiąc leczenia skojarzonego (statyna w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetimib). Pacjent musi jednak spełniać jeszcze co najmniej jedno dodatkowe kryterium: przeżyty zawał serca w wywiadzie i wielonaczyniowa choroba

Tabela II. Stanowisko ekspertów ESC i EAS (2017) – wartości progowe stężenia LDL-C kwalifikujące chorego do rozważenia dodatkowej terapii inhibitorem PCSK9 jeśli nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C mimo terapii statyną (w maksymalnej tolerowanej dawce) z ezetimibem [8]

Table II. Opinion of ESC and EAS experts (2017) - threshold values of LDL-C concentration qualifying the patient to consider additional therapy with a PCSK9 inhibitor if the target LDL-C concentration has not been achieved despite statin therapy (in the maximum tolerated dose) with ezetimibe [8]

Populacja	Stężenie LDL-C
Choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym bez dodatkowych czynników ryzyka ^a	> 140 mg/dl (3,6 mmol/l) ^b
Choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym + dodatkowe czynniki ryzyka ^a	> 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
FH bez dodatkowych czynników ryzyka ^c	> 180 mg/dl (4,5 mmol/l)
FH bez dodatkowych czynników ryzyka ^c	> 140 mg/dl (3,6 mmol/l)

^aFH; cukrzyca z uszkodzeniem narządowym (np. białkomoczem) lub z poważnym czynnikiem ryzyka, takim jak znaczne nadciśnienie tętnicze ($\geq 160/100$ mmHg); ciężka lub rozległa choroba sercowo-naczyniowa (np. ciężka lub wielonaczyniowa choroba wieńcowa – zwężenie pnia lub odcinka proksymalnego gałęzi międzyskorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej, choroba trójnaczyniowa); szybka progresja choroby sercowo-naczyniowej (tj. powtarzające się ostre zespoły wieńcowe, nieplanowana rewaskularyzacja wieńcowa, udar niedokrwienny mózgu w ciągu 5 lat od pierwszego epizodu choroby sercowo-naczyniowej)

^bw 2 następujących po sobie oznaczeniach

^ccukrzyca z uszkodzeniem narządowym (np. białkomoczem) lub z poważnym czynnikiem ryzyka, takim jak znaczne nadciśnienie tętnicze ($\geq 160/100$ mmHg); stężenie lipoproteiny(a) > 50 mg/dl; poważne czynniki ryzyka (palenie tytoniu, znaczne nadciśnienie tętnicze); wiek > 40 lat i bez leczenia; przedwczesna (< 55. rż. u mężczyzn i < 60. rż. u kobiet) choroba sercowo-naczyniowa u krewnych 1. stopnia; wskaźniki obrazowe (istotne blaszki miażdżycowe w USG tętnic szyjnych lub angio-TK tętnic wieńcowych, wskaźnik uwapnienia > 400, potwierdzenie miażdżycy tętnic obwodowych w MR)

wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowa, rozumiana jako choroba tętnic obwodowych (chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię < 0,85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych) lub choroba tętnic mózgowych (przebyty udar mózgu niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny).

Przy kwalifikacji pacjenta do leczenia oznacza się lipidogram i parametry laboratoryjne będące wyznacznikami bezpieczeństwa terapii – aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i kinazy kreatynowej (CK) oraz stężenie kreatyniny w surowicy. Kontrolne oznaczenie wszystkich tych parametrów wykonuje się po 3 miesiącach od początku terapii inhibitorem PCSK9, a następnie co 12 miesięcy. Warto jednak wykonać pierwsze oznaczenie stężenia LDL-C już po 4 tygodniach (tak jak chociażby w badaniu ODYSSEY OUTCOMES), ponieważ w tym czasie spadek stężenia

LDL-C jest największy. Udział chorego w programie należy zakończyć w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej po podaniu leku lub stwierdzenia nieskuteczności leczenia po 3 miesiącach terapii (tj. redukcja stężenia LDL-C o mniej niż 30% wartości wyjściowej).

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej; Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów
Plac Hallera 1, 90-647 Łódź
☎ (+48 42) 639 30 80
✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M i wsp. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiologia Polska* 2013;71(1):107-11.
2. Nordestgaard BG, Chapman HJ, Humphries SE i wsp. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
4. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ i wsp. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;385:P341-50.
5. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G i wsp. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
6. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ i wsp. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl higher. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:473-83.
7. Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V i wsp. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40-51.
8. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK i wsp. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for protein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2017;38:2245-55.