

# Familiárna hypercholesterolémia a liečba alirokumabom

*MUDr. Agneša Okkelová*

*Diabetologická ambulancia Topoľčany*

## Abstrakt

Familiárna hypercholesterolémia (FH) je autozómovo dominantne dedičné ochorenie spôsobené mutáciou v géne pre LDL-receptor (*low density lipoprotein receptor*). Pacienti s FH predstavujú populáciu s vysokým rizikom vývinu včasnej ischemickej choroby srdca.

1

Familiárna hypercholesterolémia má nasledujúce charakteristiky:

- najčastejšie vrodené ochorenie metabolizmu lipidov
- charakterizované zvýšenou hladinou LDL-C a celkového cholesterolu a jeho ukladaním do tkanív, čo sa prejavuje kožnými xantómami a tvorbou ateromatóznych plátov v cievach a s tým súvisiacou predčasnou klinickou manifestáciou aterosklerózy predovšetkým vo forme ICHS
- toto ochorenie je zradné svojím relatívne dlhým bezpríznakovým obdobím až do prvej klinickej manifestácie, ktorá môže byť často nielen prvým, ale, žiaľ, aj posledným prejavom
- dominantná je dedičnosť = výskyt v rodinách
- neliečená FH výrazne zvyšuje riziko IM a predčasného úmrtia
- u väčšiny chorých je nutná agresívna terapia

Existujú dva typy FH: heterozygotná (**HeFH**) a homozygotná (**HoFH**).

OCHORENIE	POPIS
<b>Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia (HeFH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spôsobená <b>jednou defektnou alelou</b> génu pre LDL-receptor (polovičná expresia)</li> <li>• Prevalencia: 1/200 – 1/500</li> <li>• Hladiny LDL-C: 2 x zvýšené oproti normálu 4,9 – 9,1 mmol/l (190 – 350 mg/dl)</li> <li>• Predčasná ICHS je bežná: <ul style="list-style-type: none"> <li>– od 30 do 40 rokov u mužov</li> <li>– od 40 do 50 rokov u žien</li> </ul> </li> </ul>
<b>Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spôsobená <b>dvoma defektnými alelami</b> génu pre LDL-receptor</li> <li>• Prevalencia: 1/1 000 000</li> <li>• Hladiny LDL-C: 4 x zvýšené oproti normálu 10,3 až 25,9 mmol/l (400 až 1 000 mg/dl)</li> <li>• Rozsiahla závažná ateroskleróza a veľmi závažné klinické aterosklerotické prejavy</li> </ul>

## Diagnostika FH

2

Diagnostika pacienta s FH sa zakladá na biochemickom a klinickom vyšetrení vrátane presnej rodinnej anamnézy. Pri biochemickom vyšetrení sa u pacienta s FH zisťuje zvýšená hladina celkového a LDL-cholesterolu a normálna hladina triglyceridov.

### Anamnéza:

predčasná manifestácia aterosklerózy u príbuzných

- AKS u mužov < 55 rokov
- AKS u žien < 60 rokov

### Klinická:

- *asymptomatická*
- *predčasný výskyt KV príhody*
- *šlachové xantómy*
- *arcus lipoides*
- *xantelesma palpebrarum*

### Biochemická:

- LDL-C ↑ (nad 3 mmol/l)
- Celkový cholesterol ↑ (nad 5 mmol/l)

### Genetická:

- Mutácia génu LDL-R
- Mutácia génu APO B

## Kritériá FH:

### 1. DUTCH kritériá pre diagnostiku FH

KRITÉRIUM	POPIS	BODY
Rodinná anamnéza	Prvostupňový príbuzný s predčasnou ICHS (m < 55 rokov, ž < 60 rokov) alebo vaskulárnym ochorením ALEBO prvostupňový príbuzný s LDL-c > 95. percentilom	1
	Prvostupňový príbuzný so šlachovými xantómami a/alebo arcus lipoides corneae ALEBO deti vo veku < 18 rokov s LDL-c > 95. percentilom	2
Osobná anamnéza	Predčasná manifestácia ICHS (m < 55 rokov, ž < 60 rokov)	2
	Predčasná manifestácia cerebrovaskulárneho ochorenia alebo periférnej aterosbotickej komplikácie (m < 55 rokov, ž < 60 rokov)	1
Fyzikálne vyšetrenie	Šlachové xantómy	6
	Arcus lipoides corneae vo veku < 45 rokov	4
Laboratórne vyšetrenie (HDL-c a TG v norme)	LDL-c ≥ 8,5 mmol/l	8
	LDL-c 6,5-8,4 mmol/l	5
	LDL-c 5,0-6,4 mmol/l	3
	LDL-c 4,0-4,9 mmol/l	1
DNA analýza	Preukázaná mutácia v géne pre LDL receptor, apolipoproteín B alebo PCSK9	8

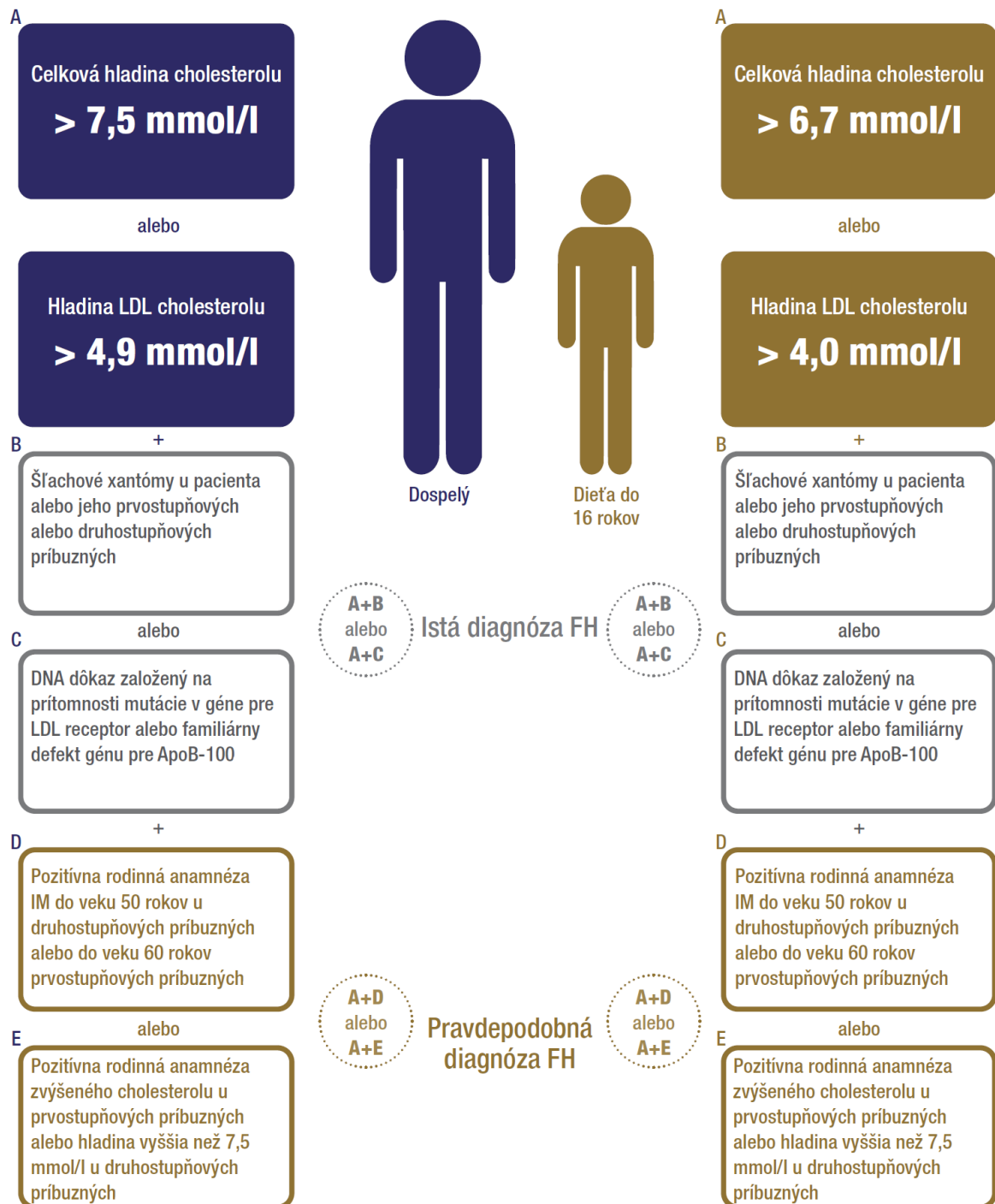
FH - familiárna hypercholesterolémia; ICHS - ischemická choroba srdca; m - muž; ž - žena; LDL-c - LDL cholesterol; HDL-c - HDL cholesterol; TG - triglyceridy; PCSK9 - proproteín konvertáza subtilizínu/kexínu typu 9.

V každej z kategórií - rodinná a osobná anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, laboratórne vyšetrenie a DNA analýza je zvolená len jedna - najvyššia možná bodová hodnota.<sup>1</sup>

#### Interpretácia:

- Diagnóza FH je istá pri skóre **> 8 bodov**
- Pravdepodobná FH pri skóre **6-8 bodov**
- Možná FH pri skóre **3 - 5 bodov**
- Nepravdepodobná FH pri skóre **< 3 body**

## 2. Simon Broome, kritériá pre diagnostiku FH



Simon Broome Register Kritériá pre diagnostiku FH

## 3. WHO MEDPED kritéria

- celkový cholesterol > 6,7 mmol/l, ak má pacient menej ako 16 rokov
- celkový cholesterol > 7,5 mmol/l, ak má pacient vyše 16 rokov

- 1. normálne triglyceridy, neprítomnosť sekundárnych príčin hyperlipoproteinémie
- 2. šľachové xantómy u pacienta a/alebo jeho prvostupňových a druhostupňových príbuzných
- 3. pozitívna osobná a/alebo rodinná anamnéza IM do veku 60 rokov
- 4. výskyt hypercholesterolémie > 7,5 mmol/l u prvostupňových a druhostupňových príbuzných

Pre istú diagnózu musia byť splnené kritériá zahrnuté v bodoch 1 a 2. Pre pravdepodobnú diagnózu musia byť splnené kritériá v bodoch 1 a 3, alebo 1 a 4.

## Liečba FH

U pacientov s FH je hlavným cieľom prevencia vzniku včasnej ICHS. To si bezpodmienečne vyžaduje diétnu aj farmakologickú liečbu.

### Primárny cieľ liečby FH - ZNÍŽENIE LDL-C

- zníženie LDL-C o 1 mmol/l je spojené so znížením KV mortality a morbidity o 22 %
- Normálna hodnota u zdravého dospelého jedinca:
  - Celkový cholesterol < 5,0 mmol/l
  - LDL-cholesterol < 3,0 mmol/l
  - Triacylglyceroly < 1,7 mmol/l
  - HDL-cholesterol:
    - > 1,0 mmol/l u mužov
    - > 1,2 mmol/l u žien

### ESC/EAS guidelines 2019

- Opakovaná KV príhoda do 2 rokov – LDL-C < 1,0 mmol/l
- Pacient vo **VEĽMI VYSOKOM** riziku: SCORE riziko  $\geq 10$  % LDL-C < 1,4 mmol/l alebo jeho zníženie o 50 % z východiskovej hodnoty
- Pacient vo **VYSOKOM** riziku: SCORE riziko 5 – 10 % LDL-C < 1,8 mmol/l

- Pacient v **STREDNOM** riziku: **SCORE riziko** < 5 % LDL-C < 2,6 mmol/l

#### Medzi lieky znižujúce hladinu LDL-cholesterolu patria:

- sekvestranty žlčových kyselín (tzv. živice)
- inhibítory HMG-CoA reductázy (tzv. statíny) – základ hypolipidemickej liečby na zníženie hladín LDL-cholesterolu
- inhibítor absorpcie cholesterolu ezetimib
- kyselina nikotínová a jej deriváty
- inhibítory PCSK9
- inclisiran
- kyselina bempedoová

V prípade FH alebo ak pacient nie je schopný udržať si veľmi nízku hladinu LDL-cholesterolu (< 1,8 mmol/l), môžu pacienti vyžadovať **kombináciu rôznych liekov**.

6

#### Anamnéza

Pacientka, žena vo veku 60 rokov. Pracuje ako predavačka. Dvadsať rokov sa lieči na hypertenziu, familiárnu hypercholesterolémiu. Má prítomnú xantelasma palpebrarum bilat. Má pozitívnu rodinnú anamnézu včasných kardiovaskulárnych príhod u prvostupňových príbuzných.

Otec prekonal infarkt myokardu (IM). Obidvaja rodičia majú hypercholesterolémiu a neprimerane vysoké hodnoty lipidového spektra. Brat tiež prekonal IM. Dlhodobu bez antihypolipidemickej liečby pre intoleranciu všetkých hypolipidemík.

Liečba simvastatínom, atorvastatínom aj ezetimibom zlyhala pre bolesti svalov a kŕče.

Fyzická aktivita: pravidelný pohyb, nefajčiarka, racionálna nízkotuková diéta, abstinencia od alkoholu

BMI: 27,22 kg/m<sup>2</sup>.

## Popis kazuistiky

### Kontrolné vyšetrenie 7. 10. 2019

Hladina lipidov: Celkový cholesterol 10,55 mmol/l, S-LDL-C 8,93 mmol/l, S-HDL 1,85 mmol/l, S-triglyceridy 2,44 mmol/l.

Vzhľadom na intoleranciu statínov a ezetimibu bol jedinou možnou liečbou PCSK9 inhibítor.

### Kontrolné vyšetrenie 12. 12. 2022

Celkový cholesterol 7,96 mmol/l, LDL-C 5,92 mmol/l, HDL 1,67 mmol/l, TRIGL. 1, 868 mmol/l

### Kontrolné vyšetrenie 17. 4. 2023

Celkový cholesterol 6,60 mmol/l, LDL-C 4,92 mmol/l, HDL 1,77 mmol/l, TAG 1,28 mmol/l

### Kontrolné vyšetrenie 7. 8. 2023

Pacientke bola opakovane schválená liečba alirokumabom 150 mg 2 x mesačne.

Celkový cholesterol 5,97 mmol/l, S.LDL-C 3,36 mmol/l, S-HDL 1,38 mmol/l, S-Trigl. 2,94 mmol/l.

Pacientka je poučená, motivovaná na liečbu. Ďalej dodržiava prísny diétny aj pohybový režim.

## Diskusia

Pacientka na monoterapii alirokumabom – vzhľadom na intoleranciu statínov a ezetimibu dosiahla 50 % zníženie LDL-cholesterolu. Pochopila dôležitosť dodržiavania prísnej diéty a pohybového režimu, a tým aj zníženie možných kardiovaskulárnych komplikácií.

## Záver

S liečbou PCSK9 inhibítorom som veľmi spokojná. Aktuálne je to jediná cesta liečby ťažkej familiárnej hypercholesterolémie, ktorá dáva nádej na kvalitný život u pacientov s intoleranciou statínov, a ezetimibu a u pacientov s ťažkým kardiovaskulárnym rizikom.

*Literatúra je u autora*

*Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta odlišovať.*