

Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych

Management in familial hypercholesterolaemia in children and adolescents.
Position of the Lipid Expert Forum

Małgorzata Myśliwiec^{1*}, Mieczysław Walczak^{2**}, Ewa Małecka-Tendera³, Anna Dobrzańska^{4***},
Barbara Cybulska⁵, Krzysztof J. Filipiak⁶, Artur Mazur⁷, Przemysław Jarosz-Chobot³,
Agnieszka Szadkowska⁸, Andrzej Rynkiewicz⁹, Alicja Chybicka^{10#}, Piotr Socha^{11##},
Agnieszka Brandt¹, Jolanta Kubalska¹², Joanna Bautembach-Minkowska¹,
Tomasz Zdrojewski¹³, Janusz Limon^{14###}, Maciej Banach^{15####}

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

³Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴Klinika Patologii Noworodka, Instytut Pediatrii, Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

⁵Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

⁶Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁷Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów

⁸Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Diabetologii, Łódzki Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁹Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

¹⁰Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Wrocławski Uniwersytet Medyczny, Wrocław

¹¹Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

¹²Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

¹³Zakład Prewencji i Dydaktyki, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

¹⁴Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

¹⁵Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Łódzki Uniwersytet Medyczny, Łódź

*Przewodnicząca Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

**Konsultant Krajowy w Dziedzinie Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Prezes Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej

***Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii

#Prezes Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego

##Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

###Prezes Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka

####Prezes Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego

WSTĘP

Hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolemia*) jest jedną z lepiej poznanych chorób uwarunkowanych genetycznie, powodującą przyśpieszony rozwój miażdżycy i duże ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-

-naczyniowych [1–3]. Miażdżycy w przebiegu FH rozwija się podstępnie i osiąga zaawansowany etap przed wystąpieniem objawów klinicznych [4, 5]. FH jest chorobą o istotnym znaczeniu ekonomicznym dla społeczeństwa, w znaczący sposób ogranicza zdolność do pracy, a jej leczenie pochłania olbrzy-

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec, Katedra i Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk, e-mail: mysliwiec@gumed.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

mie koszty. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z FH między 20. a 39. rż. jest 100-krotnie większa niż w populacji ogólnej [6]. Dzięki wczesnej identyfikacji osób z FH już w okresie dzieciństwa i wprowadzeniu efektywnej modyfikacji stylu życia oraz farmakoterapii można istotnie zmniejszyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych w życiu dorosłym i osiągnąć oczekiwaną dla populacji długość życia [7, 8].

Niedostateczna diagnostyka i leczenie FH u dzieci w Polsce wskazuje na potrzebę podniesienia poziomu świadomości i zrozumienia tej choroby zarówno w społeczeństwie, jak i w środowisku medycznym. Kluczowym punktem w edukacji na temat FH jest zrozumienie znaczenia badań przesiewowych w populacji wieku rozwojowego oraz kaskadowego badania przesiewowego w rodzinach pacjentów, u których zdiagnozowano FH.

Celem niniejszych pracy jest przedstawienie aktualnej sytuacji epidemiologicznej, wytycznych rozpoznawania FH u dzieci i młodzieży w Polsce oraz możliwości ich skutecznego leczenia. Dokument ten stanowi uzupełnienie stanowiska Forum Ekspertów Lipidowych na temat FH u osób dorosłych [9].

EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA FH

Hipercholesterolemia rodzinna jest najczęstszą chorobą monogenetyczną [1]. Ze względu na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się dwie postaci choroby: heterozygotyczną (HeFH) i homozygotyczną (HoFH). Homozygotyczna postać FH występuje w populacji kaukaskiej z częstością 1 na milion żywych urodzeń, natomiast postać heterozygotyczna w krajach europejskich dotyczy średnio 1 osoby na 500 [6]. Szacuje się, że w Polsce jest ponad 80 tys. osób z HeFH. Wydaje się jednak, że wartość ta może być niedoszacowana.

Fenotyp FH wiąże się z mutacją jednego z trzech genów: genu receptora LDL (opisano w niej ok. 1600 różnych mutacji), genu apolipoproteiny B (Apo B) lub genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin kexin 9*) [10–12]. Mutacja genu receptora LDL dotyczy ok. 85–90% pacjentów z FH. Nieprawidłowa struktura receptorów LDL albo Apo B, która jest dla nich ligandem, zaburza wiązanie się lipoprotein zawierających Apo B z receptorami. Skutkuje to upośledzeniem katabolizmu lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie [13, 14]. W HeFH defekt dotyczy połowy receptorów LDL lub połowy cząsteczek Apo B. Trzecią niedawno wykrytą przyczyną FH jest obecność mutacji genu *PCSK9*, która łączy się ze zwiększoną aktywnością degradacyjną tego białka (*gain-of-function mutation*) w stosunku do receptorów LDL. Występuje ona stosunkowo rzadko, gdyż dotyczy mniej niż 5% badanych [12, 15].

OBRAZ KLINICZNY FH U DZIECI I MŁODZIEŻY

Postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej ma w populacji wieku rozwojowego często przebieg bezobjawowy. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego

(TC) w tej postaci wynosi od 300 mg/dl (7,76 mmol/l) do 500 mg/dl (12,93 mmol/l) [6]. Rodzice i bliscy krewni są obciążeni przedwczesną chorobą wieńcową lub rozpoznaną hipercholesterolemią. W badaniu klinicznym u osób z tą postacią FH w 2–3 dekadzie życia można zaobserwować żółtaki w ścięgnach piętowych, zwłaszcza w ścięgnach Achillesa i ścięgnach prostowników ręki oraz rąbek starczy rogówki. Chociaż żółtaki są patognomiczne dla tej choroby, to nie zawsze są obecne. Objawy kliniczne choroby wieńcowej występują na ogół w czwartej dekadzie życia [6].

W postaci homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej praktycznie w ogóle nie stwierdza się aktywności receptora dla LDL, a stężenie TC zazwyczaj wzrasta do 700–1200 mg/dl (18,1–31,03 mmol/l) [6]. Podwyższone stężenie cholesterolu stwierdza się już u noworodków. Żółtaki w skórze mogą tworzyć się już w ciągu kilku pierwszych miesięcy, a w ścięgnach przyjmują postać guzowatą. U młodych pacjentów z HoFH występują objawy choroby wieńcowej, rozsiaanej miażdżycy tętnic obwodowych, stenozы aortalnej i choroby naczyniowo-mózgowej. Na prawidłowe rozpoznanie choroby mogą naprowadzić zmiany w skórze i ścięgnach oraz obciążający wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej [6, 9].

ZASADY PRZEPROWADZANIA BADANIA GOSPODARKI LIPIDOWEJ U DZIECI I MŁODZIEŻY

Stężenia TC w surowicy są niższe podczas życia wewnątrzmacicznego i po urodzeniu. Stężenie TC i cholesterolu o niskiej gęstości (LDL-C) rośnie gwałtownie podczas pierwszego tygodnia życia dziecka, a następnie stopniowo do 2. rż. [16]. W następnych latach życia dziecka stężenia lipidów i lipoprotein utrzymują się na względnie stałym poziomie aż do okresu dojrzewania [16–18]. Podczas pokwitania stężenie LDL-C obniża się średnio o 15% i można wtedy uzyskać wyniki fałszywie ujemne w kierunku diagnostyki FH [19, 20]. **Wiek 9–11 lat stanowi najlepszy okres do badań gospodarki lipidowej** [16–18]. Jeśli w 9.–11. rż. stężenia lipidów są prawidłowe, badanie należy powtórzyć ok. 18. rż., gdyż wyniki lipidogramu uzyskane w tym wieku pozwalają najlepiej przewidzieć wartości lipidów w kolejnych dwóch dekadach życia [16–18]. Lekarze podstawowej opieki medycznej powinni być odpowiedzialni za przeprowadzenie badań przesiewowych (skrining uniwersalny) w kierunku zaburzeń lipidowych i ewentualne skierowanie pacjentów do poradni specjalistycznych zajmujących się zaburzeniami gospodarki lipidowej w celu dalszej ich diagnostyki i leczenia. **U dzieci rodziców z rozpoznaną FH pierwsze oznaczenie lipidogramu należy przeprowadzić już między 2. a 11. rż.** [16]. Badanie lipidogramu u dziecka powinno być wykonane w osoczu lub surowicy krwi żyłnej pobranej na czczo, tj. co najmniej 9–12 h od ostatniego posiłku. Lipidogram powinien być wykonany 2-krotnie w odstępie 2–3 tygodni w celu wyliczenia wartości średniej [19]. Jest to konieczne również ze względu na znaczne różnice w ozna-

Tabela 1. Wartości pożądane, graniczne i wysokie dla lipoprotein obecnie przyjęte dla dzieci i nastolatków

Kategoria	Stężenie akceptowane	Stężenie graniczne	Stężenie wysokie
Cholesterol całkowity [mg/dl, mmol/l]	< 170/4,4	170–199/4,4–5,15	≥ 200/5,17
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl, mmol/l]	< 110/2,84	110–129/2,84–3,34	≥ 130/3,36
Cholesterol nie-HDL [mg/dl, mmol/l]	< 123/3,18	123–143/3,18–3,7	≥ 144/3,72
Apo-B [mg/dl]	< 90	90–109	≥ 110
Triglicerydy [mg/dl, mmol/l]			
0–9 rż.	< 75/0,85	75–99/0,85–1,12	≥ 100/1,13
10–19 rż.	< 90/1,02	90–129/1,02–1,46	≥ 130/1,47
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl, mmol/l]	> 45/1,16	35–45/0,91–1,16	

Wartości stężeń lipidów i lipoprotein w osoczu wg ekspertów NCEP [19]

Punkty odcięcia dla wartości wysokich i niskich odpowiadają odpowiednio wartościom 95. i 75. centyla

czeniu wynikające zarówno z przyczyn biologicznych, jak i procedur laboratoryjnych. Profilu lipidowego nie powinno się badać wcześniej niż po 3 miesiącach od przebycia ostrej choroby infekcyjnej. Badanie polega na oznaczeniu w osoczu krwi żyłnej: TC, triglicerydów i cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C) oraz wyliczeniu LDL-C i cholesterolu nie-HDL [19].

KRYTERIA ROZPOZNANIA FH U DZIECI I MŁODZIEŻY

Według wytycznych Amerykańskiej Akademii Pediatrii [17] zaleca się ukierunkowane przesiewowe oznaczenia lipidów na czczo u:

- dzieci > 2. rż. rodziców z rozpoznąną hipercholesterolemią rodzinną;
- dzieci > 2. rż. z trudnym do ustalenia wywiadem rodzinnym, u których stwierdzono inne czynniki ryzyka, takie jak:
 - nadwaga — wskaźnik masy ciała > 85. centyla (w Polsce > 90. centyla),
 - otyłość — wskaźnik masy ciała > 95. centyla (w Polsce > 97. centyla),
 - wysokie optymalne (ciśnienie skurczowe i/lub rozkurczowe w 3 pomiarach ≥ 90. centyla, ale < 95. centyla dla wieku, wzrostu i płci),
 - nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe i/lub rozkurczowe w 3 pomiarach ≥ 95. centyla dla wieku, wzrostu i płci),
 - cukrzyca,
 - mała aktywność fizyczna (< 60 min dziennie).

W ostatnich rekomendacjach *National Lipid Association* (NLA) oraz *NLA Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia* zaleca się wykonanie lipidogramu u wszystkich dzieci w wieku 9–11 lat [16].

Kryteria rozpoznania dyslipidemii u dzieci nadal budzą wiele kontrowersji. Według zaleceń z Raportu Programu Edukacji Cholesterolowej u Dzieci (NCEP, *National Education Cholesterol Program – Expert Panel on Blood Cholesterol Levels In Children and Adolescents*) za graniczne stężenia TC uznaje

się wartości ≥ 170 mg/dl (4,4 mmol/l), a za nieprawidłowe ≥ 200 mg/dl (5,17 mmol/l). Dla LDL-C wartości te wynoszą odpowiednio ≥ 110 mg/dl (2,84 mmol/l) i ≥ 130 mg/dl (3,36 mmol/l) [19]. **Dzieci ze stężeniem TC ≥ 240 mg/dl (6,21 mmol/l) i LDL-C ≥ 160 mg/dl (4,14 mmol/l) należą do grupy zwiększonego ryzyka wykrycia u nich HeFH** [16, 17].

Wartości pożądane, graniczne i wysokie dla lipoprotein obecnie przyjęte dla dzieci i nastolatków przedstawiono w tabeli 1.

W rodzinach pacjentów ze zdiagnozowaną FH *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) oraz *NLA Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia* zalecają tzw. skринing kaskadowy [1, 16, 21]. Jest to pomiar stężenia LDL-C i/lub badania molekularne (jeżeli zidentyfikowano mutację u probanta) u członków rodzin pacjentów z rozpoznąną FH. Dotyczy to krewnych I stopnia, a jeżeli to możliwe także II stopnia. Metoda ta umożliwi wykrycie nowych przypadków w populacji najwyższego ryzyka występowania FH. **Oznaczenie stężenia lipidów w surowicy krwi u dzieci z rodzin obciążonych FH zaleca się nawet bezpośrednio po urodzeniu, ale zawsze przed 10 rż.** Metoda ta jest bardziej czuła od skринingu LDL-C w całej populacji (skринing uniwersalny). Ujemną stroną skринingu kaskadowego w stosunku do skринingu uniwersalnego jest fakt, że można w nim pominąć dzieci z autosomalnie dominującą hipercholesterolemią, których rodzice są młodzi, bez objawów choroby sercowo-naczyniowej lub nieświadomi swoich wysokich stężeń cholesterolu [16].

Dla polskiej populacji pediatrycznej w wykrywaniu FH najbardziej użyteczny jest schemat zaproponowany przez specjalistów z Wielkiej Brytanii (*The Simon Broome Register Group*) (tab. 2), gdyż jako jedyny w kryteriach rozpoznania FH nie zawiera objawów klinicznych u probanta, które w postaci heterozygotycznej nie są obserwowane u dzieci [4, 22].

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA

Jedyną uznaną w świecie metodą ustalenia ostatecznego rozpoznania FH jest stwierdzenie mutacji w genie *LDLR*, *APO-B*

Tabela 2. Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej wg *Simon Broome Register Group*

Kryterium	Opis
A	Stężenie cholesterolu całkowitego > 260 mg/dl (6,72 mmol/l) (u osób < 16. rż.) > 290 mg/dl (7,50 mmol/l) (u osób > 16. rż.) lub Stężenie cholesterolu frakcji LDL > 155 mg/dl (4,01 mmol/l) (u osób < 16. rż.) > 190 mg/dl (4,91 mmol/l) (u osób > 16. rż.)
B	Żółtaki u probanta lub krewnego I stopnia
C	Obecność mutacji genu <i>LDLR</i> lub <i>APO-B</i>
D	Zawał serca u krewnych I stopnia przed 60. rż. lub krewnych II stopnia przed 50. rż.
E	Stężenie cholesterolu całkowitego > 290 mg/dl (7,5 mmol/l) u krewnego I lub II stopnia
Rozpoznanie FH	
Pewne	Kryteria A i B lub C
Prawdopodobne	Kryteria A i D lub A i E

lub *PCSK9* w badaniu molekularnym. Mimo zwiększenia dostępności diagnostyki molekularnej w FH współczynnik wykrywalności mutacji genów wynosi 30–80%. Negatywny wynik badania genetycznego nie wyklucza rozpoznania FH. Badanie genetyczne przeprowadzone zostaje na materiale genetycznym wyizolowanym z krwi pacjenta pobranej do probówek z EDTA. Jeśli w rodzinie potwierdzono obecność mutacji genu *LDLR* lub *APO-B* u dzieci, można go uzyskać również z wymazu z jamy ustnej.

Zawsze w przypadkach wątpliwych, jeśli tylko pozwalają na to środki finansowe, zaleca się potwierdzenie diagnozy FH metodami genetycznymi.

RÓŻNICOWANIE FH

Liczne czynniki wpływają na podwyższenie stężenia TC i LDL-C. Profil lipidowy u osób z FH może być podobny do spotykanego w hipercholesterolemii wtórnej w przebiegu licznych chorób: niedoczynności tarczycy, zespołu nerczycowego, cukrzycy, zespołu Cushinga, porfirii oraz podczas przewlekłej terapii niektórymi lekami, takimi jak: diuretyki tiazydowe i pętlowe, kortykosteroidy, cyklosporyna, estrogeny, progestageny, inhibitory proteazy [23, 24]. Wykrycie wtórnych przyczyn hipercholesterolemii pozwala istotnie zmniejszyć liczbę dzieci z podejrzeniem FH.

W różnicowaniu podwyższonego stężenia TC i LDL-C, szczególnie u pacjentów z nadwagą i otyłością, należy również uwzględnić rodzinną mieszaną hiperlipidemię (FCH, *familial combined hyperlipidemia*). U dzieci z FCH stwierdza się podwyższone stężenia triglicerydów, niskie stężenia HDL-C przy

prawidłowych, granicznych lub podwyższonych stężeniach LDL-C. To zaburzenie lipidowe może być potęgowane współistniejącą nadwagą i otyłością i zazwyczaj wiąże się z insulinoopornością [19, 25, 26]. Dlatego też przy utrzymywaniu się dyslipidemii ze stężeniem LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,36 mmol/l) po zmniejszeniu masy ciała u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej trzeba rozważyć diagnostykę w kierunku FH [19, 25]. Niestety obecnie nie udało się wykryć genu, którego mutacja jest odpowiedzialna za zaburzenia występujące u pacjentów z FCH, co znacznie ułatwiłoby różnicowanie w przypadkach wątpliwych ze względu na coraz powszechniejszy dostęp do badań molekularnych.

LECZENIE FH U DZIECI I MŁODZIEŻY

Ustalenie rozpoznania FH jest wskazaniem do objęcia opieką lekarską całej rodziny, edukacji pacjenta, wprowadzenia zaleceń dietetycznych i farmakoterapii. Opiekę powinien sprawować zespół złożony z lekarzy specjalistów (pediatry diabetologa i/lub endokrynologa, lipidologa i genetyka), pielęgniarki, dietetyka i psychologa. Należy z naciskiem podkreślić, że w systemie polskiej opieki zdrowotnej nadal nie funkcjonują wyodrębnione poradnie lipidowe, a leczenie zaburzeń lipidowych odbywa się w poradniach diabetologicznych, zaburzeń metabolicznych lub kardiologicznych.

Celem leczenia FH u dzieci jest redukcja stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ lub utrzymanie stężeń LDL-C < 130 mg/dl (3,36 mmol/l), a u dzieci ze współistniejącą cukrzycą < 100 mg/dl (2,59 mmol/l) [16, 21].

Edukacja chorych

Edukacja chorych to coraz bardziej doceniany i coraz lepiej poznany czynnik, który może istotnie wpłynąć na uzyskanie pozytywnych efektów terapeutycznych. Pacjent powinien uzyskać szczegółowe informacje na temat przyczyn FH i jej związku z przedwczesną chorobą wieńcową, dodatkowych czynników ryzyka choroby wieńcowej, możliwości i konieczności ich modyfikacji, sposobów leczenia oraz powikłań FH.

Leczenie dietetyczne

W zaleceniach ekspertów NCEP zakwestionowano konieczność 6–12-miesięcznego okresu stosowania diety niskocholesterolowej przed rozpoczęciem farmakoterapii u dzieci z rozpoznaną FH. Eksperci podkreślili jednak istotną rolę leczenia dietetycznego jako terapii wspomagającej u każdego dziecka z dyslipidemią [19].

Panel pediatryczny NCEP rekomenduje stosowanie diety leczniczej u pacjentów powyżej 2. rż., niemniej dane z badania *the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project* i *DISC (Dietary Intervention Study In Children (STRIP))* wskazują, że niskotłuszczowa dieta może być bezpiecznie włączona u dzieci już od 7. miesiąca życia, jeśli jest prowadzona pod kontrolą lekarską [27]. Forum Ekspertów Lipidowych w Polsce

przychyla się do rekomendacji NCEP dotyczącej włączenia leczenia dietetycznego od 2. rż., a w pilnych przypadkach nawet wcześniej, jeżeli jest prowadzone pod ścisłą kontrolą lekarską.

U dzieci starszych powinno się przestrzegać rekomendacji żywienia dzieci opracowanych przez ekspertów Amerykańskiej Akademii Pediatrii i zastosować dietę leczniczą [17, 28]. Polega ona głównie na ograniczeniu spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych do < 7% ogółu energii i cholesterolu pokarmowego < 200 mg/d. [4, 17, 19]. Podkreśla się istotną rolę w diecie substancji, takich jak błonnik oraz roślinne sterole i stanole, a także zaleca się spożywanie tłustych ryb morskich. Porady żywieniowej powinien udzielić dietetyk.

Skuteczność diety niskotłuszczowej w leczeniu FH jest ograniczona. Zastąpienie tłuszczów nasyconych wielonienasyconymi może doprowadzić do obniżenia stężenia LDL-C jedynie o 15%. Dlatego też w leczeniu FH konieczne jest wdrożenie farmakoterapii.

Farmakoterapia

Wprowadzenie wczesnej terapii hipolipemizującej u osób z rozpoznaną FH w znacznym stopniu zmniejsza częstość występowania choroby wieńcowej, zawałów serca, konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń, a także przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych [29]. Lekami pierwszego wyboru w terapii FH są statyny [4, 17, 23, 24, 30], czyli inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Udział zalecanych wcześniej preparatów w leczeniu FH u dzieci, tj. fibratów czy cholestyraminy, został znacznie ograniczony ze względu na brak rzetelnych wyników badań potwierdzających ich skuteczność [23, 30].

Należy podkreślić, że dane na temat stosowania preparatów hipolipemizujących u dzieci są ograniczone i dotyczą jedynie krótkotrwałych interwencji, nie uwzględniając długofalowej tolerancji i bezpieczeństwa leków [31–33].

Obecnie rekomendowany wiek przez *NLA Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia*, w którym można rozważyć wprowadzenie statyn do leczenia FH u dzieci to 8. rż. [16, 21]. Przed zakwalifikowaniem dziecka z FH do farmakoterapii należy uwzględnić: wiek, płeć, dokładny wywiad rodzinny, czynniki ryzyka (tj. stany uszkodzenia mięśni, choroby wątroby, nerek, układu nerwowego, ciężkie infekcje, zaburzenia metaboliczne, hormonalne, elektrolitowe i wynik badania dopplerowskiego oceniający grubość wewnętrznej i środkowej błony tętnicy szyjnej).

Farmakoterapia jest zalecana przy stężeniu LDL-C:

- ≥ 130 mg/dl (2,59 mmol/l) u dzieci z cukrzycą;
- ≥ 160 mg/dl (4,14 mmol/l) u dzieci z przynajmniej 2 czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (tj. otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu) lub z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku wczesnego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego;
- ≥ 190 mg/dl (4,91 mmol/l) u dzieci bez czynników ryzyka.

U dzieci poniżej 8 rż. wprowadzenie leków jest uzasadnione przy stężeniu LDL-C > 500 mg/dl (12,93 mmol/l), np. w przebiegu HoFH [16, 21].

Niestety powyższe wartości stężeń LDL-C są wyznaczone arbitralnie. Dotychczas nie przeprowadzono rzetelnych badań w populacji dziecięcej pozwalających na wiarygodne określenie stężenia LDL-C, powyżej którego znacząco wzrasta ryzyko rozwoju wczesnej miażdżycy naczyń. Ponadto nie znamy także tzw. „bezpiecznego” stężenia LDL-C, które chroni przed rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych. Obecne zalecenia oparte są na ekstrapolacji danych z badań przeprowadzonych w populacji osób dorosłych [30, 31]. Zawsze należy zbilansować leczenie hipolipemizujące u dzieci między określoną dawką leku a potencjalnymi skutkami ubocznymi stosowanej terapii.

Ogólne zasady stosowania statyn

Statyny różnią się między sobą siłą działania w stosunku do dawki. Podaje się je zwykle jednorazowo wieczorem, ponieważ fizjologicznie w godzinach nocnych zwiększona jest synteza cholesterolu. Leczenie dzieci z FH rozpoczyna się od małych dawek statyn (2,5–5–10 mg/d., w zależności od preparatu) i powoli zwiększa się dawkę, aż do osiągnięcia zamierzonego efektu terapeutycznego. Pełen wpływ działania statyn na gospodarkę lipidową obserwuje się po 6 tygodniach. Obniżenie stężenia LDL-C osiągnięte po 2 tygodniach stosowania odpowiedniej dawki statyny zazwyczaj odpowiada 90% działania tej dawki [16, 21, 31, 32].

Przed rozpoczęciem leczenia statynami trzeba wykonać oznaczenie aktywności aminotransferaz (zwłaszcza ALT) oraz kinazy kreatynowej (CK). Aminotransferazy należy skontrolować po 6 tygodniach od włączenia statyny, a następnie badać co 6 miesięcy w kolejnych latach. W przypadku 3-krotnego wzrostu lub większego wzrostu wartości aminotransferaz powyżej górnej granicy normy należy odstawić statynę [2]. Podwyższenie stężenia aminotransferaz jest zwykle przemijające i ustępuje po 2–3 miesiącach od odstawienia leku [31–33].

Obecnie nie zaleca się rutynowego oznaczania aktywności CK w czasie leczenia, tylko w razie wystąpienia dolegliwości mięśniowych, tj. miopatii (ból mięśniowy i/lub osłabienie mięśni). Jeśli CK przekracza 5-krotność górnej granicy normy, statynę należy odstawić [33].

Do innych działań ubocznych statyn należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, uczucie zmęczenia, bezsenność, bóle głowy, osutki skórne, neuropatia obwodowa, zespół toczniopodobny; występują one jednak bardzo rzadko.

Po rozpoczęciu terapii u dzieci należy regularnie oceniać stężenie cholesterolu i monitorować działania niepożądane leków wpływające na rozwój dziecka, stan jego odżywienia, stopień dojrzałości płciowej [30].

Do przeciwwskazań do podawania statyn u dzieci należą: nadwrażliwość na lek, stany uszkodzenia mięśni, miopatia w związku z podawaniem statyn, aktywna choroba

miąższu wątroby lub utrzymująca się wysoka aktywność aminotransferaz, wzrost wartości aminotransferaz 3-krotnie powyżej górnej granicy normy w trakcie podawania statyn, niewydolność nerek, ciężkie infekcje, poważne zabiegi operacyjne, duże urazy, poważne zaburzenia metaboliczne, hormonalne, elektrolitowe oraz niekontrolowane napady padaczki.

Obecnie statyny są najsilniejszymi dostępnymi lekami hipolipemizującymi w leczeniu FH, ale nie zawsze stosowane w monoterapii pozwalają uzyskać docelowe stężenia LDL-C.

Żywicze wiążące kwasy żółciowe

Żywicze powodują zmniejszenie stężenia LDL-C o 10–30%. Jednak ze względu na dużą objętość dawki i uciążliwe objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego, m.in. zaparcia, nie są one powszechnie stosowane u dzieci [31–33]. Dość dobrze tolerowanym lekiem z grupy żywic jest kolesewelam (Colesevelam, Welchol). Został on zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych do leczenia HeFH u dzieci; w Polsce jest stosowany marginalnie.

Ezetimib

Ezetimib jest lekiem hamującym wchłanianie cholesterolu ze światła jelita cienkiego na poziomie błony komórkowej enterocytów i białek wiążących sterole. Ze względu na różne punkty działania ezetimibu i statyn dodanie 10 mg/d. ezetimibu do statyn powoduje obniżenie stężenia LDL-C o kolejne 15–25%. Pełne działanie hipolipemizujące ezetimibu osiąga się już po 2 tygodniach jego przyjmowania [17]. Należy go ostrożnie stosować u pacjentów w zaburzeniach funkcji wątroby i w zespołach złego wchłaniania. Amerykańska Akademia Pediatrii dopuszcza warunkowo zastosowanie ezetimibu u dzieci w przypadku nietolerancji leczenia statynami [17]. W Polsce lek ten nierzadko jest cennym uzupełnieniem terapii FH, zwłaszcza że jest on w tej grupie pacjentów refundowany (30% odpłatności).

PODSUMOWANIE

Hipercholesterolemia rodzinna jest względnie częstym zaburzeniem lipidowym, jednak obecnie wciąż dość rzadko rozpoznawanym lub niewłaściwie leczonym. Szacuje się, że FH jest zdiagnozowana tylko u ok. 20% społeczeństwa, a wśród nich nieliczni pacjenci są poddani odpowiedniemu leczeniu w Polsce. Hipercholesterolemia rodzinna charakteryzuje się znacznie podwyższonymi stężeniami LDL-C występującymi od urodzenia. Czynnościowe i morfologiczne zmiany ścian naczyń w przebiegu FH obserwuje się już u dzieci. Choroba ta przyczynia się to do szybkiego rozwoju miażdżycy oraz przedwczesnej choroby wieńcowej i śmiertelności. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie FH zastosowane już w populacji wieku rozwojowego może znacznie zmniejszyć ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i nagłego zgonu u osób dorosłych. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni być świadomi tego, że odgrywają kluczową

rolę we wczesnym wykrywaniu i terapii FH oraz pamiętać o konieczności korzystania z pomocy specjalistów z zakresu zaburzeń lipidowych. Badania przesiewowe gospodarki lipidowej w ogólnej populacji dzieci w wieku 9–11 lat oraz badania kaskadowe w rodzinach obciążonych FH mogą przyczynić się do zmniejszenia kosztów leczenia powikłań związanych z nieleczoną hipercholesterolemią. Finansowanie wykrywania, terapii, edukacji i badań naukowych dotyczących FH powinno pochodzić z wielu źródeł, włączając w to Narodowy Fundusz Zdrowia, instytucje rządowe, naukowe i przemysł farmaceutyczny.

Powyższe stanowisko dotyczy dzieci i młodzieży z FH. Z chwilą osiągnięcia dojrzałości dziecka, należy kierować się wskazaniami do leczenia FH dla osób dorosłych, w tym opracowanymi niedawno zaleceniami polskich autorów [34].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008; 337: a1095.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS guidelines for management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
3. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*, 2004; 160: 421–429.
4. Expert Panel Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Management. Summary Report. *Pediatrics*, 2011; 128: 212–258.
5. Juonala M, Vikari J S, Rönnemaa T et al. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 1012–1017.
6. Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO. Geneva, Switzerland, 1998.
7. Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur. Heart J*, 2008; 29: 2625–2633.
8. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*, 2010; 209: 189–194.
9. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol*, 2013; 7: 217–221.
10. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 6919–6923.
11. Abifadel M, Varret M, Rab JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003; 34: 154–156.
12. Abifadel M, Rabes JP, Devillers M et al. Mutations and Polymorphisms in the Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gene in Cholesterol Metabolism and Disease. *Hum Mutat*, 2009; 30: 520–529.
13. Varret M, Abifadel M, Rabes JP et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet*, 2008; 78: 1–13.

14. Chmara M, Wasąg B, Żuk J et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *Appl Genet*, 2010; 51: 95–106.
15. Huang CC, Fornage M, Lloyd-Jones DM et al. Longitudinal Association of PCSK9 Sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels the coronary artery risk development in young adults study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009; 2: 354–361.
16. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. 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: 133–140.
17. Daniels SR, Greer FR; the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, 2008; 122: 198–208.
18. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1992; 89: 525–584.
19. Kwiterovich POJ. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 4200–4209.
20. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation*, 2006; 114: 1056–1062.
21. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid association Expert panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2011; 5: 30–37.
22. Marks D, Thorogood M, Neil HA et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2003; 168: 1–14.
23. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS guidelines for management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
24. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hyperlipidemias in adult patients. Recommendations from National Lipid Association Expert Panel of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2011; 5: 38–45.
25. Lifshitz F. Obesity in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2008; 1: 53–60.
26. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR et al. Cardiovascular risk factor and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*, 2007; 150: 12–17.
27. Simell O, Niimikoski H, Rönnemaa T et al. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Babies (STRIP). *Am J Clin Nutr*, 2000; 72: 1316–1331.
28. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics*, 1998; 101: 141–147.
29. Ballantyne CM, O’Keefe JH, Gotto AM. *Dyslipidemia essentials*. Physicians Press, Royal Oak, Michigan 2005: 98–123.
30. O’Gorman CSM, O’Neill MBO, Conwell LS. Considering statins for cholesterol-reduction In children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag*, 2011; 7: 1–14.
31. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27: 1803–1810.
32. Arambepola C, Farmer A J, Perera R et al. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2007; 195: 339–347.
33. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292: 331–337.
34. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolaemia. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *Kardiologia Pol*, 2013; 71: 107–111.

W dniu 11 października 2013 roku nominację profesorską z rąk Prezydenta RP Bronisława Komorowskiego otrzymali:

Prof. dr hab. n. med. Joanna Szymkiewicz-Dangel
(Warszawski Uniwersytet Medyczny)

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Ochała
(Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice)

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Wojakowski
(Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice)

Pani Profesor i Panom Profesorom
serdeczne gratulacje i okolicznościowe życzenia składają:
Redaktor Naczelny oraz Rada Redakcyjna i Naukowa „Kardiologii Polskiej”