

# Optymalna terapia hipolipemizująca u 25-letniego pacjenta z hipercholesterolemią rodzinną po przebyciu zawału serca

## Optimal lipid-lowering therapy in 25-years old patient with familial hypercholesterolemia after acute myocardial infarction

Piotr Desperak<sup>1</sup>, Paweł Gąsior<sup>1</sup>, Karolina Gierlaszyńska<sup>2</sup>, Jacek Sikora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Kolo Naukowe przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

<sup>2</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

### STRESZCZENIE

Zaburzenia gospodarki lipidowej są jednym z ważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia choroby wieńcowej. Szczególną populację ze znacznie podwyższonymi wartościami cholesterolu stanowią pacjenci ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną (FH). Prezentowany przypadek 25-letniego pacjenta z ostrym zespołem wieńcowym to przykład manifestacji FH. Chory został przyjęty do kliniki po przebyciu w Turcji zawale serca z uniesieniem odcinka ST ściany dolnej w celu dalszej diagnostyki i kontynuacji leczenia. W wykonanym lipidogramie stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein o małej gęstości. W wykonanej koronarografii uwidoczniono obraz wielonaczyniowej choroby wieńcowej. Po konsultacjach kardiologicznych chorego zakwalifikowano do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego i w trybie pilnym, bez użycia krążenia pozaustrojowego, wszczepiono pomosty tętnicze do tętnicy przedniej zstępującej i tętnicy brzojowej pierwszej. Biorąc pod uwagę wywiad FH i fakt prowadzenia leczenia hipolipemizującego jeszcze przed incydem ostrego zespołu wieńcowego wydaje się niezwykle istotne zaproponowanie choremu terapii zmierzającej do osiągnięcia zaleca-

nego celu terapeutycznego wynikającego z istniejącego wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (5), 276–283*

**Słowa kluczowe:** STEMI, hipercholesterolemia rodzinna, CABG

### ABSTRACT

Lipid disorders are one of the major risk factors of coronary artery disease. A special population with significantly elevated lipid values are patients with familial hypercholesterolaemia (FH). Presented 25-years old patient with acute coronary syndrome is a classical example of the clinical manifestation of FH. Patient was admitted to our clinic with a history of myocardial infarction with ST elevation during his visit in Turkey. Among the laboratory parameters we observed elevated values of total cholesterol and low-density lipoprotein. Coronary angiography showed multivessel coronary artery disease. During cardiosurgical consultation patient was qualified to urgent off-pump coronary artery bypass operation. Arterial bypasses were implanted to left anterior descending and obtuse marginal of left coronary artery. According to history of FH and the fact that lipid-lowering therapy has been implemented before the event of acute coronary syndrome, it seems to be very important to offer our patient therapy aimed to the recommended therapeutic target.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (5), 276–283*

**Key words:** STEMI, familial hypercholesterolemia, CABG

Adres do korespondencji:

Piotr Desperak  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze  
tel.: 32 273 23 16  
e-mail: piotr.desperak@op.pl

## WPROWADZENIE

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 (TC, *total cholesterol*) osiąga znacznie wyższe wartości niż w populacji ogólnej. Jedną z najlepiej poznanych są chorzy z hipercholesterolemią rodzinną (FH, *familial hypercholesterolemia*). Jest to grupa zaburzeń genetycznych dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący lub kodominujący, charakteryzująca się niekorzystnymi wartościami lipidogramu w surowicy krwi [1, 2]. 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). Etiopatogeneza FH jest najczęściej związana z mutacją w obrębie genu dla receptora lipoprotein o niskiej gęstości (LDLR, *low-density lipoprotein receptor*), którego fizjologiczną funkcją jest wiązanie LDL docierających do wątroby. Skutkuje to zmniejszeniem (postać heterozygotyczna 1:500) lub całkowitym brakiem (postać homozygotyczna 1:1 000 000) LDLR na hepatocytach oraz zwiększeniem stężenia LDL we krwi.

Większość mutacji powoduje zwiększenie stężenia LDL sięgającego 200–500 mg/dl (5,2–13,0 mmol/l) w postaci heterozygotycznej oraz 600–1000 mg/dl (15,6–26,0 mmol/l) w postaci homozygotycznej. Tak ogromne wartości LDL w krwioobiegu tłumaczą szybką progresję procesu miażdżycowego, co skutkuje nawet 20-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) będącej niejednokrotnie pierwszą manifestacją kliniczną FH. Kryteria rozpoznania FH opierają się głównie na podwyższonych stężeniach TC i LDL w surowicy krwi, przedwczesnej obecności CAD oraz dodatnim wywiadzie rodzinnym. Badanie genetyczne nie jest niezbędne do postawienia diagnozy, może być jednak przydatne w wątpliwych przypadkach. Niestety, większość chorych pozostaje niezdiagnozowana. Obecnie FH udaje się prawidłowo wykryć w jedynie 15–20% przypadków [3, 4].

W populacji chorych z rozpoznaną FH niezbędne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia ze względu na bardzo duże ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podstawami leczenia są w głównej mierze edukacja pacjenta, modyfikacja stylu życia

oraz intensywne leczenie hipolipemizujące [1, 2]. Farmakoterapia jest niezbędnym elementem postępowania w przebiegu FH. Zaleca się stosowanie statyn jako leków pierwszego rzutu u wszystkich dorosłych chorych. W przypadku nietolerancji statyn bądź braku efektu terapeutycznego zaleca się zastosowanie ezetimibu, kwasu nikotynowego lub żywic wiążących kwasy żółciowe. Fibraty, z powodu głównego działania obniżającego stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*) i małego wpływu na wartości LDL, nie są zalecane w leczeniu FH. W przypadku nieskuteczności diety i maksymalnie tolerowanej intensywnej farmakoterapii stosowanej przez 6 miesięcy niezbędne jest rozważenie zastosowania aferezy LDL. Ostateczną formą terapii pozostaje zabieg operacyjny obejmujący wytworzenie przetoki jelitowej lub przeszczepienie wątroby. Prowadzone są również intensywne badania nad terapią genową oraz inhibitorem białka transportującego mikrosomalne TG — lomitapidem [1, 5].

## OPIS PRZYPADKU

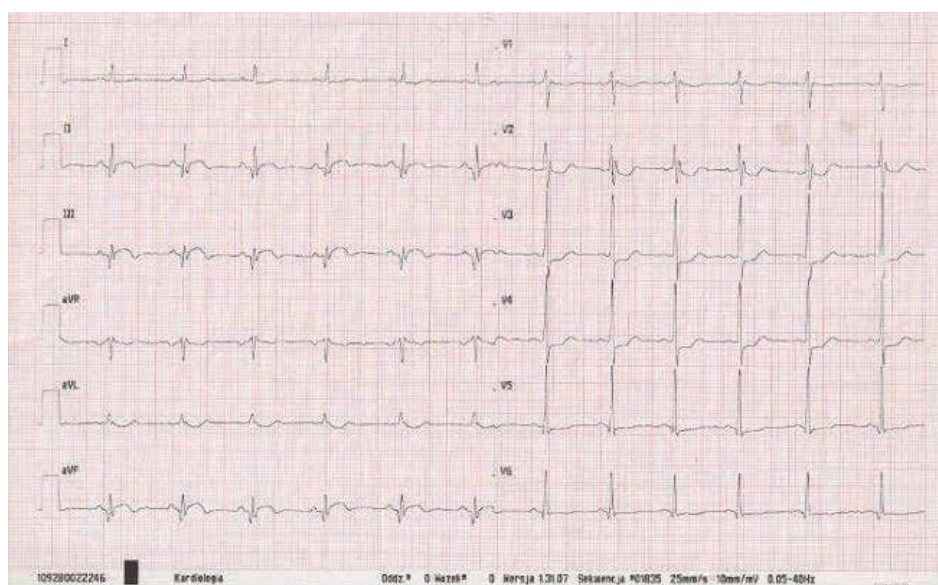
26 sierpnia 2011 roku 25-letni chory z rozpoznaną FH zgłosił się do *Baskent Universitesi Alanya Hastanesi Bashekimligi* w Turcji z powodu spoczynkowych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej z promieniowaniem do lewego barku (IV klasa wg *Canadian Cardiovascular Society* [CCS]). Na podstawie zmian elektrokardiograficznych i dodatnich wartości markerów martwicy mięśnia sercowego rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST. Pacjenta leczono zachowawczo bez zastosowania terapii fibrynolitycznej.

Po powrocie do Polski w 7. dobie zawału chory został przyjęty do kliniki autorów w celu przeprowadzenia diagnostyki inwazyjnej i kontynuacji leczenia. W chwili przyjęcia zgłaszał typowe bóle wieńcowe nasilające się podczas wysiłku (II klasa wg CCS). Według danych z wywiadu pacjent był leczony od kwietnia 2011 roku w poradni kardiologicznej z powodu rozpoznanej FH rosuwastatyną w dawce 20 mg/dobę (tab. 1). Wśród pozostałych czynników ryzyka CAD u pacjenta stwierdzono palenie tytoniu oraz wybitnie dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego (z danych od pacjenta: babcia ze strony ojca — zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego w 40. rż.; ojciec — zawał serca w wieku 38 lat; matka, brat, kuzyn oraz kuzynka — rozpoznana FH).

**Tabela 1. Wartości lipidogramu oraz zastosowane leczenie hipolipemizujące w obserwacji odległej**

Parametr	Data		
	28.04.2011 r. Rozpoczęcie leczenia FH	1.09.2011 r. Przyjęcie do kliniki	23.07.2012 r. Kontrola
<b>Lipidogram</b>			
TC [mg/dl] ([mmol/l])	345 (8,97)	235 (6,11)	203 (5,28)
HDL [mg/dl] ([mmol/l])	62 (1,61)	41 (1,07)	56 (1,46)
LDL [mg/dl] ([mmol/l])	268 (6,97)	180 (4,68)	131 (3,41)
TG [mg/dl] ([mmol/l])	—	84 (0,96)	81 (0,92)
<b>Zastosowane leczenie hipolipemizujące</b>			
Rosuwastatyna [mg/d.]	20	40	20

TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; TG (*triglycerides*) — triglicerydy

**Rycina 1.** Zapis elektrokardiograficzny wykonany przy przyjęciu do kliniki

W wykonanym badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono: rytm zatokowy o częstości 73 uderzeń/minutę, obecność zespołów QS z ujemnymi załamkami T w odprowadzeniach znad ściany dolnej (II, III, aVF) oraz obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach od V<sub>2</sub> do V<sub>4</sub> (ryc. 1). Obraz ten sugerował ewolucję zawału serca w zakresie ściany dolno-bocznej. W badaniu echokardiograficznym frakcję wyrzutową niepowiększonej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) oceniono na 55%. Uwidoczniono niewielki obszar zaburzeń kurczliwości regionalnej obejmujący segmenty podstawne przegrody międzykomorowej i ściany dolnej. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracały podwyższone wartości troponiny, białka C-reaktywnego, TC i cholesterolu frakcji LDL (tab. 1, 2).

Zważywszy na całość obrazu klinicznego, w tym obecność dławicy pozawałowej, wykonano koronarografię, w której stwierdzono obraz wielonaczyniowej CAD z krytycznymi zwężeniami w zakresie tętnicy przedniej zstępującej (LAD, *left anterior descending*) i gałęzi brzeżnej (OM1, *first obtuse marginal artery*) oraz amputację prawej tętnicy wieńcowej (RCA, *right coronary artery*) (ryc. 2). Na konsultacjach kardiologicznych chorego zakwalifikowano do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego w trybie pilnym. 9 września 2011 roku przeprowadzono operację bez użycia krążenia pozaustrojowego (OPCAB, *off-pump coronary artery bypass surgery*). Wszczepiono pomosty tętnicze z prawej tętnicy piersiowej wewnętrznej (RIMA, *right internal mammary artery*) do tętnicy przedniej zstępującej (RIMA → LAD) oraz

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu do kliniki

Morfologia	Wartość	Norma	Jednostka
OB	60	< 8	[mm/h]
Leukocyty	7,57	4,00–10,00	[tys./ul]
Erytrocyty	4,88	4,50–5,90	[tys./ul]
Hemoglobina	9,1	8,7–11,2	[mmol/l]
Hematokryt	0,40	0,40–0,54	[l/l]
Płytki krwi	280	150–350	[tys./ul]
<b>Czynniki krzepnięcia</b>			
Czas protrombinowy	14,0		[s]
Zawartość protrombiny	91	70–120	(%)
INR	1,06	0,85–1,30	
APTT	37,2	26,0–36,0	[s]
<b>Enzymy</b>			
AspAT	27	10–34	[jm./l]
AIAT	36	6–44	[jm./l]
cTnT	0,41	< 0,1	[ng/ml]
<b>Biochemia</b>			
Glukoza	4,08	3,9–5,5	[mmol/l]
Kreatynina	74,8	44,0–80,0	[umol/l]
GFR	118	> 60	[ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]
Bilirubina	16,6	3,4–17,0	[umol/l]
CRP	21,32	< 5,00	[mg/l]
Na <sup>+</sup>	137,8	135–145	[mmol/l]
K <sup>+</sup>	3,97	3,50–5,00	[mmol/l]

OB — odczyn Biernackiego; INR (*international normalized ratio*) — znormalizowany wskaźnik międzynarodowy; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas kaolinowo-kefalinowy; AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginowa; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; cTnT (*cardiac Troponin T*) — troponina T; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne



**Rycina 2.** Angiografia tętnic wieńcowych wykonana podczas hospitalizacji w klinice: amputowana prawa tętnica wieńcowa, krytyczne i istotne zwężenia w gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej oraz istotne zwężenie gałęzi brzeżnej pierwszej

z lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej (LIMA, *left internal mammary artery*) do gałęzi brzeżnej pierwszej (LIMA → OM1). Okresy około- i pooperacyjny przebiegały bez istotnych powikłań. Pacjenta w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi leczenia farmakologicznego i dalszej rehabilitacji.

## DYSKUSJA

Przedstawiony opis 25-letniego chorego z FH po przeżytym zawale serca wymaga dogłębnej analizy w zakresie dalszego postępowania związanego z zastosowaniem leków hipolipemizujących. Zasadniczo celem leczenia pacjentów z FH i CAD jest obniżenie bezwzględnej stężenia LDL poniżej 70 mg/dl



(< 1,8 mmol/l) [2] lub co najmniej 50-procentowa względna redukcja wartości LDL w stosunku do wartości początkowych [1, 2]. U opisanego chorego w momencie rozpoznania FH w poradni kardiologicznej stężenie TC wynosiło 345 mg/dl (8,97 mmol/l), w tym frakcji LDL 268 mg/dl (6,97 mmol/l; tab. 1). Zgodnie z zaleceniami zastosowano rosuvastatynę w dawce 20 mg/dobę. Niestety, wdrożona terapia nie uchroniła chorego przed manifestacją choroby niedokrwiennej serca pod postacią ostrego zespołu wieńcowego. W trakcie hospitalizacji w klinice (4 miesiące po włączeniu leczenia hipolipemizującego) stwierdzono nadal nieprawidłowe wartości lipidogramu (tab. 1). Względna redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL osiągnęła 32% wobec zalecanych co najmniej 50%, a bezwzględne stężenie LDL na poziomie 180 mg/dl (4,68 mmol/l) znacząco odbiegało od wartości zalecanych u chorych obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Z powodu niedostatecznego obniżenia wartości LDL należy się zastanowić nad dalszym postępowaniem zmierzającym do skutecznej normalizacji wartości lipidogramu w ramach prewencji wtórnej. Czy u opisanego chorego kontynuować monoterapię rosuvastatyną, zastosować lepiej przebadaną w prewencji wtórnej atorwastatynę czy podjąć bardziej intensywne leczenie w ramach polifarmakoterapii?

U wszystkich pacjentów po przebytych epizodach ostrego zespołu wieńcowego niezbędne jest zastosowanie statyn w ramach prewencji wtórnej. W wielu badaniach randomizowanych dowiedziono ich skuteczności w redukcji wyjściowego stężenia cholesterolu oraz niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [6, 7]. Badaniem w pełnym stopniu oceniającym rolę statyn w leczeniu FH była analiza, w której porównano śmiertelność pacjentów przed i po dopuszczeniu powyższej grupy leków do rutynowej praktyki klinicznej [8]. Wykazano, że zastosowanie statyn wiązało się ze zmniejszonym względny ryzykiem zgonu wieńcowego względem okresu przed ich stosowaniem (standaryzowany współczynnik śmiertelności 3,7 v. 8,0;  $p = 0,008$ ).

Warto zaznaczyć, że obecnie dostępne dowody naukowe sugerują, że korzyści kliniczne ze stosowania leków hipolipemizujących w prewencji wtórnej zależą w głównej mierze od stopnia redukcji cholesterolu frakcji LDL [1, 2, 6]. Dlatego chorzy z FH, ze względu na znacznie zwiększone początkowe

wartości LDL, niejednokrotnie wymagają bardziej intensywnej terapii hipolipemizującej niż pacjenci z innymi postaciami hipercholesterolemii. Mimo że rodzaj statyny oraz dawkowanie są dobierane indywidualnie, to w wytycznych postępowania Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zaleca się stosowanie silnie działających atorwastatyny lub rosuvastatyny [2]. W badaniu Steina i wsp. [9], obejmującym grupę 623 pacjentów z FH, postanowiono porównać skuteczność i bezpieczeństwo obu rodzajów statyn w 18-tygodniowej obserwacji. Głównym punktem końcowym była względna zmiana wartości cholesterolu frakcji LDL wobec wartości początkowych. Udowodniono, że terapia rosuvastatyną w porównaniu z atorwastatyną wiązała się z osiągnięciem korzystniejszych wyjściowych wartości LDL (57,9% v. 50,4%;  $p < 0,001$ ). W grupie leczonej rosuvastatyną zaobserwowano istotne zwiększenie stężeń cholesterolu frakcji HDL i apolipoproteiny AI oraz redukcję stężenia apolipoproteiny B. Ponadto u wybranych pacjentów z CAD zanotowano częstsze osiągnięcie celu leczenia hipolipemizującego w postaci zmniejszenia wartości LDL poniżej 100 mg/dl w grupie leczonej rosuvastatyną w dawkach 40 i 80 mg/dobę niż atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę (odpowiednio 17%, 24% i 4,5%).

Alternatywną formą leczenia pacjentów z FH jest dołączenie do stosowanej statyny ezetimibu, kwasu nikotynowego lub żywic wiążących kwasy żółciowe [1, 2]. Z jednej strony, zaleca się, aby polifarmakoterapię stosować u osób, u których nie osiągnięto docelowej wartości cholesterolu frakcji LDL mimo zastosowania maksymalnie dużej tolerowanej dawki statyny. Z drugiej strony wytyczne wskazują, by decyzja dotycząca wyboru dodatkowych leków była zindywidualizowana i uwzględniała dodatkowo współistniejące czynniki ryzyka miopatii i chorób wątroby oraz stosowanie innych leków. W randomizowanym badaniu ENHANCE obejmującym 720 pacjentów z FH porównano efekt leczenia statyną w monoterapii lub w połączeniu z ezetimibem w okresie 24-miesięcznej obserwacji. Mimo że w grupie pacjentów stosujących statynę z ezetimibem zaobserwowano istotne zmniejszenie stężeń TC (45 v. 32%;  $p < 0,05$ ) i cholesterolu frakcji LDL (56 v. 40%;  $p < 0,05$ ), to nie stwierdzono zmniejszenia grubości kompleksu *intima-media* oraz wpływu na występowanie niekorzystnych zdarzeń

sercowo-naczyniowych [10]. Skuteczność i bezpieczeństwo polifarmakoterapii w redukcji wartości TC i LDL w porównaniu z monoterapią u chorych z FH potwierdzono w kilku mniejszych badaniach klinicznych [11, 12].

Mimo stosunkowo dobrych wyników leczenia FH w przedstawionych badaniach klinicznych spora liczba pacjentów poddanych leczeniu hipolipemizującemu nie osiąga zalecanego celu terapeutycznego. Dotyczy to zarówno grupy poddanej monoterapii statyną, jak i polifarmakoterapii. W obserwacji przeprowadzonej w populacji 1249 pacjentów z heterozygotyczną postacią FH leczoną w 97% przypadków monoterapią statyną dowiedziono, że tylko u 47% osób udało się osiągnąć zalecany efekt w postaci redukcji LDL poniżej 50% [13]. Co więcej, tylko u 21% pacjentów z powyższej grupy stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub mniej. W innym badaniu, obejmującym 327 pacjentów z FH, w tym 114 obciążonych co najmniej 1 incydem sercowo-naczyniowym (leczonych w *Cholesterol Treatment Center Cincinnati*), monoterapię statyną zastosowano u 24%, statynę z innym lekiem hipolipemizującym — u 55%, natomiast statynę z dwoma lekami — u 21% chorych [14]. W okresie kilkunastoletniej obserwacji w badanej populacji stwierdzono istotną 55-procentową redukcję początkowej wartości LDL. Niemniej jednak cel terapeutyczny, w postaci obniżenia stężenia LDL poniżej 100 mg/dl udało się uzyskać u 30% chorych, przy czym poniżej 70 mg/dl — jedynie u 10%. Przyczyn nieskutecznego leczenia pacjentów z FH należy upatrywać w nieodpowiednim doborze leków, ich nietolerancji bądź zbyt małej intensywności terapii. Ponadto postuluje się, że poligeniczność choroby poza wpływem na heterogenność objawów klinicznych odpowiada także za różną wrażliwość pacjentów na zastosowane leczenie hipolipemizujące [1].

W wyborze dalszej terapii hipolipemizującej u opisywanego pacjenta kierowano się obowiązującymi standardami postępowania ESC, wynikami przytoczonych badań, a przede wszystkim stanem klinicznym. Przy wypisie ze szpitala dawkę rosuwastatyny 2-krotnie zwiększono do 40 mg/dobę. W kilkumiesięcznym okresie obserwacji chorego stężenie LDL udało się obniżyć do 131 mg/dl (3,41 mmol/l; względna redukcja o 51%) od momentu rozpoczęcia leczenia hipolipemizującego. Jednak, z powodu na-

rastających wartości transaminaz (podczas kontroli 2-krotnie przekraczające normę), dawkę rosuwastatyny zmniejszono do 20 mg/dobę. Jeżeli za pomocą stosowanej dawki tego leku nie uda się utrzymać zalecanego stężenia cholesterolu frakcji LDL, to należy rozważyć polifarmakoterapię z dołączeniem do leczenia ezetimibu, kwasu nikotynowego lub żywic wiążących kwasy żółciowe, a w ostateczności zamiast statyny na atorwastatynę.

Ważnym aspektem postępowania z racji dziedzicznego charakteru FH jest podjęcie działań zmierzających do objęcia szczególną opieką najbliższej rodziny chorego. W niektórych krajach pacjenci z FH i ich krewni I stopnia zostali objęci programem poradnictwa (CS, *cascade screening*), którego podstawowym celem jest wczesna diagnostyka w kierunku FH i ewentualne wdrożenie terapii [15]. Diagnostyka najbliższych krewnych w ramach CS obejmuje przeprowadzenie kontroli stężenia cholesterolu lub ewentualne wykonanie badań genetycznych. Szacuje się, że w okresie pierwszych 5 lat trwania programu na terenie Holandii udało się zidentyfikować około 30% pacjentów z FH. Jeszcze przed wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego u opisywanego pacjenta w jego najbliższej rodzinie stwierdzono występowanie przedwczesnej CAD (u ojca i babci) oraz FH (u matki i brata). U wszystkich członków rodziny stosowano odpowiednie leczenie farmakologiczne. Pojawia się pytanie, czy w związku z tak obciążającym wywiadem rodzinnym zarówno rozpoznanie FH, jak i decyzja o rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego u opisanego pacjenta nie zostały podjęte zbyt późno.

## PODSUMOWANIE

Hipercholesterolemia rodzinna — ze względu na częste występowanie, trudności diagnostyczne oraz wysokie ryzyko występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych — wymaga szczególnej uwagi lekarzy w zakresie wczesnego rozpoznania i optymalnego sposobu postępowania. Jednak, jak ukazuje przypadek omawianego chorego, odpowiednie leczenie hipolipemizujące zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej może sprawiać wiele trudności. Mimo że pacjent pozostawał pod stałą kontrolą poradni kardiologicznej, to nie udało się uniknąć manifestacji CAD, która w konsekwencji wiązała się z wykonaniem zabiegu kardiochirurgicznego. Ten

przypadek 25-letniego mężczyzny z FH sygnalizuje konieczność indywidualizacji oraz całościowego spojrzenia nie tylko na chorego, ale także na jego najbliższą rodzinę.

### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### PODZIĘKOWANIA

Autorzy chcieliby podziękować prof. dr. hab. n. med. Lechowi Polońskiemu, dr. n. med. Jolancie Nowak, lek. med. Katarzynie Birkner i dr. n. med. Michałowi Hawrankowi za udzieloną pomoc, wsparcie naukowe i udostępnienie danych.

### PIŚMIENNICTWO

- Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P. i wsp. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5: S1–S8.
- Reiner Z., Catapano A.L., de Backer G. i wsp. European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
- Watts G.F., Lewis B., Sullivan D.R. Familial hypercholesterolemia: a missed opportunity in preventive medicine. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc.* 2007; 4: 404–405.
- Datta B.N., McDowell I.F.W., Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21: 366–371.
- Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. i wsp. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 9860: 40–46.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Mills E.J., Rachlis B., Wu P. i wsp. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1769–1781.
- Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105–112.
- Stein E.A., Strutt K., Southworth H. i wsp. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1287–1293.
- Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. i wsp. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *ENHANCE Trial. N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 14.
- Kawashiri M., Nohara A., Noguchi T. i wsp. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 364–369.
- Ito M.K., McGowan M.P., Moriarty P.M. i wsp. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5: S38–S45.
- Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N. i wsp. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in the Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209: 189–194.
- Elis A., Zhou R., Stein E. i wsp. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 223–226.
- Herman K., Van Heyningen C., Wile D. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia and its effectiveness in the prevention of vascular disease. *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.* 2009; 9: 171–174.

## KOMENTARZ

### Pierwotna hipercholesterolemia rodzinna nadal jest wyzwaniem dla farmakoterapii kardiologicznej

Pierwotna hipercholesterolemia rodzinna w swojej postaci homozygotycznej jest chorobą rzadką (występowanie 1/mln), znacznie zwiększającą ryzyko powikłań wieńcowych, w wyniku których chorzy umierają średnio w 33. roku życia. Istotą choroby jest zmniejszone wytwarzanie przez hepatocyty receptorów dla cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*). Za to odkrycie Goldstein i Brown zostali zresztą uhonorowani Nagrodą Nobla. Skuteczność hipolipemizująca statyn, które działają poprzez zwiększenie wytwarzania wspomnianych receptorów, w tej grupie pacjentów jest niska [1]. Niezależnie od tego w grupie pacjentów południowoamerykańskich przy redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL o 26,7% (zblizonej do osiągniętej w opisywanym przypadku) śmiertelność zmniejszyła się o 66% [2]. Uzupełniające dostępne metody terapii to leki zmniejszające wchłanianie cholesterolu, takie jak ezetimib czy żywice jonowymienne, takie jak cholestyramina, jednak terapia skojarzona nadal zbyt rzadko zapewnia osiągnięcie bezpiecznych stężeń cholesterolu frakcji LDL, dlatego chorzy ci nierzadko wymagają leczenia plazmaferezą LDL lub stają się kandydatami do przeszczepienia wątroby prowadzącego do całkowitego wyleczenia.

Grupa chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jest przedmiotem intensywnych badań w zakresie nowych leków hipolipemizujących, do których należą lopitamid — hamujący mikrosomalne białko przenoszące triglicerydy, mipomersen — antysensowy oligonukleotyd hamujący syntezę

apolipoproteiny B100 i różne przeciwciała hamujące białko PCSK9 (m.in. AMG 145) [3–5]. W 2013 roku *Food and Drug Administration* zarejestrowała lopitamid i mipomersen w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, lecz *European Medicines Agency* wstrzymała rejestrację mipomersenu ze względu na jego hepatotosytność.

Na pojawienie się tych nowych terapii w Polsce będziemy musieli jeszcze kilka lat poczekać, a dodatkową barierą będzie prawdopodobnie ich wysoki koszt, lecz w odniesieniu do terapii ratującej życie nie może on stanowić decydującego argumentu.

#### Piśmiennictwo

1. Pasierski T., Bednarska M. Statyny. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
2. Raal F.J., Pilcher G.J., Panz V.R. i wsp. Familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124: 2202–2207.
3. Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. i wsp.; Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40–46.
4. Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. i wsp. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
5. Roth E.M., McKenney J.M., Hanotin C. i wsp. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1891–1900.

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski