

# 家族性高膽固醇血症的藥物治療

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 吳俊男

中山醫學大學醫學系講師 蔡敏鈴

## 摘要

家族性高膽固醇血症 (Familial Hypercholesterolemia, FH) 是屬於體染色體顯性遺傳疾病，發病特色是血液中的低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 會顯著升高，並出現早發性動脈粥樣硬化心血管疾病 (premature atherosclerotic cardiovascular disease) 的風險性。早期積極診斷與治療，可以降低心臟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史他汀 (statin) 類藥物，需要時，可再合併使用可抑制腸胃道吸收膽固醇的 ezetimibe 藥物。對於治療效果不佳的病人，新一代降血脂藥物是需要的。新型藥物如雨後春筍般出現，目前都已經被美國食品和藥物管理局核准上市，包括了 mipomersen (表面脂蛋白寡核苷酸抑制劑)、lomitapide (微粒體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑) 和 alirocumab 及 evolocumab (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 抑制劑)，皆有不錯的療效。本文將綜述目前新的治療藥物，供大家參考。

關鍵字：家族性高膽固醇血症、familial hypercholesterolemia、low-density lipoprotein cholesterol、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors

## 壹、前言

家族性高膽固醇血症是屬於體染色體顯性遺傳疾病<sup>1</sup>，會影響體內脂質的代謝，其發病特點是血漿中低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的濃度在出生後會顯著升高，在5-9歲時，就有可能到達130 mg/dL 上。而病人也會增加早發性動脈粥樣硬化 (Premature atherosclerosis) 的風險<sup>2</sup>。FH 在診斷上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)，HeFH 是比較常見的，其發生率約 1/200，而病人血漿中的 LDL-C 濃度約~220 mg/dL<sup>3</sup>，相反的，HoFH 就比較少見，其發生率約1/1,000,000<sup>4</sup>。國民健康署將 HoFH 公告為罕見疾病，此類病人血漿中的膽固醇濃度可高達650-1000 mg/dL，而 LDL-C 可大於600 mg/dL。相較於正常個體，HeFH 病人若未經治療，男性約在40歲，女性約在50歲左右可能會發生冠狀動脈心臟疾病 (coronary heart disease, CHD)。而 HoFH 病人，甚至可

在20歲不到就發生心血管疾病。此外，FH會導致50歲以上的男性病人有50%以上的機會罹患冠狀動脈心臟疾病，而60歲以上的女性則有30%以上的機會。因為FH與CVD有明顯的相關性，所以，早期篩檢出高危險及高膽固醇的病人，應是高膽固醇防治工作的重要課題。

## 貳、病理生理學和遺傳學

目前已知與調控膽固醇直接相關的基因有四個：一、低密度脂蛋白膽固醇接受器基因 (Low density lipoprotein receptor gene, LDL-R gene)；二、表面脂蛋白 B-100基因 (Apolipoprotein B-100 gene, Apo B-100 gene)；三、PCSK-9基因 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene, PCSK9 gene)；及四、低密度脂蛋白膽固醇受體銜接蛋白-1(LDL receptor adaptor protein-1, LDLRAP1 gene)<sup>1</sup>。

最常見的突變位置是低密度脂蛋白膽固醇接受器基因，超過九成以上的FH病人皆為此基因突變，目前已知可引起人類LDL-R基因功能異常的突變種類已超過1700種以上<sup>3</sup>，大部分為簡單的單核苷酸的單一定點突變，少部分為大片段DNA的刪除或插入式突變<sup>1</sup>。LDL-R位於肝細胞膜的表面，其功能是可結合血液循環中的LDL-C粒子，並將其帶入肝細胞內，進一步地代謝分解掉LDL-C，這是調控血中膽固醇濃度的主要途徑。當發生突變後，肝細胞表面將會減少具正常功能的LDL-R，其廓清血液循環中的LDL-C粒子的能力也跟著下降，使得血液中LDL-C的濃度顯著升高。若LDL-R之成對基因的其中之一發生突變，稱為異合子家族性高膽固醇血症；如果成對的LDL-R基因兩者皆發生突變，稱為同合子家族性高膽固

醇症。

第二個突變位置是表面脂蛋白 B-100基因，約佔所有FH病人的2-5%<sup>3</sup>。Apo B-100上的辨識點是LDL-C粒子與LDL-R結合的重要位置，如果發生突變，則血液循環中的LDL-C粒子將無法再與LDL-R結合，而導致血液中LDL-C粒子濃度升高。

第三個被發現的是PCSK9 gene“功能獲得”的突變基因("gain of function"mutation)，該基因過度表現的結果會導致血液中膽固醇過高。佔所有FH病人的約1%<sup>3</sup>。在沒有PCSK9的情況下，肝細胞表面的LDL-R與血中的LDL-C粒子結合後，將其帶入肝細胞內，並在溶酶體(lysosome)代謝分解掉LDL-C，LDL-R則回收後再到肝細胞表面上繼續結合更多的LDL-C，但是血液中存在PCSK9時，會結合成不可逆的PCSK9/LDL-R/LDL-C complex，將共同進入肝細胞內。與PCSK9結合的LDL-R會被代謝分解，無法再到肝細胞表面上循環使用，因此肝細胞表面的LDL-R的數量減少，也減少血液廓清LDL-C粒子的能力。而PCSK9 gene功能獲得的突變基因將使血液中有更多的PCSK9，使肝細胞表面的LDL-R的數量減少，清除LDL-C的能力也減少。

最後一個造成FH的基因是低密度脂蛋白膽固醇受體銜接蛋白-1喪失功能的突變，這種高膽固醇症非常罕見，低於1%<sup>3</sup>，為自體隱性遺傳，命名為自體隱性高膽固醇症 (autosomal recessive hypercholesterolaemia, ARH)。

## 參、臨床表徵與診斷<sup>2,3</sup>

臨床表現上，任何年齡的FH病人可在手肘、膝蓋或腳後跟(阿基里氏腱, Achilles tendons)的關節部位出現肌腱的黃色瘤

(tendon xanthomas)，大於45歲的病人也可能在眼睛的角膜周圍出現白環 (corneal arcus)。在診斷上，可以檢查血液中 LDL-C 數值、家族病史，身體外觀檢查，需要的話也可以做基因檢測。其中，LDL-C 和非高密度脂蛋白 (non-high-density lipoprotein, non-HDL) 的濃度會隨著年齡的增長而變化，在兒童及青少年時期，未治療空腹的 LDL-C 數值大於160 mg/dL 或 non-HDL 數值大於190 mg/dL，而大於20歲成年人，未治療空腹的 LDL-C 數值大於190 mg/dL 或 non-HDL 數值大於220 mg/dL，就有可能是 FH 的病人。建議此類病人及其家屬都應進一步接受基因篩檢以便早期發現早期治療。中華民國血脂及動脈硬化學會針對台灣也建議了診斷標準 (表一)<sup>1</sup>，此表格修訂自 Dutch Lipid Clinic Network 標準。診斷結果若評估病人於五項評分總和超過8分，則可確定其患有 FH (Definite FH)，6-8分為極可能是 FH (Probable FH)，3-5分為可能是 FH (Possible FH)。

表一 台灣 FH 建議診斷標準

評估項目	分數
<b>(一) 家族史</b>	
一等親有早發性冠狀動脈或血管疾病或者一等親之 LDL-C 值 > 160 mg/dL	1
一等親出現 Xanthoma 且/或 Corneal arcus 或二者 18 歲以下之一等親 LDL-C 值 > 130 mg/dL	2
<b>(二) 臨床病史</b>	
病人出現早發性*冠狀動脈疾病	2
病人出現早發性*腦血管或周邊血管疾病	1
<b>(三) 理學檢查</b>	
皮膚或肌腱黃色瘤 (Xanthoma)	6
角膜環 (Corneal arcus) [45歲前]	4
<b>(四) LDL-C 值 (mg/dL)</b>	
> 330	8
250-329	5

評估項目	分數
190-249	3
155-189	1
<b>(五) 基因檢測</b>	
LDL-R/ApoB100/PCSK9功能性基因突變	8

LDL-C：low-density lipoprotein-cholesterol

\*早發性：男性 < 45 歲，女性 < 55 歲

LDL-R：LDL receptor；ApoB100：apolipoprotein B100；PCSK9：proprotein convertase subtilisin/kexin 9

### 肆、常規治療 (Conventional Therapies)

對於 FH 的病人，因其血液中的總膽固醇，尤其是 LDL-C 數值異常飆高，因此需採取多重管道的治療方式。病人首先要做的是生活型態和飲食習慣的調整，降低膽固醇食物的攝取 (每日所攝取之脂肪含量應盡量小於30%)、避免過胖及規律的運動。單獨靠飲食控制還是無法達到降低 LDL-C 濃度的目標，因此，FH 病人還需要合併給予高劑量的降膽固醇藥物，才足以控制血液中的膽固醇數值。目前，常規的第一線治療方法是給予中高劑量的 statins 類藥物 (high-dose statins)，此治療效果取決於病人為哪一種基因突變。由於 HeFH 病人的成對基因中尚有一個保有正常的功能，肝細胞表面尚有具正常功能的 LDL-R，所以大部分病人使用 statins 類藥物皆可將 LDL-C 數值控制在正常範圍內。需要時，可再合併使用可抑制腸胃道吸收膽固醇的 ezetimibe 藥物。對於 HoFH 病人而言，因為肝細胞表面不具有正常功能的 LDL-R，所以對 statins 藥物的反應有限。而對於有 HoFH 病人已使用高劑量的 statins 依然無法有效控制 LDL-C，或因為副作用而無法使用 statins 的 HeFH 病人，則需要新型的藥物治療才可以將血液中的膽固醇數值控制在正常範圍 (表二)<sup>3</sup>。

表二 新型抗家族性高膽固醇血症 (FH) 藥物

藥品名稱	Mipomersen	Lomitapide	Alirocumab	Evolocumab
作用機轉	表面脂蛋白寡核苷酸抑制劑	微粒體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑	PCSK 9抑制劑	
FDA核准適應症	HeFH, HoFH, 原發性高膽固醇血症	HoFH, 原發性高膽固醇血症	HeFH, 原發性高膽固醇血症	HeFH, HoFH, 原發性高膽固醇血症
給藥途徑	皮下注射	口服	皮下注射	
劑量	200 mg/week	初始劑量5 mg/日 (前2週), 然後每4週調整劑量, Max:60 mg/日	75-150 mg/week	140 mg/Q2W 或420 mg/Q4W
副作用	類流感症狀, 注射部位反應, 轉氨酶升高	胃腸道症狀, 維生素吸收不良, 轉氨酶升高	注射部位反應, 類流感症狀, 鼻咽炎	
禁忌	中重度肝功能損害, 活動性肝病, 血清轉氨酶不明原因持續升高	孕婦; 中重度肝功能損害, 活動性肝病, 血清轉氨酶不明原因持續升高, 中度或強度 CYP3A4抑制劑		
注意事項	肝毒性	肝毒性	過敏反應	

HeFH: 異合子家族性高膽固醇血症; HoFH: 同合子家族性高膽固醇血症  
 Q2W: every 2 week; Q4W: every 4 week

## 伍、輔助療法 (Complementary therapies)

### 一、Mipomersen (Kynamro)<sup>3</sup>

在2013年1月被 FDA 核准上市, 作為 HoFH 病人的輔助療法, 使用劑量為每週皮下注射200 mg。Mipomersen 是第二代抗表面脂蛋白寡核苷酸 (Apo-B anti-sense oligonucleotide) 的藥物。Apo B-100是形成極低密度脂蛋白膽固醇 (very-low-density lipoprotein, VLDL) 的重要物質, 而 VLDL 則是 LDL-C 的前驅物, 透過抑制 Apo B100 之生合成, 導致 LDL-C 濃度降低。在一個收納 HoFH 病人的臨床試驗中, 結果顯示 mipomersen 相較於對照組而言, 有較佳的治療效果 (-24.7% vs -3.3%,  $p = 0.0003$ )。在另一個收納 HeFH 病人試驗中, 對 HeFH 病人也有明顯的治療效果 (-28% vs + 5.2%,  $p$

< 0.001)。最常見的副作用是注射部位反應 (如皮膚搔癢, 疼痛及紅斑) 和類流感症狀 (influenza-like symptoms)。另外, 有部分病人出現了肝臟轉胺酶 (aminotransferase) 上升到正常值三倍以上及出現脂肪肝現象, 肝值數升高的副作用可以在減低劑量或停用後恢復正常。

### 二、Lomitapide (Juxtapid)<sup>2,3</sup>

Lomitapide 是一種選擇性微粒體三酸甘油酯轉移蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 抑制劑, 在2012年12月被 FDA 核准上市, 作為 HoFH 病人的輔助療法, 衛生福利部食品藥物管理署也在民國104年4月給予罕見疾病藥輸證號。使用建議為初始劑量每日口服5 mg (前兩週), 然後每四週調整劑量, 每日最高劑量為60 mg。為避免造成脂溶性營養素缺

乏風險，使用 lomitapide 時，建議同時服用維他命 E (400 IU) 和必需脂肪酸，如：亞麻油酸 (linoleic acid)：200 mg、次亞麻油酸 ( $\alpha$ -linoleic acid)：210 mg、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)：110 mg 或二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)：800 mg。使用此藥物後 MTP 的活性會被抑制，在肝細胞內三酸甘油酯 (hepatic triglyceride) 和表面脂蛋白 (Apo-B) 就無法結合形成 VLDL，VLDL 合成受阻則會導致血液中 LDL-C 降低。在一個3期臨床試驗中，收納29位 HoFH 病人，其治療結果於26週時顯著下降了50%<sup>5</sup>，整體而言，在23名病人中，LDL-C 濃度降幅超過25%者有19人，而超過50%者有12人。Lomitapide 主要經由 CYP3A4進行代謝，所以，服藥期間避免與中度及強度 CYP3A4抑制劑併用(如：ketoconazole)，與輕度 CYP3A4抑制劑併用時(如：口服避孕藥)，每日劑量不可超過30 mg，也應避免飲用葡萄柚汁。最常見的副作用是胃腸道事件(如腹瀉、噁心、嘔吐或胃部不適)，也會增加肝脂肪，同時有可能會讓肝臟轉胺酶數值增加。

### 三、PCSK9 Inhibitors<sup>2,3</sup>

PCSK9是分泌型蛋白酶，在肝臟產生後釋放到血液循環系統中，與 LDL-R 結合，並造成 LDL-R 被溶酶體 (lysosome) 降解。當 PCSK9被抑制後會使肝細胞表面的 LDL-R 增加，加速 LDL-C 的代謝。目前，已經有兩種新一類藥品被 FDA 核准上市，提供 FH 病人多一個選擇。

(一) Alirocumab (Praluent) 在2015年7月上市，適應症是用於治療原發性高膽固醇血症 (Primary hypercholesterolemia) 及異合子家族性高膽固醇血症，使用劑量為每

兩週皮下注射75-150 mg。一項針對 HeFH 病人的3期研究中，ODYSSEY-FH1 結果顯示 alirocumab 組與安慰劑相比，在24週時，LDL-C 濃度分別為-48.8%和9.1%( $P < 0.0001$ )，另一個 ODYSSEY-FH2的結果則是-48.7%和2.8% ( $P < 0.0001$ )<sup>6</sup>，治療效果相當不錯。常見的副作用是注射部位疼痛，通常是輕微的。

(二) Evolocumab (Repatha) 在2015年8月上市。治療適應症是用於治療原發性高膽固醇血症、異合子家族性高膽固醇血症和同合子家族性高膽固醇血症，使用劑量為每兩週皮下注射140 mg 或每四週皮下注射420 mg。RUTHERFORD-2是針對 HeFH 病人的3期研究<sup>7</sup>，與安慰劑相比，使用每兩週140 mg治療12週後 LDL-C 濃度降低了59.2% (95% CI 53.4-65.1;  $p < 0.0001$ )，而使用每四週420 mg治療者是 LDL-C 濃度降低了61.3% (95% CI 53.6-69.0;  $p < 0.0001$ )。TESLA Part B<sup>8</sup>是針對 HoFH 病人的3期研究，與安慰劑相比，使用每四週420 mg 治療12週後 LDL-C 濃度降低了30.9% (95% CI -43.9-18.0;  $p < 0.0001$ )。以上研究皆有相當好的臨床療效。在副作用方面，也是輕微的。

### 陸、總結

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冠狀動脈血管疾病或死亡，因此應提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 statins 類藥物，儘管此治療效果對部分病人不是很理想的，但是，早一步發現治療可以降低心血管疾病的風險性。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 FH 家族史病者新的治療選擇。

# Therapeutic management of Familial Hypercholesterolemia

Chun-Nan Wu<sup>1</sup>, Min-Ling Tsai<sup>2</sup>

Department of Pharmacy, Chung-Shan Medical University Hospital<sup>1</sup>

School of Medicine, Chung-Shan Medical University<sup>2</sup>

## Abstract

Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal inherited disorder characterized by significantly elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations and an increased risk of premature atherosclerotic cardiovascular disease. Although FH is one of the most common genetic disorders, this disorder remains mostly undetected and its management is often suboptimal. Early and aggressive treatment can prevent premature atherosclerotic cardiovascular disease in these high-risk patients. High-intensity statin therapy is currently an established treatment of choice for this disease. Some patients as statin monotherapy do not achieve LDL-C target values. Combination therapy to lower LDL-C levels further (such as statins plus ezetimibe) has been successful. Additional treatments are often necessary to achieve appropriate LDL-C lowering in homozygous FH and heterozygous FH who are statin-refractory. Novel drug therapies are continuously emerging. Contemporary therapies including mipomersen, an inhibitor of apolipoprotein B-100 synthesis; lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor; and alirocumab and evolocumab, PCSK9 inhibitors, are currently approved by the U.S. Food and Drug Administration for use in FH. The purpose of this article is to provide an overview of the clinical results recently reported for FH treatment.

## 參考資料：

1. 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
2. Reiner Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(10):565-575.
3. Patel RS, Scopelliti EM, Savelloni J. Therapeutic Management of Familial Hypercholesterolemia: Current and Emerging Drug Therapies. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(12):1189-1203.
4. Pejic RN. Familial hypercholesterolemia. *Ochsner J.* 2014; 14(4):669-672.
5. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al: Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013; 381(9860):40-46.
6. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014; 28(3):281-289.
7. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al: PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965):331-340.
8. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al: Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965):341-350.