

## Kobieta w wieku 61 lat z chorobą wieńcową, hipercholesterolemią rodzinną i zespołem metabolicznym – znaczenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych

A 61-year-old woman with coronary artery disease, familial hypercholesterolemia and metabolic syndrome – the role of compliance

Anna Kowalczyś, Agnieszka Mickiewicz, Marcin Gruchała

I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

### Streszczenie

Pacjentka w wieku 61 lat, obciążona ciężkim, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH), zespołem metabolicznym, licznymi schorzeniami towarzyszącymi, po wielu przeszskórnych interwencjach wieńcowych i naczyniowych, została przyjęta do kliniki z powodu nasilenia dolegliwości dławicowych. W badaniu angiograficznym tętnic wieńcowych uwidoczniono istotne hemodynamicznie zwężenie w gałęzi okalającej, a następnie wykonano angioplastykę tętnicy z implantacją stentu powlekanego lekiem, uzyskując dobry efekt zabiegu. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nadal podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL. W wywiadzie stwierdzono, że chorą poddawano terapii LDL-aferezą, którą przerwano z powodu 2-krotnego udaru niedokrwiennego mózgu z niedowładem połowicznym oraz afazją. Zmodyfikowano leczenie farmakologiczne, zalecono kontrolę i ponowne rozważenie wskazań do terapii LDL-aferezami lub inhibitorem PCSK-9. Uzyskano poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*compliance*) i potwierdzono dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego. Przedstawiony niżej przypadek przybliży możliwości wykorzystania różnych strategii terapeutycznych u pacjentów z FH oraz podkreśla kluczową rolę *compliance* w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, hipercholesterolemia rodzinna, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

Folia Cardiologica 2017; 12, supl. B: B13–B17

### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia należą do najważniejszych czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Mimo zwiększenia skuteczności prewencji pierwotnej i wtórnej zarówno odsetek chorych z nieleczonym lub niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, jak i dyslipidemią w polskiej populacji nadal są wysokie [1]. Współistnienie zespołu metabolicznego znacząco przyspiesza rozwój miażdżycy i jej powikłań. Po-

niżej przedstawiono przypadek kliniczny leczonej w klinice kardiologii 61-letniej chorej z miażdżycą uogólnioną, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH, *familial hypercholesterolemia*) i innymi obciążeniami.

### Opis przypadku

Chora w wieku 61 lat, obciążona chorobą wieńcową i licznymi schorzeniami towarzyszącymi, została przyjęta do kliniki w celu wykonania koronarografii z powodu na-

silenia dolegliwości dławicowych (stopień III w klasyfikacji zaawansowania dławicy piersiowej opracowanej przez Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne [CCS, *Canadian Cardiovascular Society*]) od około 3 miesięcy. W wywiadzie stwierdzono ponadto: stan po zawale serca i 14 przezskórnych interwencjach wieńcowych, stan po dwóch udarach mózgu z lewostronnym niedowładem połowicznym, stan po implantacji stentów do obu tętnic szyjnych oraz przezskórnej angioplastyce lewej tętnicy pachowej, miażdżycę tętnic kończyn dolnych, heterozygotyczną FH (mutacja genu dla apolipoproteiny B [*apoB*]), nadciśnienie tętnicze, napadowe migotanie przedsionków, cukrzycę typu 2, otyłość (wskaźnik masy ciała [*BMI, body mass index*] 32 kg/m<sup>2</sup>) oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Wywiad rodzinny był obciążający w kierunku hipercholesterolemii oraz choroby wieńcowej. Pacjentka stosowała następujące leki: kwas acetylosalicylowy (75 mg/d.), kłopidogrel (75 mg/d., riwaroksaban (15 mg/d.), betaksolol (20 mg/d.), preparat złożony z walsartanu i hydrochlorotiazdydu (160/25 mg/d.), torasemid (20 mg/d.), rosuwastatynę (30 mg/d.), ezetimib (10 mg/d.), metforminę (1700 mg/d.), pantoprazol (20 mg/d.), teofilinę (150 mg/d.) oraz leki wziewne (bromek tiotropium 1 ×/d. i salmeterol z flutykazonem 2 ×/d.). W wywiadzie stwierdzono, że chora była 11-krotnie poddana zabiegom LDL-aferezy metodą podwójnej kaskadowej filtracji (DFPP, *double filtration plasmapheresis*) (tab. 1). Z powodu wystąpienia dwóch udarów mózgu z następczym lewostronnym niedowładem połowicznym na tle źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego terapia LDL-aferezą została przerwana 3 miesiące przed przedstawioną hospitalizacją. Przed kwalifikacją chorą poddano pełnej diagnostyce, na podstawie której wykluczono wtórną przyczynę opornego nadciśnienia tętniczego. Modyfikacja leczenia farmakologicznego (4 leki hipotensyjne) nie przyniosła oczekiwanej poprawy. Wobec

powyższego, mimo zapewnień chorej o regularnym przyjmowaniu leków, wysunięto podejrzenie nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Podczas jednej z planowych hospitalizacji poproszono pacjentkę o przyjmowanie leków hipotensyjnych w obecności personelu medycznego, uzyskując prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego (RR). Zaangażowanie rodziny do przygotowywania leków i podawania ich chorej przyczyniło się do uzyskania trwałej poprawy kontroli nadciśnienia. Na podstawie analizy wartości RR pochodzących z domowych pomiarów (średnio 125/80 mm Hg) oraz wykonanych w trakcie leczenia w klinice potwierdzono skuteczność terapii hipotensyjnej. W badaniu elektrokardiograficznym (EKG) stwierdzono miarowy rytm zatokowy, wynoszący 65/min oraz cechy przebytego zawału ściany dolnej. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło się przerost mięśnia lewej komory, powiększony lewy przedsionek oraz cechy przebytego zawału ściany dolnej, frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) mieściła się w zakresie 50–55%. Wykonano koronarografię, w której potwierdzono obecność istotnego hemodynamicznie przewężenia w gałęzi okalającej lewą tętnicę wieńcową, a następnie angioplastykę z implantacją stentu powlekanego lekiem, uzyskując dobry efekt angiograficzny. W lipidogramie przy przyjęciu do kliniki zwracało uwagę nadal podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) (103 mg/dl), niemniej w mniejszym stopniu niż na początku podjętego leczenia, co powiązano z poprawą przestrzegania zaleceń (*compliance*) (tab. 1). W dalszym postępowaniu zalecono chorej zwiększenie dawki rosuwastatyny do 40 mg/dobę i ponowną ocenę lipidogramu oraz aktywności aminotransferaz asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) i alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*) oraz kinazy kreatyny za około 3 miesiące. W przypadku utrzymywania się podwyższonego

**Tabela 1.** Wyniki lipidogramu chorej bezpośrednio przed aferezami i po nich oraz przy opisanym przyjęciu do kliniki

Parametr	Przed pierwszą LDL-aferezą, leczenie statyną i ezetimibem	Po pierwszej LDL-aferezie, leczenie statyną i ezetimibem	Przed ostatnią LDL-aferezą, leczenie statyną i ezetimibem	Po ostatniej LDL-aferezie, leczenie statyną i ezetimibem	Przy przyjęciu do kliniki, 3 miesiące po ostatniej LDL-aferezie, leczenie statyną i ezetimibem
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	237	85	260	80	167
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	101	62	100	60	106
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	37	14	41	21	43
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	180	59	199	47	103

HDL (*high-density lipoproteins*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoproteins*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

stężenia cholesterolu frakcji LDL (tj.  $\geq 70$  mg/dl) zalecono rozważenie możliwości ponownego wdrożenia leczenia LDL-aferezami lub inhibitorem konwertazy proproteinazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK-9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Schemat najważniejszych wizyt i hospitalizacji chorej przedstawiono na rycinie 1.

## Omówienie

U chorych z przedwczesną, objawową miażdżycą, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnej choroby wieńcowej oraz wysokim stężeniem cholesterolu frakcji LDL należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku



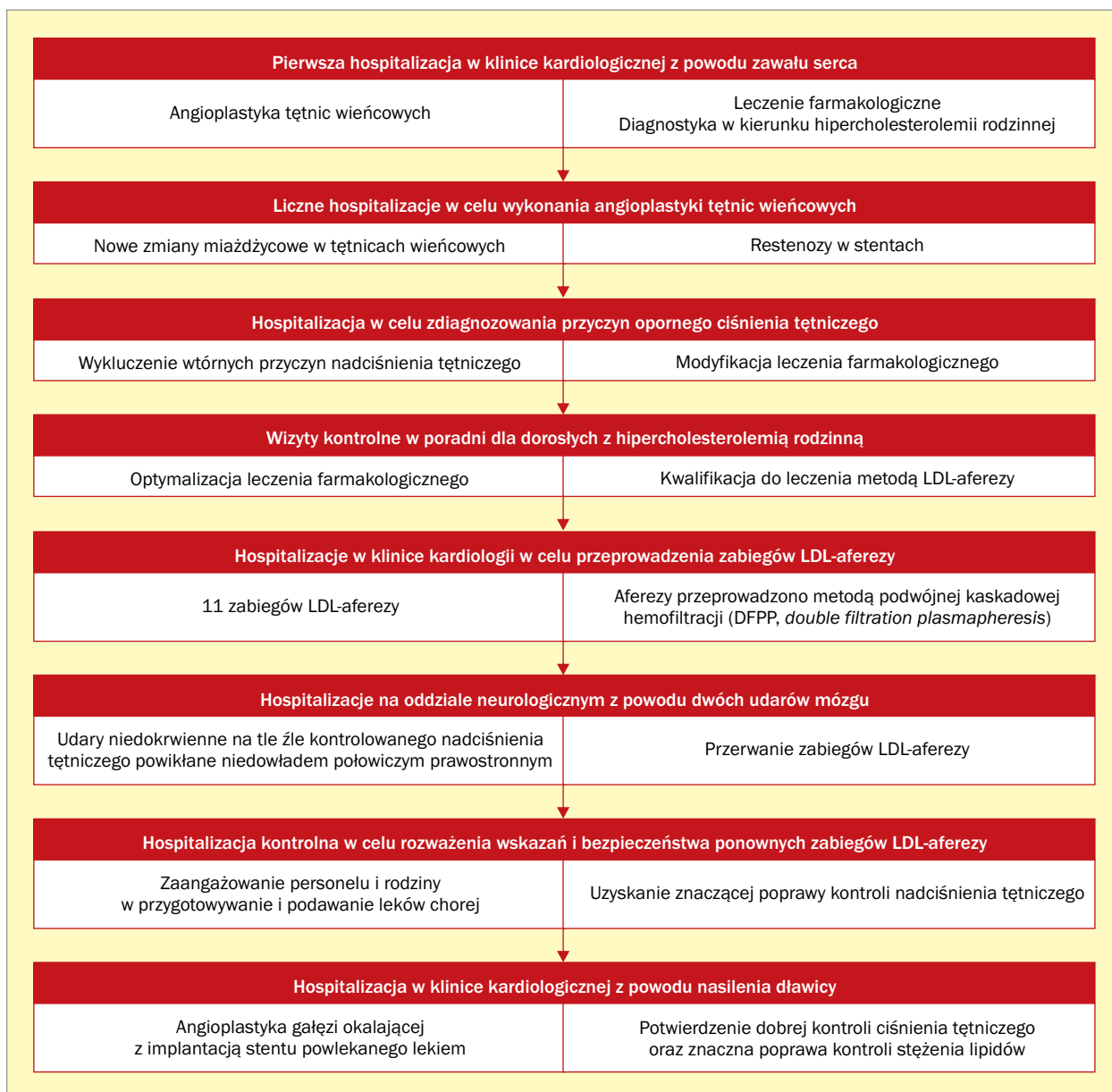
**Rycina 1.** Chora w trakcie zabiegu LDL-aferezy (zdjęcie własne); LDL (*low-density lipoproteins*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

dyslipidemii rodzinnej [2] (tab. 2). Podobnie postąpiono u przedstawionej chorej, potwierdzając kliniczne rozpoznanie FH obecnością mutacji genu *apoB*. Niestety, u większości chorych z FH choroba jest wciąż zbyt późno rozpoznawana, a tym samym leczona najczęściej w momencie wystąpienia jej powikłań. Heterozygotyczna FH występuje z częstością 1/200–500 i jest zaburzeniem jednogennym (w 95% dotyczy genu *LDLR*) dziedziczonym autosomalnie dominująco, objawiającym się przedwczesnym rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego. Należy jednak pamiętać, że stopień zaawansowania miażdżycy zależy od wielu czynników, dlatego może być różny u chorych z identyczną mutacją. Mutacja genu *apoB*, którą rozpoznano w przedstawionym przypadku, występuje u 4–5% pacjentów z FH i prowadzi do defektu wiązania LDL z receptorem, a tym samym wzrostu wartości cholesterolu frakcji LDL we krwi [2]. Do najważniejszych celów leczenia chorych z FH należą zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [2]. Podstawą leczenia farmakologicznego jest terapia tak zwaną silną statyną (rosuwastatyną lub atorwastatyną), zwykle w połączeniu z ezetimibem. Jednak u niektórych chorych nie udaje się uzyskać optymalnej kontroli profilu lipidowego, wówczas warto rozważyć zastosowanie LDL-aferezy (ryc. 2, tab. 3 [3]). Zabiegi LDL-aferezy umożliwiają nie tylko szybkie, skuteczne i bezpieczne obniżenie stężenia

**Tabela 2.** Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie *Dutch Lipid Clinic Network* (zmodyfikowano na podstawie [2])

Wywiad rodzinny	Punktacja*
Krewni pierwszego stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową (kobiety < 60. rż., mężczyźni < 55. rż.)	1
Krewni I stopnia ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 190 mg/dl	1
Krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowym	2
Dzieci i młodzież w wieku < 18 lat ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 155 mg/dl	2
<b>Wywiad kliniczny</b>	
Przedwczesna choroba wieńcowa	2
Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1
<b>Badanie przedmiotowe</b>	
Żółtaki ścięgien	6
Rąbek rogówkowy	4
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl] ([mmol/l])	
• > 330 (> 8,5)	8
• 250–329 (6,5–8,4)	5
• 190–249 (5,0–6,4)	3
• 155–189 (4,0–4,9)	1
<b>Badanie genetyczne</b>	
Mutacja genu receptora LDLR, apoB lub PCSK-9	8

\*Rozpoznanie: pewne > 8 pkt., prawdopodobne 6–8 pkt., możliwe 3–5 pkt., niepotwierdzone < 3 pkt.; LDL (*low-density lipoproteins*) – lipoproteiny o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) – konwertaza proproteinazy subtylizyny/keksyny typu 9



Rycina 2. Schemat najważniejszych wizyt kontrolnych i hospitalizacji chorej; LDL (*low-density lipoproteins*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

Tabela 3. Wskazania do LDL-aferezy (na podstawie [3])

- Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL  $\geq 300$  mg/dl
- Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL  $\geq 300$  mg/dl i  $\leq 1$  czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej
- Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL  $\geq 200$  mg/dl i  $\geq 2$  czynnikami ryzyka choroby wieńcowej lub stężeniem Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl
- Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL  $\geq 160$  mg/dl i udokumentowaną chorobą wieńcową lub cukrzycą

LDL (*low-density lipoproteins*) – lipoproteiny o niskiej gęstości; Lp (*lipoprotein*) – lipoproteina

cholesterolu we krwi, ale również wywierają korzystny wpływ na poprawę funkcji śródbłonna, perfuzji naczyń wieńcowych i obwodowych oraz zmniejszenie nasilenia dławicy. Wykazano, że LDL-afereza skuteczniej obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL oraz efektywniej zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych niż farmakoterapia [4]. Zaawansowana miażdżycy i jej powikłania, które wystąpiły u opisanego chorego, wynikają nie tylko z podłoża genetycznego, ale także współistnienia wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienia tętniczego, otyłości i cukrzycy. Należy podkreślić, że intensyfikacja leczenia opornego nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii powinna zostać poprzedzona diagnostyką wtórnych przyczyn tych chorób oraz ocenie *compliance*. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może być główną modyfikowalną przyczyną niepowodzeń terapeutycznych.

## Podsumowanie

Terapia skojarzona u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i ciężką hipercholesterolemią często stanowi trudne wyzwanie w codziennej praktyce kardiologicznej. Skuteczna kontrola tych dwóch najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wymaga nie tylko wnikliwej diagnostyki i zindywidualizowanego leczenia, ale także współpracy ze strony pacjenta i jego rodziny, bez której nie udaje się osiągnąć wyznaczonych celów terapeutycznych.

## Konflikt interesów

Autorzy pracy oświadczają, że nie zachodzi żaden konflikt interesów w związku z publikowaną pracą.

## Abstract

A 61-year-old woman with a history of severe, uncontrolled arterial hypertension, coronary artery disease, heterozygous familial hypercholesterolemia (FH), metabolic syndrome and numerous comorbidities, after many percutaneous coronary interventions and vascular interventions was admitted to the hospital due to exacerbation of angina. Coronary angiography revealed hemodynamically significant stenosis in the circumflex branch and artery angioplasty with drug-eluting stent was successfully performed. Laboratory tests revealed still significantly elevated levels of LDL-cholesterol. The patient was previously treated with LDL-apheresis which has been interrupted due to a history of ischemic strokes complicated by hemiparesis and aphasia. Pharmacological treatment has been modified, control visit and resuming LDL-apheresis or PCSK-9 therapy consideration prescribed. After obtaining the improvement of compliance good control of blood pressure was confirmed. The presented case illustrates the possibility of using different therapeutic strategies in patients with FH and underlines the key role of compliance in the control of risk factors for cardiovascular diseases, particularly hypertension.

Key words: coronary artery disease, familial hypercholesterolemia, metabolic syndrome, hypertension, compliance

Folia Cardiologica 2017; tom 12, supl. B: B13-B17

## Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T, Bandosz P, Rutkowski M, et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce-wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2014; 18(2): 116-117.
2. Catapano AL, Graham I, Backer GDe, et al. [2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias]. *Kardiol Pol*. 2016; 74(11): 1234-1318, doi: [10.5603/kp.2016.0157](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0157), indexed in Pubmed: [27910077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27910077/).
3. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(2): 129-169, doi: [10.1016/j.jacl.2015.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.02.003), indexed in Pubmed: [25911072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911072/).
4. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998; 82(12): 1489-1495, doi: [10.1016/s0002-9149\(98\)00692-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00692-4).