

家族性高膽固醇血症藥物治療新知

家族性高膽固醇血症介紹

家族性高膽固醇血症 (Familial Hypercholesterolemia, FH) 是一種家族遺傳性疾病，顧名思義，這類型的基因改變，會造成肝臟無法正常移除膽固醇，而導致患者血中的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL cholesterol, LDL-C) 濃度明顯升高。

家族性高膽固醇血症可分為兩大類型：

- 異合子型 (Heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)：此類較常見，機率約 1/200 ~ 1/500，病人血中 LDL-C 平均約為 220 mg/dL。
- 同合子型 (Homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)：此類為罕見疾病，機率約 1/1,000,000，病人血中 LDL-C 可能高達 600 mg/dL 以上。

家族性高膽固醇血症的病人若未經治療，無論男女，在中年時期或更年輕時就有可能發生冠狀動脈心臟疾病 (coronary heart disease, CHD)，然而，不同基因表現、病患生活型態都會影響發生心血管疾病的風險，因此早期發現診斷、早期治療，才可以降低發生心血管疾病的機會。

診斷

臨床上，醫師會根據家族病史、病人自身病史 (是否已有冠狀動脈或腦血管疾

病)、身體外觀檢查(是否有皮膚肌腱黃色瘤或角膜白環)、血液 LDL-C 數值和基因檢測等等方式,來判斷是否罹患家族性高膽固醇血症,在醫師確定診斷後,會視病情開立相關降血脂藥物。

治療方式

- 首要任務:生活及飲食型態調整

無論何種基因型,家族性高膽固醇血症患者應改變生活及飲食型態,降低罹患其他慢性代謝疾病的風險。除了體重控制、規律運動、避免吸菸酗酒之外,也要特別注意飲食中膽固醇的攝取,建議降低脂肪的攝取(尤其紅肉、速食食品或奶油等飽和脂肪含量較高的食物),並增加富含纖維質食物的比例,如全麥製品、豆類和蔬菜。

- 同合子型家族性高膽固醇血症 (HoFH) 病人:

採用降血脂藥物治療並定期追蹤,若成效不佳,輔以血漿離析分離 LDL-C (LDL-C apheresis),部分特定病人可能考慮肝臟移植。

對於同合子型 (HoFH) 病人而言,因為肝細胞表面不具有正常功能的 LDL 受體,所以對首選降血脂藥物 statin 類的藥效反應可能有限,若追蹤發現降血脂成效不理想,須併用第二線或第三線藥物,部分案例可以輔以血漿離析術,以類似血液透析過濾方式移除 LDL-C,或是進行肝臟移植,回復體內 LDL-C 排除功能,不過移植後將必須終身服用免疫抑制劑(抗排斥藥物)。

- 異合子型家族性高膽固醇血症 (HeFH) 病人:

主要採用降血脂藥物治療,持續控制追蹤。對於異合子型 (HeFH) 病人

而言，基因中尚有一個保有正常的功能，表示肝細胞表面仍有具正常功能的 LDL 受體，所以部分病人使用首選：高強度 statin 類藥物，可能就可以將 LDL-C 數值控制在理想範圍內，倘若降血脂效果不夠好，需再合併使用第二線或第三線降血脂藥物。

• 常規治療流程：



• 降血脂藥物選擇：

1. 第一線藥物 (首選)：高強度 statin 類 (atorvastatin, rosuvastatin) Statin 類藥物藉由抑制 HMG-CoA 還原酶，來降低膽固醇合成，並代償性增加肝臟 LDL 受體，進而降低血中 LDL-C。而「高強度」statin 的效果，表示可以降低血中 LDL-C 數值達 50%，有許多研究也顯示這類藥物可以降低心血管疾病事件的發生率。目前「高強度」statin 類為 atorvastatin (每日總劑量 80 mg) 和 rosuvastatin (每日總劑量 40 mg)。副作用包括：肝功能異常、肌肉相關病變，此外，服用此類藥物期間切記不可食用葡萄柚汁或相

關製品，若有併用其他藥物，也需告知醫師或藥師，以避免交互作用致使副作用發生機率上升。

2. 第二線藥物：膽固醇吸收抑制劑(ezetimibe)、PCSK9 抑制劑(alirocumab, evolocumab)

- 膽固醇吸收抑制劑：ezetimibe 是此類唯一一種藥物，作用於小腸絨毛上，抑制人體膽固醇的吸收，可降低約 20% 的 LDL-C。較常見的副作用為腹瀉。
- PCSK9 抑制劑：人體內的 PCSK9 分子會和 LDL 受體結合，促進這些受體被吞噬分解，使體內的 LDL-C 無法被移除。相反的，當 PCSK9 被抑制後，肝細胞表面的 LDL 受體就不會被吞噬分解，並繼續發揮功能、清除血中的 LDL-C。目前 FDA 核可的藥物為 alirocumab 和 evolocumab，兩者都是單株抗體，需以皮下注射給藥，兩者在臨床試驗結果皆具有明顯降低 LDL-C 的效果。近期有研究顯示：PCSK9 抑制劑在非 FH 的病患身上，可降低非致死性心肌梗塞和中風的風險，推論在心血管疾病事件發生率更高的 FH 病人身上，除了可有效降低 LDL-C，亦可降低高危險族群不良心血管事件的發生。較常見的副作用為注射部位不適及可能增加部分免疫發炎反應等。

3. 第三線藥物： mipomersen、lomitapide

- Mipomersen：以皮下注射方式給藥，是一種表面脂蛋白寡核苷酸抑制劑，透過抑制 Apo-B 之生合成，間接導致 LDL-C 濃度降低，已被 FDA

核可用於治療 HeFH 及 HoFH。常見的副作用是注射部位不適、類流感症狀 (influenza-like symptoms) 和肝指數上升。

- **Lomitapide**：以口服方式給藥，是一種微粒體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑，透過抑制 Apo-B 和三酸甘油酯之結合，間接導致 LDL-C 濃度降低，已被 FDA 核可用於 HoFH 病人的輔助療法。常見的副作用是腸胃道不適和肝指數上升。此外，為避免造成脂溶性營養素缺乏風險，使用 lomitapide 時，可考慮同時服用維他命 E 和必需脂肪酸，服用期間亦不可食用葡萄柚汁，以免藥物食物交互作用致使副作用發生機率上升。

結語

家族性高膽固醇血症是一種遺傳性疾病，病人可能會出現早發的心血管疾病，因此應早期診斷與早期治療，以降低冠狀動脈疾病的風險。目前臨床上治療首選是給予高強度的 statin 類藥物，搭配生活習慣及飲食調整，對於 statin 反應不佳或無法耐受其副作用者，可以併用第二線降血脂藥物 (膽固醇吸收抑制劑和 PCSK9 抑制劑)，更新一代的降血脂藥物也陸續通過 FDA 核准上市，皆有不錯的療效，可提供有家族性高膽固醇血症家族史患者新的治療選擇。

參考資料

1. 臺大醫院藥劑部藥品資料查詢
2. 台灣血脂異常防治共識節錄-家族性高膽固醇血症之診斷與治療 (2014 年

版) -中華民國血脂及動脈硬化學會

3. Robert SR, Paul D. Familial hypercholesterolemia in adults: Treatment. In: UpToDate. Post TW (ed). UpToDate. Waltham MA. (Accessed on May, 2019)
4. Pejic RN. Familial hypercholesterolemia. Ochsner J. 2014; 14(4):669-672

藥劑部藥師 莊珮君