

家族性高膽固醇血症治療新趨勢

黃偉倫 吳奕璋

一. 前言

家族性高膽固醇血症 (Familial hypercholesterolemia) 是一種自體顯性遺傳疾病，又可分為異合子家族性高膽固醇血症 (Heterozygous FH, HeFH) 和同合子家族性高膽固醇血症 (Homozygous FH, HoFH)。同合子家族性高膽固醇血症是非常罕見的疾病，發生率介於十六萬分之一到二十五萬分之一間，患者體內LDL濃度會非常高，通常會超過500 mg/dL並導致早期的

心血管疾病風險。因此很多同合子家族性高膽固醇血症患者在兒童或青少年時期就發生冠狀動脈疾病。而異合子家族性高膽固醇血症相對較常見，發生率介於二百分之一到二百五十分之一間，這類型的患者血中LDL濃度約在90~500 mg/dL間，平均42歲就會發生心血管疾病，相較於沒有家族性高膽固醇血症的一般人提早了20年[1][2]。

二. 家族性高膽固醇血症診斷與治療

家族性高膽固醇血症患者的診斷可以透過偵測血中LDL濃度，家族疾病史，臨床表徵以及基因檢測等，目前國際上比較常用的診斷工具有the Simon Broome Register Diagnostic Criteria, the Dutch Lipid Clinic Network Diagnostic Criteria, and the US Make Early Diagnoses Prevent Early Deaths Program Diagnostic Criteria等。而患有家族性高膽固醇血症的患者其臨床表徵包括可能在手肘、膝蓋或腳後跟的關節部位出現黃色的脂肪瘤(xanthoma)，也可能在眼睛的角膜周圍出現白環(corneal arcus)。基因檢測目前临床上較少用，主要是因為價格過高而且保險不給付的關係。

對於家族性高膽固醇血症的患者，須採多重治療方式，除了基本的調整飲食生活型態、控制體重、規律運動之外，還必須服用多種高劑量的降血脂藥物，才能夠

將膽固醇控制在目標值內。依照2017年美國臨床內分泌學會 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 與美國內分泌學院 (American College of Endocrinology, ACE) 共同頒布的新的血脂及心血管疾病預防指引，若是一般家族性高膽固醇血症的患者，建議的治療目標為LDL-C < 70 mg/dl，non LDL-C < 100 mg/dl，Apo-B < 80 m/dl；但若病人同時患有心臟血管疾病及家族性高膽固醇血症，則建議的治療目標就更加嚴格，指引建議LDL-C < 55 mg/dl，non LDL-C < 80 mg/dl，Apo-B < 70 mg/dl，此外兩者的Total cholesterol都建議控制在小於200 mg/dl，Triglyceride則應該控制在小於150 mg/dl。異合子家族性高膽固醇血症患者在肝臟表面仍有功能正常的LDL受體，大多患者可藉由口服降血脂

藥物將LDL控制到治療目標內，臨床上通常先給予中高劑量的statin類藥物，若治療效果不佳再併用ezetimibe。但同合子家族性高膽固醇血症的患者因肝臟表面幾乎不具有正常功能的LDL受體，所以即使使用高劑量的statin加上ezetimibe效果也是

有限，因此同合子家族性高膽固醇血症也可以考慮使用血液透析的方式移除體內過多的膽固醇，而當遇到這些對statin反應不佳或是無法耐受statin副作用的病人，就可使用下列新藥治療。

三. 家族性高膽固醇血症新藥

1. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (前蛋白轉化酶枯草溶菌素9抑制劑)

目前美國FDA核准的PCSK9抑制劑有Alirocumab (Praluent®) 以及Evolocumab (Repatha®)，由Pfizer所研發的Bococizumab 則因未達預期效果，已經在2016年11月已宣布中止開發[3]。PCSK9抑制劑的作用機轉為PCSK在體內會和LDL受體結合，促使LDL受體在肝臟內分解；而PCSK9抑制劑會與體內的PCSK結合，使PCSK無法再和LDL受體作用，增加肝臟表面的LDL受體數目並加速LDL-C代謝。PCSK9抑制劑降LDL-C的幅度約在48-71%[1]，皆為皮下注射的劑型，在治療家族性高膽固醇血症的病人時，PCSK9抑制劑應合併使用statin類藥物。
- ① Alirocumab (Praluent®)：TFDA核准適應症為對於已接受最高耐受劑量statin，但低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症(HeFH)或動脈粥狀硬化心血管疾病 (clinical ASCVD)之成人患者，Praluent可作為飲食外的輔助治療。對

statin不耐受或禁用statin之原發性高膽固醇血症 (異合子家族性及非家族性)或混合型血脂異常之成人患者，Praluent可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。起始劑量為75 mg每兩週注射一次，最大劑量為150 mg兩週一次。較常見的副作用有注射部位紅腫疼痛，鼻咽炎，腹瀉等[3]。

- ② Evolocumab (Repatha®)：TFDA核准適應症為：對於已接受最高耐受劑量statin，但低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH)或動脈粥狀硬化心血管疾病 (clinical ASCVD)之成人患者，Repatha可作為飲食外的輔助治療。對statin不耐受或禁用statin之原發性高膽固醇血症 (異合子家族性及非家族性)或混合型血脂異常之成人患者，Repatha可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。使用劑量為420 mg每個月注射一次。副作用以鼻咽炎、注射部位紅腫與類流感症狀較為常見[4]。

2. Microsomal triglyceridtransfer proteininhibitors (微體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑)

目前美國FDA核准上市的藥物為Lomitapide (Juxtapid®)，TFDA核准適應症為同合子家族性高膽固醇血症。MTP是位於內質網中協助脂質轉移的胞內蛋白，在肝臟細胞中可促使三酸甘油酯和Apolipoprotein結合形成VLDL，或是在腸道中形成乳糜微粒(chylomicrons)，MTP抑制劑能夠降低MTP的活性，抑制VLDL的形成，導致血中LDL-C濃度降低。Lomitapide能夠降低LDL-C約40%[1]，起始劑量為每日5 mg，使用至少兩週才可將劑量調高至每日10 mg，之後至少須使用四週才能再調整劑量，每日最大量為60 mg，使用時建議須併用statin類等降血脂藥物。因為Lomitapide會作用在小腸而造成脂溶性營養素吸收減少，建議需補充維他命E 400 IU、亞麻油酸(linoleic acid) 200 mg、次亞麻油酸(α -linoleic acid) 210 mg、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA) 110 mg及二十二碳六烯酸。(docosahexaenoic

acid, DHA) 800 mg。Lomitapide常見的副作用是肝臟轉胺酶上升及脂肪肝，治療期間應監測AST、ALT並調整劑量，此外胃腸副作用如腹瀉、噁心、嘔吐或胃部不適，建議須配合服用低脂飲食以降低腸胃副作用[5]。此藥在台灣原有藥證，但因代理商台灣安捷隆公司歇業，目前藥證已註銷。

3. Apolipoprotein B Antisense oligonucleotide (載脂蛋白B反譯寡核苷酸)

目前美國FDA核准的藥物為Mipomersen (Kynamro®)，適應症為同合子家族性高膽固醇血症。Apolipoprotein是形成VLDL及LDL的重要成分，Mipomersen藉由抑制ApoB mRNA的轉譯降低Apo B蛋白的生成，進而降低VLDL的生成量。Mipomersen能降低21%的LDL-C[1]，此藥為皮下注射使用，每週施打200mg。常見副作用如注射部位反應和類流感症狀；也有部分病人會出現肝臟轉胺酶上升及脂肪肝，治療期間應監測AST、ALT並調整劑量[6]。此藥在台灣並未上市

四. 結語

家族性高膽固醇血症患者和一般人比較，通常在很年輕時就會出現早發性冠狀動脈血管疾病，因此應及早的診斷及治療，才能減低病人的心血管疾病風險。而若家族中有人有家族性高膽固醇血症患者，也應定期監測血脂數值，提早診斷提早治療才能有效降低心血管疾病風險。目前臨床上第一線使用的降血脂藥物對於治療家族性高膽固醇血症的患者仍然有所侷限，所幸許多新研發的降血脂藥物都已經上市，讓家族性高膽固醇血症的患者在治療時有更多的選擇。除了本文中所提到的三類已

上市新藥，目前仍有許多新型降血脂藥物仍在研發的階段，像是 CETP inhibitor (Anacetrapib)、ACL inhibitor/AMPK activation (Bempedoic acid)、Gemcabene、PPAR-a agonist (Pemafibrate)、PPAR-a/g modulator (Aleglitazar)、DGAT inhibitor (Pradigastat)、Complex effects on TG-rich lipoproteins (Eicosapentaenoic acid ethyl ester、Omega-3 FFA)，都已經進入臨床試驗階段，期待在未來有更多新藥上市，讓家族性高膽固醇血症患者有更多的治療選擇。

五. 參考文獻

1. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocrine practice vol. 23 (suppl. 2) April 2017.
2. 臺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)。
3. Praluent® 中文仿單 (Dec-2016, EMA+CCDS v2)
4. Repatha® 中文仿單 (Jan 2017, TWREPPPIIFU01)
5. Juxtapid® 中文仿單 (05/2014)
6. Kynamro® 英文仿單 (Revised: 5/2016)