

TERAPIA

EREPRINT Z NR. 10 (393) | PAŹDZIERNIK 2020

Hipercholesterolemia rodzinna – czy można ją rozpoznać już w gabinecie lekarza rodzinnego?

dr hab. n. med. **Piotr Dobrowolski,**

prof. dr hab. n. med. **Aleksander Prejbisz,**

prof. dr hab. n. med. **Andrzej Januszewicz**

Rada Naukowa

Przewodnicząca:

Prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska, Warszawa

Annette Bruchfeld, Sztokholm, Szwecja

Prof. dr hab. Lidia Brydak

Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan

Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszkiewicz

Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak

Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Prof. Vladimír Tesar, Praga, Czechy

Redakcja

Redaktor naczelna:

prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Redaktor tematyczny:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszkiewicz

prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz

dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski

Dyrektor ds. publikacji:

Elżbieta Bernatowicz, tel. 608 448 869

Z-ca dyrektora ds. publikacji:

Agnieszka Rońda-Bień, tel. 608 448 860

Sekretarz redakcji:

Anna Bogdańska, tel. 22 299 55 60

Konrad Korzyb, tel. 608 448 875

Konsultacja i współpraca:

Barbara Milczarek, tel. 601 560 045

Skład: Michał Lis

TERAPIA

Wydawca

Terapia Media Sp. z o.o.

Prezes: Juliusz Kłosowski

Adres redakcji:

ul. Banderii 4 lok. 227, 01-164 Warszawa

tel. 22 299 55 60

faks 22 299 55 61

e-mail: terapia@warsawvoice.pl

<http://www.terapia.com.pl>

Kolportaż i prenumerata:

Anna Krawczyk, tel. 22 299 55 60, 608 448 876

e-mail: prenumerata.terapia@warsawvoice.pl

Ogłoszenia: tel. 608 448 869, 608 448 860

Druk: ArtDruk, ul. Napoleona 2, 05-230 Kobyłka

e-ISSN 1689-4316

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń.

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Hipercholesterolemia rodzinna – czy można ją rozpoznać już w gabinecie lekarza rodzinnego?

dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski^{1,2},
prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz¹,
prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz¹

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz

²Samodzielna Poradnia Lipidowa, Narodowy Instytut Kardiologii

Kierownik: dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski

Hipercholesterolemia rodzinna (*familial hypercholesterolemia*, FH) jest jedną z najczęstszych chorób dziedzicznych. Zakłada się, że występuje ona u 1 na 220 osób (1).

Do rozwoju choroby prowadzi mutacja w jednym z genów kodujących białka, których zadaniem jest usuwanie cholesterolu z krwi. Dotychczas poznano mutacje w genach: *LDLR*,

APOB, *PCSK9*. Mutacja w genie kodującym białko LDLR jest najczęstsza i odpowiada za rozwój ponad 95% przypadków choroby (1,2).

FH jest chorobą monogenową, dziedziczącą się w sposób autosomalnie dominujący. Dlatego choroba ta może występować u 1 : 2 dzieci chorych na FH. Wyróżnia się hipercholesterolemię rodzinną heterozygotyczną (jeden uszkodzony allel w genie) oraz znacznie rzadziej występującą, 1 na 300 000 osób, hipercholesterolemię rodzinną homozygotyczną (dwa uszkodzone allele w genie). FH występuje z podobną częstością u kobiet i mężczyzn (1).

- **Hipercholesterolemia rodzinna jest jedną z najczęstszych chorób dziedzicznych.**
- **Podstawowym objawem hipercholesterolemii rodzinnej jest bardzo wysokie stężenie cholesterolu stwierdzone już od dzieciństwa.**
- **Długotrwałe narażenie na wysokie stężenie cholesterolu prowadzi do szybkiego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji do występowania już w młodym wieku jawnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej.**
- **Hipercholesterolemię rodzinną można rozpoznać już na podstawie wywiadu i stężenia cholesterolu.**
- **Leczenie farmakologiczne u osób z hipercholesterolemią rodzinną obejmuje intensywną terapię statyną i/lub ezytymibem a w przypadku, gdy nie pozwala ona na osiągnięcie docelowych leczenia inhibitorami PCSK9.**

Objawy hipercholesterolemii rodzinnej

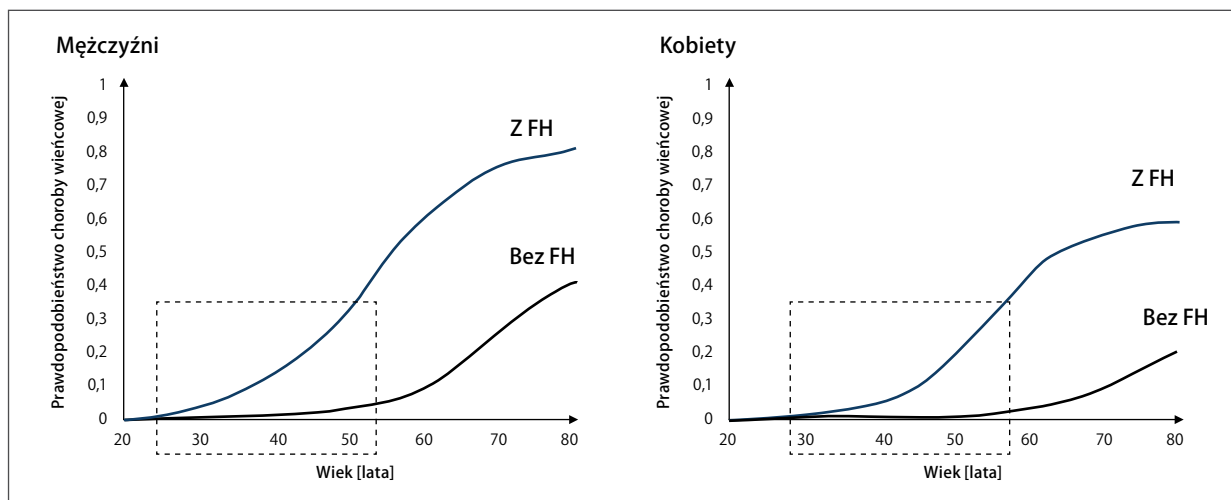
Podstawowym objawem hipercholesterolemii rodzinnej jest bardzo wysokie stężenie cholesterolu stwierdzone już od dzieciństwa (1). Długotrwałe narażenie na wysokie stężenie cholesterolu prowadzi do szybkiego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji do występowania w młodym wieku jawnej klinicznie choroby sercowo-naczyniowej (ryc. 1). Zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych wykazano już u 17-letnich mężczyzn i 25-letnich kobiet z FH.

W badaniu SAFEHEART (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study*) wykazano trzykrotny wzrost częstości występowania choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy u chorych z potwierdzaną w badaniu genetycznym FH vs chorzy bez hipercholesterolemii rodzinnej.

Należy podkreślić, że nie tylko rozwój bezobjawowej choroby sercowo-naczyniowej jest u chorych z FH szybszy. Wykazano również, że u nieleczonych chorych z heterozygotyczną postacią FH pierwszy zawał serca występuje ok. 20 lat wcześniej w porównaniu z populacją ogólną. Jeszcze gorsze rokowanie sercowo-naczyniowe jest u chorych z hipercholesterolemią

Tabela 1. Skala *The Dutch Lipid Network Criteria* służąca do rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej

KRYTERIA	LICZBA PUNKTÓW
1. WYWIAD RODZINNY	
Krewny pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną (mężczyźni < 55. r.ż.; kobiety < 60. r.ż.) chorobą wieńcową lub chorobą naczyń, bądź krewny pierwszego stopnia, u którego stwierdzono stężenie LDL-C > 95. centyla	1
Krewny pierwszego stopnia, u którego występują kępkki żółte ścięgien i/lub starczy rąbek rogówkowy, lub dzieci < 18. r.ż. ze stężeniem LDL-C > 95. centyla	2
2. WYWIAD KLINICZNY	
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni < 55. r.ż.; kobiety < 60. r.ż.) chorobą wieńcową	2
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni < 55. r.ż.; kobiety < 60. r.ż.) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych	1
3. BADANIE PRZEDMIOTOWE	
Kępkki żółte ścięgien	6
Starczy rąbek rogówkowy u osoby < 45. r.ż.	4
4. STĘŻENIE LDL-C BEZ LECZENIA	
≥ 8,5 mmol/l (≥ 325 mg/dl)	8
6,5–8,4 mmol/l (251–324 mg/dl)	5
5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3
4,0–4,9 mmol/l (155–190 mg/dl)	1
5. ANALIZA DNA	
Mutacja czynnościowa w genie <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> lub <i>PCSK9</i>	8
Należy wybrać tylko jeden (największy) wynik punktowy w każdej grupie, rozpoznanie opiera się na łącznej liczbie uzyskanych punktów:	
„Pewne” rozpoznanie FH > 8 pkt	
„Prawdopodobne” rozpoznanie FH 6–8 pkt	
„Możliwe” rozpoznanie FH 3–5 pkt	



Rycina 1. Ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u chorego z hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu z chorymi bez FH (12)

Tabela 2. Przelicznik stężenie cholesterolu LDL do skali DUTCH przy stosowanym leczeniu hipelipemizującym

LECZENIE	PRZELICZNIK
ATORWASTATYNA [mg/dl]	
10	1,6
20	1,8
40	2,0
80	2,2
ATORWASTATYNA/EZETYMIB [mg/dl]	
10/10	2,0
20/10	2,2
40/10	2,2
80/10	2,5
ROSUWASTATYNA [mg/dl]	
5	1,8
10	1,9
20	2,1
40	2,4
80	2,4
ROSUWASTATYNA/EZETYMIB [mg/dl]	
10/10	2,5
20/10	2,7
40/10	3,3

homozygotyczną. W grupie tej zawały serca występują już przed 30. r.ż., a nawet wcześniej (2–4,11).

U kogo podejrzewać hipercholesterolemię rodzinną heterozygotyczną?

Hipercholesterolemię rodzinną należy podejrzewać w przypadku:

- wysokiego poziomu cholesterolu całkowitego (> 310 mg/dl) i/lub LDL (*low-density lipoproteins*) (> 190 mg/dl) u pacjenta lub u krewnych;
- przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym oraz występowania hipercholesterolemii rodzinnej u krewnych;
- obecnych żółtaków ścięgien lub rąbka rogówkowego u pacjenta lub u krewnych;
- wywiadu rodzinnego przedwczesnych nagłych zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych.

Jak diagnozować hipercholesterolemię rodzinną heterozygotyczną?

Złotym standardem w diagnostyce FH jest badanie genetyczne w celu potwierdzenia mutacji w genach kodujących

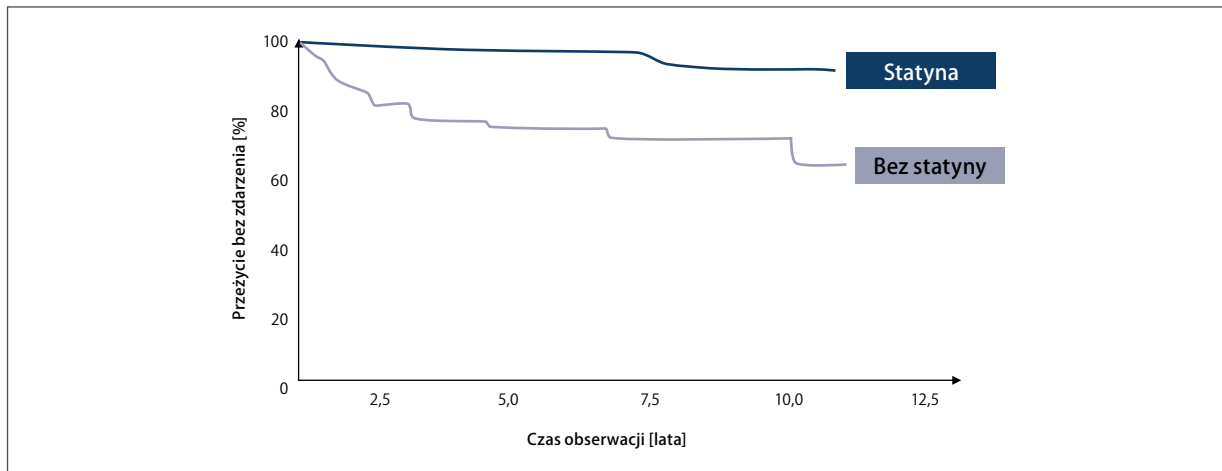
Tabela 3. Montrealska skala FH do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z hipercholesterolemią rodzinną

ZMIENNE	PUNKTY
WIEK	
≤ 21	0
22–28	4
29–35	8
36–42	12
43–49	16
50–56	20
57–63	24
> 63	28
STĘŻENIE HDL-C [mg/dl]	
≤ 23	12
23–34	9
35–46	6
47–58	3
> 58	0
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE	
TAK	2
NIE	0
PALENIE PAPIEROSÓW	
TAK	1
NIE	0
PŁEĆ	
Mężczyzna	3
Kobieta	0

białka: LDLR, APOB i PCSK9 (2–4). W tym miejscu należy jednak podkreślić, że istnieje wiele nieznanych jeszcze mutacji genów prowadzących do rozwoju hipercholesterolemii rodzinnej. W związku z tym, brak potwierdzenia mutacji w badaniu genetycznym nie wyklucza obecności FH.

Kolejnym narzędziem do rozpoznawania FH jest ocena klinicznego prawdopodobieństwa występowania hipercholesterolemii rodzinnej. W tym celu najczęściej wykorzystuje się skalę *The Dutch Lipid Network Criteria* (1). W jej skład wchodzi: ocena stężenia cholesterolu LDL (LDL-C), wywiad rodzinny, elementy badania fizykalnego wskazujące na FH oraz wynik badania genetycznego (tab. 1) – osiągnięcie > 8 pkt pozwała na rozpoznanie pewnej klinicznie hipercholesterolemii rodzinnej.

Ważnym aspektem prawidłowego oszacowania ryzyka występowania FH przy użyciu skali DUTCH jest określenie



Rycina 2. Wpływ stosowania statyn na ryzyko zgonu u chorych z hipercholesterolemią rodzinną (11)

prawkidłowego stężenia cholesterolu LDL. Należy pamiętać, że do skali powinno się wykorzystać najwyższe ocenione stężenie LDL-C. Jeśli natomiast pacjent otrzymuje leczenie hipolipemizujące, należy pomnożyć obecne stężenie cholesterolu przez odpowiednią wartość, która w przybliżonym stopniu oszacuje wyjściowe stężenie cholesterolu LDL. W tabeli 2 podano wartości przelicznika dla najczęściej stosowanego leczenia hipolipemizującego.

U kogo podejrzewać hipercholesterolemię rodzinną homozygotyczną?

Kliniczne kryteria służące do diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej heterozygotycznej nie powinny być wykorzystywane w celu oceny w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej homozygotycznej. Zatem u kogo podejrzewać homozygotyczną postać FH? Przede wszystkim u chorych z bardzo wysokim stężeniem cholesterolu LDL – u nieleczonych > 500 mg/dl, natomiast u osób leczonych maksymalną dawką leków hipolipemizujących > 300 mg/dl, a ponadto u chorych z wywiadem heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej (1,4).

Jakie jest ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z hipercholesterolemią rodzinną?

Wytyczne *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)* z 2019 r. dotyczące postępowania w dyslipidemiach zaliczają chorych z FH do kategorii bardzo wysokiego (pacjenci z FH i jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy) i wysokiego (pozostali chorzy z FH) ryzyka sercowo-naczyniowego (1,5,6).

Dodatkowo, do doprecyzowania ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych z FH można wykorzystać skalę FH powstałą w Montrealu (*The Montreal FH Score*) (tab. 3). Pacjenci uzyskujący powyżej 20 pkt w tej skali mieli 10 razy wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z tymi, którzy mieli mniej niż 20 pkt.

Jakie są wartości docelowe stężenia cholesterolu LDL u chorych na hipercholesterolemię rodzinną?

Docelowe wartości stężenia LDL-C zależą ściśle od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego.

■ **Grupa bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:** chorzy z FH i chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy – zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).

■ **Grupa wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego:** chorzy z FH bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy – zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl).

Jaki jest schemat leczenia hipolipemizującego u chorych z hipercholesterolemią rodzinną?

Leczenie obniżające stężenie cholesterolu LDL należy rozpocząć u chorych z hipercholesterolemią rodzinną jak najszybciej (1,6). Pozwoli to na zmniejszenie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów.

Podstawowym elementem terapii obniżającej stężenie cholesterolu jest modyfikacja stylu życia, natomiast lekiem pierwszego wyboru jest silnie i długo działająca statyna (1,6–8). Według wytycznych ESC/EAS zaleca się stosowanie atorwastatyny i rosuwastatyny (IA). Udowodniono, że statyny u chorych z FH pozwalają na zmniejszenie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (ryc. 2) (11).

Większość chorych z hipercholesterolemią rodzinną z powodu bardzo wysokiego stężenia cholesterolu LDL wymaga leczenia co najmniej dwoma lekami hipolipemizującymi. Dlatego należy dołączyć lek drugiego rzutu – ezetymib (IA) (1,7,9). Dodanie go do statyny pozwala na dodatkowe obniżenie stężenia cholesterolu LDL od 15 do 20% (1).

Niestety, mimo leczenia statyną w połączeniu z ezetymibem duża grupa chorych z FH nie osiągnie przy takim leczeniu docelowej wartości stężenia cholesterolu LDL. Obecnie w terapii zaburzeń lipidowych wykorzystuje się nowe leki – inhibitory PCSK9. Są to ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG, modyfikujące stężenie lipidów poprzez hamowanie konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). Wybiórcze wiązanie się leku z PCSK9 uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorami dla lipoprotein o niskiej gęstości

Tabela 4. Lista ośrodków realizujących program Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej” inhibitorami PCSK9

Bydgoszcz, ul. Ujejskiego 75, 85-168
Częstochowa, ul. Bialska 104/118, 42-200
Gdańsk, ul. Dębinki 7, 80-952
Katowice, ul. Ziołowa 45-47, 40-635
Katowice, ul. Ceglana 35, 40-952
Kielce, ul. Grunwaldzka 45, 25-736
Kraków, ul. Prądnicka 80, 31-202
Kraków, ul. Mikołaja Kopernika 36, 31-501
Lublin, Aleja Kraśnicka 100, 20-718
Lublin, ul. Dr. K. Jaczewskiego 8, 20-954
Łódź, ul. Rzgowska 281/289, 93-338
Łódź, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347
Łódź, ul. Pomorska 251, 92-213
Poznań-Nowe Miasto, ul. Szwajcarska 3, 61-285
Poznań-Stare Miasto, ul. Długa 1/2, 61-848
Przeworsk, ul. Szpitalna 16, 37-200
Rzeszów, ul. Lwowska 60, 35-301
Szczecin, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111
Toruń, ul. Św. Józefa 53-59, 87-100
Ustroń, ul. Zdrojowa 6, 43-450
Warszawa, ul. Banacha 1A, 02-097
Warszawa, ul. Powsińska 61/63, 02-903
Warszawa, ul. Alpejska 42, 04-628
Opole, Aleja Wincentego Witosa 26, 45-401
Zabrze, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41-800
Zielona Góra, ul. Zyty 26, 65-046
Wrocław, ul. Borowska 213, 50-556
Legnica, ul. Iwaszkiewiczza, 59-220

(LDL) na powierzchni hepatocytów, co zapobiega degradacji tych receptorów, a w efekcie powoduje zwiększenie gęstości ich występowania i zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

Dowiedziano, że dołączenie do terapii statyną i ezetymibem inhibitorów PCSK9 umożliwia dodatkowe obniżenie stężenia LDL-C o ok. 60%. Ponadto, co warto podkreślić, w badaniu FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) z jednym z in-

hibitorów PCSK9 – ewolokumabem – zaobserwowano istotną redukcję liczby zawałów serca, udarów mózgu oraz konieczności rewaskularyzacji tętnic wieńcowych.

Obecnie Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje program „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej” inhibitorami PCSK9, który jest realizowany w kilkudziesięciu placówkach w Polsce (tab. 4).

Kaskadowa diagnostyka krewnych chorych na hipercholesterolemię rodzinną

Wczesne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej i rozpoczęcie leczenia są istotnym elementem pozwalającym u wielu osób uniknąć powikłań sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy. Dlatego diagnostykę kaskadową w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej powinno się wykonać w szczególności:

- przy stężeniu cholesterolu w osoczu bez leczenia ≥ 8 mmol/l (310 mg/dl) u dorosłego badanego lub dorosłego członka jego rodziny (lub > 95 . centyla dla wieku i płci w danym kraju);
- w przypadku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej u badanego lub członka jego rodziny;
- przy występowaniu żółtaków ścięgien u badanego lub członka jego rodziny;
- u osób z wywiadem przedwczesnych nagłych zgonów sercowo-naczyniowych w rodzinie.

Podsumowanie

Ważnym elementem postępowania w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej jest znajomość tej jednostki chorobowej. Należy podkreślić, że już na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i oceny stężenia cholesterolu w osoczu można wyodrębnić chorych z FH. Nie wymaga to specjalistycznych badań i możliwe jest zarówno w gabinecie lekarza rodzinnego, jak i lekarza kardiologa lub hipertensjologa. Identyfikacja tych chorych jest niezwykle istotna, bowiem są oni zagrożeni wczesnym wystąpieniem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca. Lekarz rodzinny może rozpocząć intensywną terapię statyną i/lub ezetymibem, a w przypadku gdy nie pozwala ona na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego, należy skierować pacjenta do ośrodka, w którym możliwe jest leczenie inhibitorami PCSK9.

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolaemia (FH) is one of the most common inherited diseases. It is assumed to affect 1 in 220 people. The main symptom of FH is very high cholesterol levels, which have been found since childhood. Long-term exposure to high cholesterol levels leads to the rapid development of atherosclerosis, and consequently to the occurrence of clinically evident cardiovascular disease at an early age. It is worth emphasizing that FH can be diagnosed on the basis of medical history and cholesterol levels. After the diagnosis of FH, the general practitioner may initiate intensive statin and/or ezetimibe therapy, and if it does not achieve the target cholesterol levels, refer them to a center where PCSK9 treatment is possible.

Keywords: familial hypercholesterolemia, diagnosis, treatment.
Słowa kluczowe: hipercholesterolemia rodzinna, rozpoznanie, leczenie.

ŻNICTWO

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. i wsp.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41(1): 111–188.
2. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G. i wsp.: Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018, 50(9): 1219–1224.
3. Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S. i wsp.: Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci* 2018, 19(11): 3426.
4. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I. i wsp.: Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015, 36(9): 560–565.
5. Hopkins P.N.: Putting Into Perspective the Hazards of Untreated Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2017, 6(6): e006553.
6. Khera A.V., Won H.H., Peloso G.M. i wsp.: Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67(22): 2578–2589.
7. Verschuren W.J., Oosterweel D.M., Yazdanpanah M. i wsp.: Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008, 337: a2423.
8. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. i wsp.: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015, 372(25): 2387–2397.
9. Cohen J.D., Cziraky M.J., Jacobson T.A. i wsp.: Barriers to PCSK9 inhibitor prescriptions for patients with high cardiovascular risk: Results of a healthcare provider survey conducted by the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2017, 11(4): 891–900.

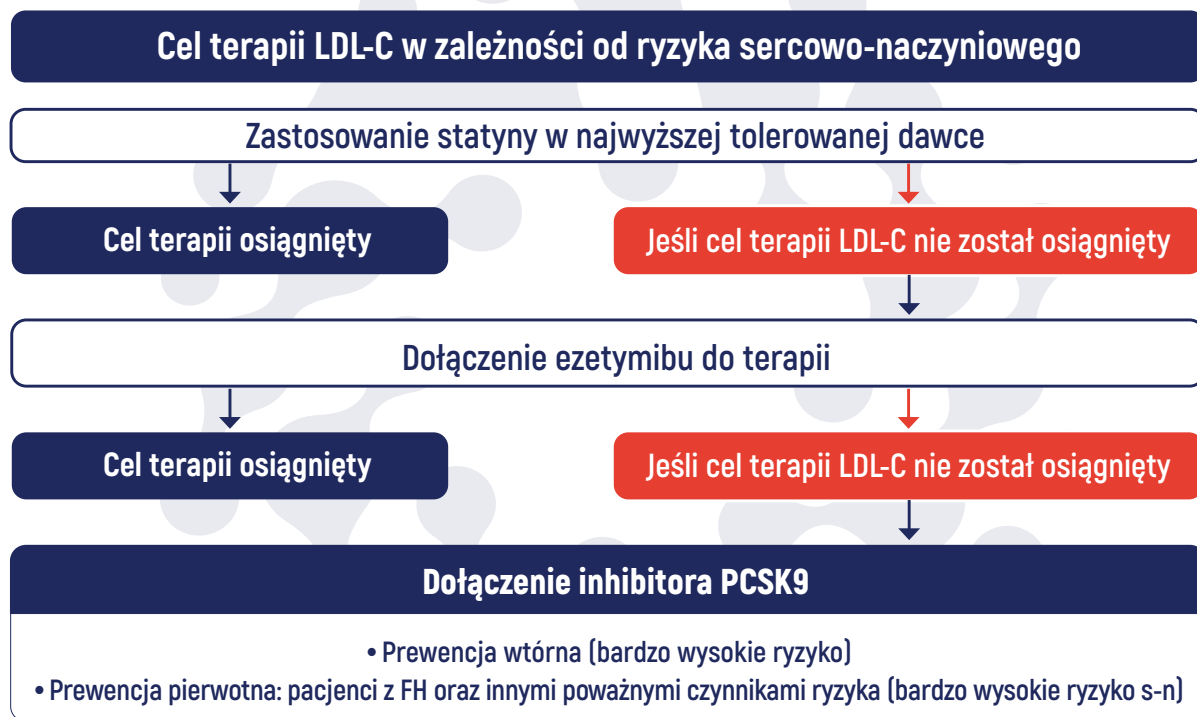
Nadesłano: 28.07.2020 r.

Przyjęto do druku: 31.07.2020 r.

Adres do korespondencji:

dr hab. Piotr Dobrowolski
Klinika Nadciśnienia Tętniczego
Narodowy Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: 22 3434339, faks: 22 3434517
e-mail: p.dobrowolski@ikard.pl

Leczenie farmakologiczne zaburzeń lipidowych ESC/EAS 2019¹



LEK REPATHA® (EWOLOKUMAB) OBNIŻA STĘŻENIE LDL-C O OKOŁO 60% NIEZALEŻNIE OD ZASTOSOWANIA INNEJ TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ².

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, European Heart Journal (2020) 41, 11188, doi:10.1093/eurheartj/ehz456 2. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B. et al., Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, „Choroby Serca i Naczyni” 2018, tom 15, nr 4, 189-210.

Skrócona informacja o leku (na podstawie ChPL z kwietnia 2020) Repatha® 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym **Skład jakościowy i ilościowy:** Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu. Repatha® jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2 wytwarzanym w komórkach jajnika chmińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA. **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzykiwań) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (SureClick). Przechrzysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy roztwór zasadniczo niezawierający cząstek stałych. **Wskazania:** Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana. Produkt leczniczy Repatha® jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety; • w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo; • w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. **Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii:** Produkt leczniczy Repatha® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. **Rozpoznana miążdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego:** Produkt leczniczy Repatha® jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miążdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka; • w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub; • samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. **Dawkowanie i sposób podawania:** Przed rozpoczęciem stosowania ewolokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszaną dyslipidemię (np. zespół nerczowy, niedoczynność tarczycy). **Hipercholesterolemia pierwotna / dyslipidemia mieszana u dorosłych:** Zalecana ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne. **Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych / młodzieży w wieku co najmniej 12 lat:** Zalecana dawka początkowa ewolokumabu to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia, częstota dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź tętna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest aferza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasował do harmonogramu zabiegów aferzy. **Rozpoznana miążdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych:** Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne. **Szczególne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat):** U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha® u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszaną dyslipidemię. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha® u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu heterozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Podanie podskórne. Ewolokumab przeznaczony jest do podawania we wstrzykiwaczu podskórnym w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Ewolokumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo. **Repatha® 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym:** Dawkę 140 mg należy podać za pomocą pojedynczego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech wstrzykiwaczy w ciągu 30 minut. Produkt Repatha® jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Ewolokumab może być również podawany przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie przeciwciała neutralizującego. Do jednorazowego wykorzystania. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano, że zmniejszenie całkowitej ekspozycji na ewolokumab może prowadzić do zmniejszenia efektu redukcji stężenia cholesterolu LDL. Dlatego może być uzasadniona uważna obserwacja tych pacjentów. **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** (C w skali Childa-Pugh) nie byli badani. Należy zachować ostrożność stosując ewolokumab u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. **Sucha naturalna guma:** Osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych. **Zawartość sodu:** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (74%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%). **Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią. Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych:** często: grypa, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość, wysypka, nudności, ból pleców, bóle stawów, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zasinienie, rumień, krwotok, ból i opuchlizna); niezbyt często: pokrzywka, objawy grypopodobne; rzadko: obrzęk naczyniorożny. **Opis wybranych działań niepożądanych: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:** Do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia. **Dzieci i młodzież:** Doświadczenie związane ze stosowaniem ewolokumabu u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Do badań klinicznych włączono czternastu pacjentów w wieku ≥ 12 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie wykazano różnic w ocenie bezpieczeństwa u młodzieży i dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ewolokumabu u dzieci i młodzieży z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Spośród 18 546 pacjentów, u których zastosowano ewolokumab w podwójnie zaślepienych badaniach klinicznych 7656 (41,3%) pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 1500 (81%) w wieku ≥ 75 lat. Nie obserwowano zasadniczych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi i młodszymi pacjentami. **Immunogenność:** W badaniach klinicznych u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ewolokumabu, dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,3% pacjentów (48 spośród 17 992). U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące w surowicy krwi, wykonano dodatkowo testy na obecność przeciwciał neutralizujących, ale nie wykazano ich u żadnej z tych osób. Obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko ewolokumabowi nie miała wpływu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź kliniczną ani bezpieczeństwo ewolokumabu. **Podmiot odpowiedzialny:** Amgen Europe BV, Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandia. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/15/1016 **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Repatha®** - kategoria dostępności Rp (produkt leczniczy wydawany na receptę) na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej.