

# Hipercholesterolemia rodzinna – podstępna mutacja genetyczna

O chorobie, której pierwszym, drastycznym objawem jest najczęściej zawał lub udar występujący w młodym wieku, opowiada dr Krzysztof Chlebus, koordynator jedynej w Polsce Poradni Hipercholesterolemii Rodzinnej UCK.



■ ***Dla osoby niezwiązanej z branżą medyczną pojęcie hipercholesterolemia rodzinna brzmi dosyć tajemniczo. Co się kryje pod tą nazwą?***

Pierwsza część tej nazwy oznacza po prostu podwyższony poziom cholesterolu. Z badań populacyjnych (NATPOL 2011) wynika, że ten problem dotyczy 60% naszego społeczeństwa, czyli ok. 18 mln dorosłych Polaków. W tej ogromnej grupie są osoby zawdzięczające podwyższony poziom cholesterolu przyczynom genetycznym, czyli mutacji, która jest dziedziczona w kolejnych pokoleniach, a więc występuje rodzinie. Oznacza to sytuację, w której mimo różnych starań – dietetycznych, zmiany stylu życia – nie jesteśmy w stanie obniżyć poziomu cholesterolu. Błąd genetyczny sprawia, że metabolizm cholesterolu w naszym organizmie jest po prostu zaburzony. I to jest ta cecha, która odróżnia grupę chorych z hipercholesterolemią rodzinną od całej grupy ludzi z podwyższonym poziomem cholesterolu. Nasze działania adresujemy właśnie do tych osób.

■ ***Czy jest to duża grupa?***

Jest to najczęstsza choroba genetyczna występująca w skali populacji. Szacunkowo może to być nawet 200 tys. osób w Polsce, a więc relatywnie dużo. Przy czym warto

podkreślić jeden fakt – bardzo niewielki odsetek chorych wie o tym problemie. W naszym ośrodku prowadzimy takie badania od kilkunastu lat i mamy chyba największą grupę osób zdiagnozowanych w skali całego kraju. Wykonaliśmy ok. 2 tys. tego typu badań i u ok. 1 tys. osób potwierdziliśmy hipercholesterolemię rodzinną. W całej Polsce zdiagnozowanych zostało nie więcej niż 2 tys. chorych – jeżeli zsumujemy wszystkie ośrodki w Polsce na przestrzeni kilkunastu lat. Wniosek jest jasny – w Polsce istnieje wciąż grupa powyżej 190 tys. osób, które mają tego rodzaju kłopot i nie wiedzą o tym, a co się z tym wiąże – nie leczą się i pozostają w sferze wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego

■ ***Co powinno nas zatem zaniepokoić, jakie są objawy hipercholesterolemii rodzinnej?***

Problem polega na tym, że te objawy, przynajmniej w początkowej fazie, są albo bardzo skąpe, albo w ogóle ich nie ma. Podwyższony poziom cholesterolu nie boli, nie dokucza w żaden sposób. To jest właściwie jeden z podstawowych problemów, który sprawia, że mamy tak niską wykrywalność. Funkcjonowanie z podwyższonym poziomem cholesterolu oznacza kilkadziesiąt razy wyższe ryzyko udaru, zawału i to na ogół u znacznie młodszych osób niż w przypadku wielkości populacji. Taki zawał czy udar, występujący w młodym czy w średnim wieku, jest najczęściej pierwszym, drastycznym objawem, pierwszą manifestacją tej choroby.

U bardzo niewielkiej grupy – mówimy tu o 3 do 5 % pacjentów – występują tzw. żółtaki ścięgien, czyli skupiska cholesterolu w okolicach ścięgien Achillesa oraz na dłońach i nadgarstkach, gdzie mamy wyraźnie widoczne zgrubienia pod skórą w okolicy ścięgien. Objawem może być również tzw. rąbek rogówkowy – czyli zmiana wokół tęczówki, która jest wyraźnie widoczna u części pacjentów, ale to również jest rzadki symptom.

■ ***Skoro objawy występują u tak niewielkiej grupy, to właściwie każdy z nas może potencjalnie mieć zaburzenia lipidowe.***

Powinniśmy pomyśleć o wykonaniu badania kontrolnego mimo braku objawów, mimo tego, że czujemy się doskonale. Szczególnie dotyczy to tej grupy osób, które mają w historii swojej rodziny jakiś niepokojący epizod, np. rodzice lub dziadkowie funkcjonowali dobrze i nagle mieli dosyć wcześnie zawał lub udar, ktoś przedwcześnie miał chorobę wieńcową, bypassy, angioplastykę. Warto pomyśleć o spraw-

dzeniu sobie przynajmniej raz w życiu poziomu cholesterolu całkowitego. U osób z hipercholesterolemią rodzinną nie mówimy o niewielkich podwyższeniach, na ogół to są dosyć wysokie poziomy: powyżej 300-400 mg/dl. W przypadkowym badaniu wynik ten często jest interpretowany jako błąd laboratoryjny, czasem jest ignorowany, nie wszyscy w to wierzą. Warto się przyjrzeć takiej sytuacji. Podobnie „zły” cholesterol (LDL) – jeśli jest wyższy niż 190 mg/dl, to jest już bardzo wysoki poziom. W tej sytuacji powinniśmy rzeczywiście się zastanowić, czy ten problem nas i - ponieważ mówimy o wadzie genetycznej – naszych najbliższych krewnych dotyczy. Szansa na dziedziczenie wynosi 50%, to jest zawsze pół na pół. W tej sytuacji robimy testy genetyczne dla całej rodziny. Dzieci leczone są w Klinice Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii kierowanej przez prof. Małgorzatę Myśliwiec, zaś dorośli w naszym ośrodku. Cel jest jeden – jak najszybsze wdrożenie leczenia u osób, które mają wadę genetyczną, niezależnie od wieku i stylu życia.

■ **Diagnozowaniem i leczeniem dorosłych zajmuje się jedyna w Polsce Poradnia Hipercholesterolemii Rodzinnej działająca w ramach Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego, której jest Pan koordynatorem. Jakie warunki należy spełnić, by dostać się do tego ośrodka?**

Namawiamy na początku do kontaktu ze swoim lekarzem (podstawowej opieki zdrowotnej, kardiologiem, neurologiem), żeby zweryfikować, czy nie ma innej przyczyny podwyższonego cholesterolu, takiej jak: niedoczynność tarczycy, problemy nefrologiczne, np. zespołu nerczycowego. Mówimy wtedy o hipercholesterolemii wtórnej. Bardzo ważne jest, by pacjenci nie mieli podwyższonych trójglicerydów – to jest rzecz, która świadczy najczęściej o mieszanych hiperlipidemiach, które wymagają troszkę innego podejścia. Jeśli nie potrafimy wytłumaczyć podwyższonego poziomu

cholesterolu innymi chorobami, to wtedy zachęcamy do kontaktu z nami.

Do nas nie trzeba mieć żadnych skierowań. To pierwsza taka inicjatywa realizowana z poziomu instytucjonalnego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach Narodowego Programu Zdrowia, w związku z tym działamy poza siecią usługową NFZ. Stworzyliśmy modelową poradnię i jako jedyny ośrodek w kraju jesteśmy w stanie wykonać – w ścisłej i dobrej współpracy z bardzo doświadczonymi genetykami Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego – badanie genetyczne w bardzo szerokim panelu, obejmującym właściwie wszystkie dostępne mutacje. To jest kosztowne badanie, więc rzadko kiedy jest wykonywane poza naszą strukturą i finansowane bezpośrednio przez chorego. Dedykujemy to badanie osobom, u których wyraźnie zdefiniujemy ryzyko mutacji genetycznej. Nie możemy go, niestety, zrobić każdemu, kto ma jakiś problem z podwyższonym cholesterolem, gdyż po pierwsze nie ma to uzasadnienia klinicznego, po drugie nie broni się ekonomicznie, a po trzecie – Ministerstwo Zdrowia precyzyjnie weryfikuje proces kwalifikacji do badania zgodnie z przyjętymi kryteriami.

■ **Powiedzmy, że pacjent spełnia wszystkie wymagania odnośnie wizyty w Poradni. Co dzieje się dalej?**

Poświęcamy pacjentowi dużo czasu, starając się maksymalnie wnikliwie ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji genetycznej. Klasyczny wywiad i badanie są poszerzone o informacje o najbliższych członkach rodziny. Wykonujemy szeroki panel badań biochemicznych, mierzymy grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych, analizujemy również dokumentację medyczną chorego i jego rodziny. Na pierwszej wizycie podejmujemy decyzję o wykonaniu badania genetycznego. Jeszcze przed uzyskaniem wyniku na podstawie obrazu klinicznego i oceny ryzyka





sercowo-naczyniowego decydujemy o wdrożeniu leczenia. Podchodzimy do pacjenta kompleksowo – w razie potrzeby wykonujemy szereg konsultacji z poradniami, które z nami współpracują: antytytoniową, dietetyczną, psychologiczną, genetyczną. Druga wizyta odbywa się po 8-12 tygodniach. Wtedy mamy już wynik badania genetycznego, widzimy także, jak pacjent reaguje na wdrożone leczenie, czy ono jest dobrze tolerowane. Ustalamy profil działania w stosunku do pacjenta, który może zacząć już przewlekle przyjmować leki. Wyznaczymy cele terapeutyczne, motywujemy pacjenta do wieloletniej terapii i – w wypadku dodatniego wyniku genetycznego – nawiązujemy kontakt z krewnymi pacjenta, u których wykonujemy również pełen profil badań wraz z poszukiwaniem znanej nam już mutacji. Po roku od drugiej wizyty odbywa się kolejna wizyta kontrolna w naszej Poradni. Jej celem jest ocena efektów i tolerancji leczenia. Jednak jeśli w przyszłości zaistnieje problem, który budził będzie wątpliwości od strony kardiologicznej, jesteśmy po to by, żeby skrócić ścieżkę diagnostyczną, wiedząc, że chorzy na hipercholesterolemię rodzinną są pacjentami podwyższonego ryzyka.

Oczywiście chcemy z naszymi pacjentami pozostać w długofalowym kontakcie już poprzez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i lekarzy kardiologów, którzy się nimi zajmują i którzy docelowo będą przepisywać leki. Prowadzimy Krajowy Rejestr pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, co w przyszłości umożliwi wiele cennych naukowych analiz oraz pozwoli na stworzenie racjonalnych podstaw dla praktyki klinicznej.

■ **Wspomniał Pan o farmakologii – czy terapia polega po prostu na przyjmowaniu tabletek?**

W standardowym podejściu to są rzeczywiście tabletki – leki z grupy statyn. Stosujemy te, które działają najsilniej,

w dużych dawkach, bo nasi pacjenci po prostu na słabsze leki i na mniejsze dawki nie reagują albo reagują słabo. Często dołączamy też leki, które zmniejszają wchłanianie cholesterolu w jelicie, np. ezetimib. Mamy także inne możliwości – dostępna na polskim rynku jest nowa grupa leków: inhibitory PCSK9. Niestety, w odróżnieniu od wcześniej wymienionych, te nowe leki nie są jeszcze refundowane. Przyjmujemy je w postaci podskórnych zastrzyków – jeden na dwa tygodnie. To rozwiązanie jest wygodniejsze dla pacjenta i, jeśli chodzi o w obniżanie „złego” cholesterolu (LDL), to najbardziej skuteczne preparaty, które kiedykolwiek były dla nas dostępne. Problemem jest wysoka cena, w związku z tym niewielu pacjentów jest w stanie sobie dziś na nie pozwolić. Liczymy na pojawienie się nowych programów terapeutycznych umożliwiających leczenie tą nowoczesną grupą leków. Uważam, że nasi pacjenci z uwagi na bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe oraz determinizm genetyczny powinni jako pierwsi być objęci ew. refundacją takiego leczenia.

Mamy jeszcze jeden sposób leczenia oprócz farmakoterapii – LDL aferezę. Wykonujemy ten zabieg od kilku lat w naszej klinice. Można go porównać do dializy – podłączamy pacjenta do urządzenia, które niejako filtruje jego krew i odsiewa „zły” cholesterol. LDL afereza trwa kilka godzin, wykonuje się ją raz na dwa tygodnie, podobnie jak terapię, o której wspomniałem. Zabieg ten również daje wysoką skuteczność, jednak konieczne jest jego powtarzanie, co oznacza też duży dyskomfort dla pacjenta, bo jednak raz na dwa tygodnie lub częściej trzeba do nas przyjść i spędzić kilka godzin w klinice. Korzystamy z tej możliwości, kiedy nie umiemy sobie w inny sposób poradzić, kiedy farmakologia nie jest skuteczna.

Warto podkreślić, że alternatywa: nowe leki versus LDL afereza oznacza większy komfort pacjenta przy porównywalnej cenie. Wydaje się, że to jest kolejny argument za potencjalnym wdrożeniem nowych terapii.

#### ■ **Tego typu leczenie trwa do końca życia?**

Rzeczywiście tak jest – te leki działają objawowo. Nie likwidujemy mutacji genetycznej, ona wciąż przyczynia się do wadliwego metabolizmu. Minimalizujemy za to skutek tej mutacji. Chcę też przy tej okazji obalić mity krążące gdzieś na forach internetowych, że jeśli raz wdrożymy to leczenie, trzeba je kontynuować do końca życia. Takiej zależności nie ma – nie ma się czego obawiać. Natomiast jest inna zależność, bardzo jasna: przyjmuję leczenie – mam skutek, na którym mi zależy; jeśli je przerywam z jakiegoś powodu – to oczywiście ten pozytywny efekt terapeutyczny zanika i wchodzę znowu w grupę ryzyka. Oczywiście wiemy, że kobiety w okresie ciąży i karmienia tych leków brać nie będą i to traktujemy jako dopuszczalne ze względu na wszystkie potencjalne objawy uboczne związane z działaniem takich leków na płód. Chcemy, by pacjenci byli po pierwsze świadomi swojego problemu, po drugie świadomi faktu, że terapia jest skuteczna tylko przy ich zaangażowaniu. Jakiegokolwiek byśmy wymienili potencjalne efekty uboczne oddziaływania tego leczenia, to bilans jest dla pacjenta bardzo wyraźnie pozytywny i to jest najistotniejsze. Bardzo zależy nam na tym, żeby lekarze, którzy z nami współpracują, czy to w podsta-

wowej opiece zdrowotnej, czy też nasi koledzy kardiolodzy, neurologi, podtrzymywali pacjenta w decyzji o długoletniej terapii.

#### ■ **Podsumowując – jaki jest cel działania Poradni Hipercholesterolemii Rodzinnej?**

Zostaliśmy powołani przez Ministerstwo Zdrowia do jednego zasadniczego celu, a mianowicie do wykrywania w naszym kraju pacjentów z najwyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym poprzez wykonanie pełnej diagnostyki genetycznej u osób z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej. I tę misję staramy się realizować. Z doświadczeń innych krajów wiemy, że wczesna diagnostyka daje możliwość terapii i zmniejszenia ryzyka powikłań, w tym zgonów z powodów powikłań miażdżycy. Chcemy jak najefektywniej wykorzystać dane nam możliwości organizacyjne poprzez zdiagnozowanie jak największej grupy polskich pacjentów. Warto podkreślić, że bez leczenia takie osoby mają bardzo złe rokowanie, ich terapia nie jest kaprysem, wymysłem, ale warunkiem ratowania życia. Mamy nadzieję, że nasze doświadczenia jako modelowego ośrodka z największą w kraju praktyką kliniczną zostaną w przyszłości uwzględnione w realizacji opieki nad pacjentami z hipercholesterolemią rodzinną przez płatnika publicznego.

#### ■ **Dziękuję za rozmowę.**

Rozmawiała Wioleta Wójcik

## Grant dla naukowca

**Dr Elżbieta Senkus-Konefka** z Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii otrzymała grant w ramach konkursu „OPUS 13” organizowanego przez Narodowe Centrum Nauki. Celem nagrodzonego projektu jest opisanie cech kliniczno-patologicznych raków piersi wykazujących ekspresję tylko jednego typu receptora hormonalnego (albo receptora estrogenowego, albo progesteronowego) w powiązaniu z ich cechami molekularnymi, włączając w to

profil ekspresji mikroRNA oraz ekspresję wariantów receptorów hormonalnych na poziomie mRNA. Realizacja projektu pozwoli lepiej zrozumieć patogenezę i przebieg kliniczny raka piersi. Wszystko to może przełożyć się na lepsze wyniki leczenia w tej grupie chorych.

Wysokość grantu to 661 860 zł. Projekt będzie realizowany przez najbliższe 3 lata w Katedrze i Klinice Onkologii i Radioterapii oraz Katedrze i Zakładzie Patomorfologii. ■

## Stypendia Ministra Zdrowia przyznane

**Mgr farm. Krzesimir Ciura**, doktorant Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej został laureatem jednego z pięciu stypendiów Ministra Zdrowia. Dorobek naukowy doktoranta składa się z 19 prac w czasopismach znajdujących się na liście filadelfijskiej o łącznej wartości współczynnika oddziaływania równym 36,405 oraz 17 artykułów w polskich czasopismach farmaceutycznych. Jest on również współautorem rozdziału w książce pt. *Chemometrics in Chromatography*. ■

