

ŠEIMINĖ HIPERCHOLESTEROLEMIJA

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Sandra Kutkienė^{1,2,4}, Žaneta Petrulionienė^{1,3,4}, Rolandas Sausdravas^{2,3}, Ieva Šarapnickienė^{2,3},
Marija Petrylaitė³, Irma Rutkauskienė^{3,4}, Urtė Gargalskaitė^{3,4}, Milda Kovaitė⁴,
Egidija Rinkūnienė^{1,3,4}, Vilma Dženkevičiūtė^{2,3,4}, Vytautas Kasiulevičius^{2,3,4}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika

³Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

⁴Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

¹Faculty of Medicine of Vilnius University, Clinic of Cardiac and Vascular Diseases

²Faculty of Medicine of Vilnius University, Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology

³Faculty of Medicine of Vilnius University

⁴Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos

SANTRAUKA

Reikšminiai žodžiai: šeiminė hipercholesterolemija, diagnostika, gydymas.

Širdies ir kraujagyslių ligos – pagrindinė mirties priežastis, lemianti beveik 30 % mirčių visame pasaulyje. Dažniausiai sutinkamas dislipidemijos tipas – hipercholesterolemija. Tai daugiafaktorinė liga, kurią sąlygoja tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai. Vienas svarbiausių dislipidemijos tipų, nulemtas genetinių pakitimų, – šeiminė hipercholesterolemija. Dauguma pacientų, sergančių šeimine hipercholesterolemija, nejaučia jokių simptomų net tuomet, kai širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas sparčiai progresuoja, o atsiradusios ligos komplikacijos yra pagrindinis iššūkis siekiant sėkmingo gydymo. Literatūros duomenimis, efektyvios šeiminės hipercholesterolemijos valdymo priemonės yra laiku pradėtas tinkamas gydymas ir pirminė prevencija. Ši liga atitinka visus Pasaulio sveikatos organizacijos kriterijus, keliamus atrankos programoms, o tarptautinės rekomendacijos siūlo keletą atrankos strategijų, iš kurių svarbiausia ir ekonomiškai naudingiausia – identifikuoto probando šeimos narių pakopinis tyrimas. Siekiant efektyvaus gydymo, pacientams, sergantiems šeimine hipercholesterolemija, privalo būti koreguojami kiti rizikos veiksniai, o medikamentinis gydymas pradedamas statiniais ir ezetimibu. Jei nepavyksta pasiekti tikslinių mažo tankio lipoproteinų cholesterolio reikšmių, turi būti pridedami naujivaistai: PCSK9 inhibitoriai, lomitapidas, mipomersenas. Šioje literatūros apžvalgoje bus aptartas šeiminės hipercholesterolemijos ryšys su širdies ir kraujagyslių ligomis bei efektyvūs ligos gydymo būdai.

ABSTRACT

Key words: familial hypercholesterolemia, diagnostics, treatment.

Cardiovascular diseases are the most common cause of death. It is about 30 % of deaths in the world. The most frequent type of dyslipidemia is hypercholesterolemia – a multifactor disorder caused by genetic and environmental factors. One of the most important type of hypercholesterolemia caused by genetic mutations is familial hypercholesterolemia. Significant number of patients with familial hypercholesterolemia do not have any complains even when cardiovascular disease is progressing rapidly, therefore complications are the main challenge of effective familial hypercholesterolemia treatment. Literature analysis shows that effective management of familial hypercholesterolemia consists of adequate treatment and primary prevention. This disease matches all screening criteria raised by World Health Organization while international guidelines suggest several screening strategies of which the most important and the most cost-effective is cascade screening of family members of the index case. In case of an effective treatment, risk factors should be modified and drug therapy should be started with statins and ezetimibe. If target concentrations of low-density lipoproteins is not reached, new generation drugs (PCSK9 inhibitors, lomitapide, mipomersen) should be added. In this literature analysis the connection between familial hypercholesterolemia and cardiovascular diseases along with effective treatment options will be discussed.

Sandra Kutkienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika
Santariškių g. 2, Vilnius
sandra.kutkiene@santa.lt

ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) – pagrindinė mirties priežastis, lemianti beveik 30 % mirčių visame pasaulyje [1]. Įrodyta, kad dislipidemija yra vienas svarbiausių modifikuojamų ŠKL rizikos veiksnių [2]. Dislipidemija apibrėžiama kaip lipidų apykaitos sutrikimas, kurio metu padidėja bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) ir/arba trigliceridų (TG) bei gali sumažėti didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) koncentracija kraujyje [2, 3]. Kliniškai dislipidemijos skirstomos į keturias grupes: hipercholesterolemiją, hipertrigliceridemiją, mišrią hiperlipidemiją ir hipoalfalipoproteinemiją. Visos minėtos dislipidemijos rūšys gali būti tiek pirminės, sukeltos mutacijų genuose, kurie atsakingi už lipoproteinų apykaitą, tiek antrinės, kurios manifestuoja kaip kitų organizmo būklių, tam tikrų aplinkos veiksnių ar ligų išraiška [4]. Dažniausiai sutinkamas dislipidemijos tipas – hipercholesterolemija. Tai daugiafaktorinė liga, kurią sąlygoja tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai. Vienas svarbiausių dislipidemijos tipų, nulemtas genetinių pakitimų, – šeiminė hipercholesterolemija [5].

ŠEIMINĖ HIPERCHOLESTEROLEMIJA

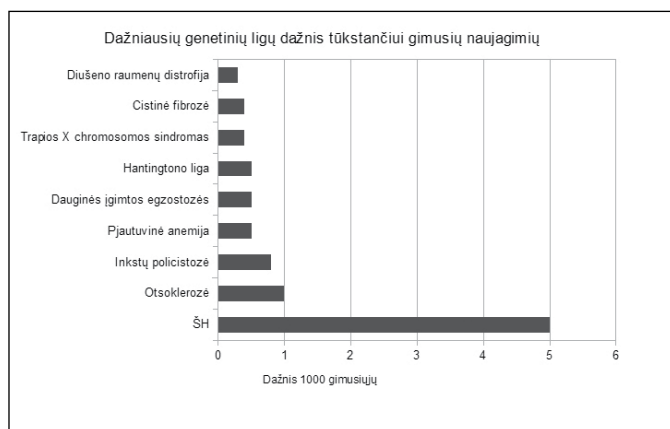
Šeiminė hipercholesterolemija (ŠH) – tai liga, paveldima autosominiu kodominantiniu būdu [6], pasireiškianti nuo gimimo padidėjusia MTL-C koncentracija kraujyje bei išaugusia ankstyvų širdies ir kraujagyslių ligų rizika [7, 8]. Manoma, kad pasaulyje yra apie 10 milijonų žmonių, sergančių šia liga [9]. Jeigu ŠH negydoma, koronarinės širdies ligos rizika vyrams iki 50 metų siekia 50 proc., o moterims iki 60 metų – 30 proc. [10]. Nors tai yra vienas dažniausių paveldimų medžiagų apykaitos sutrikimų (1 lentelė), deja, ligos diagnostika yra nepakankama – ŠH nustatoma tik apie 20 proc. visų atvejų [11]. Skiriamos dvi ligos formos: sunkios eigos homozigotinė ir sąlyginai lengvesnė heterozigotinė [12]. Tyrimų duomenimis, homozigotinės ŠH (Ho-ŠH) dažnis populiacijoje svyruoja nuo 1:160 000

iki 1:300 000 [13], tuo tarpu heterozigotinės ŠH (He-ŠH) dažnis populiacijoje siekia nuo 1:200 iki 1:500 [7]. Tam tikrose istoriškai izoliuotose populiacijose, etninėse grupėse (libaniečių, šiaurės afrikiečių, Kanados prancūzų) ŠH manifestuoja dar dažniau [14]. Derėtų atkreipti dėmesį į tai, kad ligos paplitimas gali būti didesnis ir Lietuvoje, nes Aškenazės žydų bendruomenėje (apytiksliai 40 000 žydų, emigravusių iš Lietuvos į Pietų Afrikos Respubliką 1880–1910 m., palikuonys) He-ŠH forma pasireiškia vienam iš 67 asmenų [14].

GENETIKA

Neįprastai didelė MTL-C koncentracija kraujyje dažniausiai yra susijusi su MTL receptoriaus genetinėmis mutacijomis [12]. MTL receptorius yra glikoproteinas, aptinkamas hepatocitų paviršiuje, prie kurio jungiasi MTL ApoB-100 baltymas. Susiformavus receptoriaus-ligando kompleksui, MTL patenka į hepatocitą. Šiuo metu žinoma daugiau kaip 1 700 MTL receptoriaus geno mutacijų, kurios gali tiek iš dalies sutrikdyti MTL receptoriaus funkciją (pvz., sutrikdyti MTL prijungimą ar MTL patekimą į hepatocitus), tiek visai sustabdyti receptoriaus sintezę [16]. Retesnės ŠH priežastys – genetinės apolipoproteino B (ApoB) ir fermento PCSK9 (angl. „pro-protein convertase subtilisin/kexin 9“) mutacijos. ApoB mutacijos sumažina MTL afinitetą MTL receptoriams, todėl atitinkamai sumažėja MTL klirensas [12]. PCSK9 – fermentas, atsakingas už MTL receptorių degradaciją. Žinomos tiek „gain-of-function“ PCSK9 geno mutacijos, kurios nulemia paspartėjusią MTL receptorių degradaciją bei padidėjusią MTL-C koncentraciją kraujyje, tiek „loss of function“ mutacijos, sukeliančios hipocholesterolemiją [17]. Tyrimų duomenimis, ŠH dažniausiai nulemia MTL receptoriaus mutacijos (52–76 proc.), o ApoB mutacijų dažnis svyruoja nuo 2 iki 10 proc., PCSK9 geno mutacijos nustatomos 2 proc. pacientų. Tuo tarpu 20–40 proc. pacientų, kuriems kliniškai nustatoma neabejotinos ar galimos ŠH diagnozė, mutacijos nėra identifikuojamos ir tai nepaneigia ŠH diagnozės [18, 19].

1 lentelė. Dažniausių genetinių ligų dažnis tūkstančiui gimusių naujagimių [15].



KLINIKA

Sergant ŠH, padidėjusi MTL-C koncentracija skatina aterosklerozės vystymąsi, todėl nustatoma koronarinė širdies liga, periferinių kraujagyslių bei širdies vožtuvų pakitimai [16]. ŠH būdingos cholesterolio sankaupos įvairiose organizmo vietose: sausgyslių ksantomos (dažniausiai Achilo sausgyslėse, taip pat galimos plaštakų, alkūnių srityse), ksanteliazmos (lipidų sankaupos aplink akis), *arcus cornealis* (lipidų sankaupos ragenoje) (2 lentelė). Ksantomos galima apčiuopti palpacijos metu kaip sausgyslės sustandėjimą arba mazgą. Svarbu išsiaiškinti, ar anksčiau nebuvo patirta traumos, galėjusios sukelti sausgyslės surandėjimą [5]. Sausgys-

lių ksantomos yra patognominis ŠH simptomas, tačiau pacientams iki 40 metų jos randamos tik 20–40 proc. He-ŠH atveju. Sergant homozigotine ŠH forma, ksantomos dažnai išsivysto ankstyvoje vaikystėje, gali būti pastebimos net naujagimiams (3 lentelė) [9, 16, 20]. Tuo tarpu kiti fiziniai radiniai: ksanteliazmos, *arcus cornealis* nėra specifiški ligai [9]. Pacientai taip pat gali skųstis sąnarių skausmais, kurie, kaip manoma, susiję su makrofagų sąlygotais uždegiminiais pokyčiais [5].

Sergantiems ŠH nustatyta didesnė aortos vožtuvo kalcifikacijos (AoVK) rizika. Homozigotams AoVK dažnis siekia 100 proc., pakitimai yra kliniškai reikšmingi ir reikalauja chirurginio gydymo. Heterozigotams dažniau vystosi subklinikinė AoVK. Remiantis tyrimų duomenimis, AoVK dažniau pasireiškia tiems pacientams, kuriems nustatytos mutacijos, susijusios su MTL receptorių praradimu [21].

2 lentelė. Sergančiųjų šeimine hipercholesterolemija ištyrimas [15].

Sergančiųjų šeimine hipercholesterolemija fizinis ištyrimas	
Kūno masė ir ūgis	Apskaičiuojamas kūno masės indeksas
Liemens apimtis	Metabolinis sindromas?
Arterinis kraujo spaudimas	Patvirtinama/ atmetama arterinė hipertenzija
Sausgyslės/oda	Ieškoma ksantomų ir/ ar ksanteliazmų
Ragena	Tiriama dėl <i>arcus cornealis</i>
Širdis	Tiriama dėl galimų užesių (aortos stenozė)
Miego arterijos	Tiriama dėl galimų užesių (miego arterijų stenozė)

3 lentelė. Heterozigotinės ir homozigotinės šeimines hipercholesterolemijos formų klinikinių požymių palyginimas [15].

Heterozigotinės ir homozigotinės šeimines hipercholesterolemijos formų klinikinių požymių palyginimas			
	Heterozigotinė ŠH	Homozigotinė ŠH	Komentaras
Dažnis	1:300 – 1:500	<1:1000000	
Šeiminė anamnezė	Hipercholesterolemijos ir ankstyvos vainikinių arterijų ligos anamnezė vienoje šeimos pusėje	Hipercholesterolemijos ir ankstyvos vainikinių arterijų ligos anamnezė abiejose šeimos pusėse	Homozigotinei ŠH formai būdinga kraujomaiša
MTL cholesterolis	4,9 – 11,7 mmol/l	9,0 – 25,9 mmol/l	Gali būti įvairus abiejų formų metu
Vainikinių arterijų liga (VAL) neįvydant	Ankstyva: pasireiškia 40-50 metų vyrams, iki 60 metų moterims	Ankstyva: pasireiškia pirmame ar antrame gyvenimo dešimtmetyje	Amžius, kada liga pasireiškia, priklauso ir nuo rizikos faktorių
Aortos stenozė	Retai	Dažnai	Gali būti stebima gydomiems homozigotams, nors VAL ir nėra išreikšta
Artritas	~10 %	>50 %	Priežastis nėra aiški
Sausgyslių ksantomos	50 %	100 %	Heterozigotams dažniausiai pažeidžiama Achilo sausgyslė; homozigotams gali būti pažeistos ir kitos sausgyslės
Mazginės ksantomos	Retai	Dažnai	
Linijinės ksantomos	Retai	Dažniau	
Arcus cornealis	>50 %	100 %	
Ksanteliazmos	Retai	Retai	Pasireiškia dažniau nei bendroje populiacijoje

ŠH- šeimine hipercholesterolemija.

RIZIKA

Ilgalaikis MTL-C koncentracijos padidėjimas asmenims, sergantiems ŠH, yra tiesiogiai susijęs su aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos rizika. Didelė MTL-C koncentracija siejama su blogesne ligos prognoze tiek homozigotams, tiek heterozigotams [19]. Nepriklausomai nuo tradicinių rizikos veiksnių (rūkymo, cukrinio diabeto, hipertenzijos), MTL-C koncentracijos padidėjimas prieš pradedant gydymą daugiau kaip 8 mmol/l gali reikšti sunkesnę heterozigotinės ŠH eigą. Nesavalaikis gydymas siejamas su didėjančia aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos rizika dėl ilgalaikės arterijų sienelių ekspozicijos MTL-C. Negydomiems heterozigotams bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje gali siekti 8–15 mmol/l, o tai lemia 3–4 kartus didesnę ŠKL riziką. Be to, ŠKL įvykiai šiems pacientams pasireiškia vidutiniškai dešimtmečiu anksčiau [22, 23]. Homozigotams, kuriems bendrojo cholesterolio koncentracija gali siekti 12–30 mmol/l, kardiovaskulinės ligos rizika padidėja iki 100 kartų, palyginti su bendrąja populiacija, todėl negydomi pacientai dažniausiai miršta nesulaukę 20 metų [19, 22]. Homozigotams dažnai išsivysto aortos vožtuvo stenozė kartu su aortos, vainikinių, miego ir periferinių arterijų ateroskleroze [19]. Tyrimų duomenimis, net 93 proc. sergančiųjų ŠH po mirties nustatyta ŠKL, o 50 proc. atveju ŠKL yra pagrindinė mirties priežastis. Trims iš keturių sergančiųjų ŠH prieš mirtį yra įvykęs vienas ar daugiau miokardo infarktų [24]. Kadangi ateroskleroze yra daugiafaktorinė liga, kardiovaskulinės ligos išsivystymo riziką pacientams, sergantiems ŠH, padidina ir kiti nepriklausomi

rizikos veiksniai – lipidus mažinančio gydymo pradėjimas vyresniems nei 40 metų, vyriška lytis, rūkymas, sumažėjusi DTL-C koncentracija (< 1 mmol/l), cukrinis diabetas, hipertenzija, šeiminė anamnezė, KMI didesnis kaip 30 kg/m², lėtinė inkstų liga [19]. Aterosklerozės išplitimo vertinimo metodai pateikiami 4 lentelėje. Remiantis tyrimais, klasikiniai rizikos veiksniai dažniau buvo nustatyti tarp mirusių jauno amžiaus ŠH asmenų nei tarp mirusių vyresnio amžiaus [24].

Įvairių tyrimų metu įrodyta, kad padidėjusi lipoproteino (a) (Lp(a)) koncentracija yra susijusi su didesne ŠKL rizika tiek bendroje populiacijoje, tiek tarp sergančių ŠH [19, 25]. ŠH atveju paprastai nustatoma padidėjusi Lp(a) koncentracija. Šios klasės lipoproteinas pasižymi aterogeniškumu ne tik dėl cholesterolio gausos, bet ir dėl uždegimą skatinančių bei protrombotinių savybių [19]. Nustačius

visiškai sutrikdytą MTL receptorių sintezę ir Lp(a) koncentracijos padidėjimą daugiau kaip 0,5 g/l, asmenys vertinami kaip itin didelės kardiovaskulinės rizikos pacientai. Todėl diagnozavus ŠH, rekomenduojama iširti mutacijos tipą ir Lp(a) koncentraciją. Lp(a) koncentracijos kraujyje koregavimas keičiant gyvenimą ar taikant gydymą statiniais nėra efektyvus. Siekiant Lp(a) koncentracijos kraujyje < 0,5 g/l, taikytina mažo tankio lipoproteinų aferezė [25].

DIAGNOSTIKA

Pagrindiniai klinikiniai ŠH diagnostikos kriterijai – padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje, sausgyslių ksantomos, pasireiškiančios pacientui ar jo pirmos eilės šeimos nariui, teigiama ankstyvos ŠKL šeiminė anamnezė. Atmetus antrines hipercholesterolemijos priežastis (cukrinį diabetą, skydliaukės patologiją, nėštumą, rūkymą ir kitas), į

4 lentelė. Aterosklerozės vertinimo metodai, naudojami pacientams, sergantiems šeimine hipercholesterolemija [15].

Aterosklerozės vertinimo metodai, naudojami pacientams, sergantiems šeimine hipercholesterolemija	
Metodas	Komentaras
Kulkšnies- žasto indeksas	Dėl periferinių arterijų ligos
Miego arterijų echoskopija	Apskaičiuojamas intimos- medios storis; ieškoma plokštelių, kurios yra reikšmingesnės, nei tik padidėjęs intimos- medios storis
Kompiuterinė tomografija (kalcio indeksas)	Labai didelė neigiama prognostinė reikšmė; esant teigiamam tyrimui, reikalingas tolimesnis ištyrimas
Branduoliniai tyrimai (miokardo perfuzija)	Vertinama tyli išemija
Širdies echoskopija (su krūviu)	Aortos vožtuvo ir aortos šaknies įvertinimas
Elektrokardiograma (su krūviu)	Mažiau jautrus ir specifiskas tyrimas, lyginant su branduoliniais tyrimais bei širdies echoskopija
MRT angiografija	Reikšmė nenustatyta; bloga vainikinių arterijų raiška
Vainikinių arterijų angiografija	Auksinis standartas diagnozuojant vainikinių arterijų ligą

MRT- magnetinis rezonansinis tyrimas.

5 lentelė. Olandų lipidų klinikos kriterijai [20].

Kriterijai	Balai
Pirmos eilės giminaitis, kuriam ŠKL pasireiškė ankstyvame amžiuje*	1
Pirmos eilės giminaitis, kurio MTL-C koncentracija > 95-os procentilės	1
Pirmos eilės giminaitis, kuriam stebima sausgyslių ksantoma ar ragenos žiedas (arcus cornealis)	2
Biologinis vaikas (<18 metų), kurio MTL-C koncentracija > 95-os procentilės	2
Pacientas susirgo koronarine širdies liga ankstyvame amžiuje*	2
Pacientas susirgo smegenų ar periferinių kraujagyslių liga ankstyvame amžiuje*	1
Pacientui stebima sausgyslių ksantoma	6
Pacientui nustatytas ragenos žiedas (arcus cornealis) iki 45 metų amžiaus	4
MTL-C > 8,5 mmol/l	8
MTL-C 6,5-8,4 mmol/l	5
MTL-C 5,0-6,4 mmol/l	3
MTL-C 4,0-4,9 mmol/l	1
Nustatyta genetinė mutacija	8
Neabejotina ŠH, kai balų suma	>8
Tikėtina ŠH, kai balų suma	6-8
Neatmetama ŠH, kai balų suma	3-5

*Vyrams iki 55 metų, moterims iki 60 metų amžiaus
ŠKL-širdies ir kraujagyslių ligos; MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; ŠH- šeiminė hipercholesterolemija.

pagalbą pasitelkiami ŠH diagnostiniai algoritmai. Šiuo metu pasaulyje dažniausiai naudojami Jungtinės Karalystės Saimono Brūmo registro („United Kingdom Simon Broome

Registry“) ir Olandijos lipidų klinikos („Dutch Lipid Clinic Network“) kriterijai. Rečiau naudojami JAV MEDPED („Make early diagnosis – prevent early death“) kriterijai [26].

6 lentelė. Probando identifikavimo galimybės [15].

Probando identifikavimo galimybės
Šeimos medicina (pacientai, neturintys nusiskundimų)
Pediatrija (sunki dislipidemija, šeiminė anamnezė)
Kardiologija (po ūmaus koronarinio sindromo, diagnozavus miokardo infarkto komplikacijas)
Širdies chirurgija (pacientai, kuriems atliekama aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija)
Kraujagyslių chirurgija (diagnozavus protarpinį šlubavimą)
Neurologija (po smegenų infarkto, po praeinančio smegenų išemijos priepuolio)
Ortopedija- traumatologija (diagnozavus sausgyslių ksantomus)
Oftalmologija (diagnozavus vokų ksanteliazmas)

7 lentelė. Plazmos MTL-C koncentracija pagal amžių ir lytį, diagnozuojant šeiminės hipercholesterolemijos probando pirmos eilės šeimos narius [15].

Plazmos MTL-C koncentracija pagal amžių ir lytį, diagnozuojant šeiminės hipercholesterolemijos probando pirmos eilės šeimos narius.					
Moterys		Amžius (metais)			
0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55+
5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

Šeiminės hipercholesterolemijos tikimybė: tikėtina ■; neatmetama □, mažai tikėtina ▒

8 lentelė. Plazmos MTL-C koncentracija pagal amžių ir lytį, diagnozuojant šeiminės hipercholesterolemijos probando pirmos eilės šeimos narius [15].

Plazmos MTL-C koncentracija pagal amžių ir lytį, diagnozuojant šeiminės hipercholesterolemijos probando pirmos eilės šeimos narius.					
Vyrai		Amžius (metais)			
0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55+
5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6
4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
3,7	3,7	3,7	3,7	3,7	3,7
3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
3,4	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

Šeiminės hipercholesterolemijos tikimybė: tikėtina ■; neatmetama □, mažai tikėtina ▒

MEDPED kriterijuose naudojamos bendrojo cholesterolio koncentracijos ribos, apskaičiuotos matematiniais modeliais, remiantis bendrojo cholesterolio koncentracijomis tarp sergančiųjų ŠH Japonijoje ir JAV [27]. Į šiuos kriterijus taip pat įtraukti amžius bei giminystės ryšiai su sergančiuoju ŠH. Remiantis atliktais tyrimais, apskaičiuota, kad šių kriterijų jautrumas ir specifiskumas diagnozuojant ligą pacientams, turintiems pirmos eilės giminaitį, sergantį ŠH, atitinkamai yra 87 proc. ir 98 proc. [27].

Saimono Brūmo registro kriterijus gydytojai dažniausiai naudoja dėl vertinimo paprastumo [28]. Į šiuos kriterijus įtraukiami bendrojo cholesterolio ir MTL-C koncentracijos, fizinio ištyrimo duomenys, genetiniai tyrimai bei šeiminė anamnezė. Be to, išskiriamos ŠH tikimybės kategorijos – neabejotina ŠH ir galima ŠH [26].

Olandijos lipidų klinikos kriterijai (5 lentelė), kuriuose vertinama MTL-C koncentracija, fizinio ištyrimo metu aptikti radiniai, genetiniai tyrimai ir šeiminė ŠKL anamnezė, yra Saimono Brūmo registro kriterijų modifikacija [27]. Tačiau šie kriterijai yra paremti balų sistema – balų suma, didesnė nei 8, rodo neabejotiną ŠH diagnozę. Taip pat įtraukiama dar viena ŠH tikimybės kategorija – neatmetama ŠH [26].

Kasdienėje praktikoje susiduriama su pacientų atrankos genetiniams tyrimams problema. ŠH sergančiųjų identifikavimą atliekant genetinius tyrimus ir tolesnį jų gydymas statiniais rekomenduoja įvairios gairės. Tačiau esami algoritmai dažnai nepajėgūs identifiikuoti heterozigotinė forma sergančių jaunų asmenų: sausgyslių ksantomos (svarbus klinikinis požymis) nebūdingos jauname amžiuje; MTL-C koncentracijų ribos nėra koreguotos atsižvelgiant į amžių; dažnai nėra žinoma šeiminė anamnezė. Dėl šių priežasčių, siekiant savalaikės ankstyvos diagnostikos, būtinas platesnis požiūris – svarbu atsižvelgti į amžių, lytį, lipidų koncentraciją kraujyje, šeiminę anamnezę, gydymą statiniais, rūkymą, alkoholio vartojimą bei hipertenziją [29].

ATRANKINĖ PROGRAMA

ŠH atitinka visus Pasaulio sveikatos organizacijos kriterijus, keliamus atrankos programoms [10], tačiau

daugumoje šalių ligos diagnostika nesavalaikė, o gydymas – nepakankamas [30]. Pagrindinės priežastys, kodėl ŠH atveju reikalinga atrankos programa, yra paprastos ir pagrįstos – liga populiacijoje yra labai paplitusi, šiandien jau turime efektyvius ŠH gydymo metodus, o sergantys ir negydomi asmenys miršta anksti. Tarptautinės rekomendacijos siūlo keletą atrankos strategijų, iš kurių svarbiausia ir ekonomiškai naudingiausia – identifiukuoto probando šeimos narių pakopinis tyrimas (6, 7, 8, 9 lentelės) [16, 10, 30].

ŠH paveldima autosominiu dominantiniu būdu, todėl tikimybė, kad pirmos, antros ir trečios eilės giminaitis taip pat paveldės ligą, atitinkamai yra 50 proc., 25 proc. ir 12,5 proc. [31]. Pakopinio tyrimo esmė – paciento, kuriam diagnozuota ŠH, visų pirmos eilės šeimos narių ištyrimas, o nustačius ligą šeimos nariui, numatomas visų jo pirmos eilės giminaičių ištyrimas [31]. Efektyviausias tyrimo būdas – genetinis ištyrimas, priešingai nei vien cholesterolio koncentracijos nustatymas, kuris nėra specifiškas [32]. Siekiant ekonomiškai naudingos atrankos strategijos, būtina tyrimui atrinkti pacientus, kuriems ŠH diagnozė yra labiausiai tikėtina, nes genetiniai tyrimai brangūs [32].

Nyderlanduose pakopinė atrankos programa nacionaliniu mastu buvo vykdoma nuo 1994 iki 2014 m. Per šį laiką genetiniai tyrimai buvo atlikti daugiau nei 64 000 žmonių, 26 167 diagnozuota He-ŠH forma, 65 – homozigotinė ŠH forma [23]. Nors Jungtinėje Karalystėje pakopinė atrankos programa suaugusiesiems ir vaikams nuo 10 metų yra sėkmingai vykdoma Velse, Škotijoje ir Šiaurės Airijoje [33], visoje šalyje diagnozuota tik 12–15 proc. ŠH atveju, kai numatomas sergančiųjų skaičius yra 120 000 [34]. Ispanijoje patikros programa pradėta 2004 m. Nuo tada ŠH diagnozuota 20 000 asmenų, iš jų 7 000 liga patvirtinta genetiniais tyrimais [35].

Slovėnija – vienintelė šalis Europoje, vykdanči visuotinę patikros programą dėl ŠH vaikams, sulaukusiems 5 metų [33].

ŠH IR NĖŠTUMAS

Nėštumo metu He-ŠH atveju kraujyje vyksta panašūs lipidų koncentracijos pokyčiai kaip ir sveikoms nėščio-

9 lentelė. Šeiminės hipercholesterolemijos patikros strategijos [15].

Šeiminės hipercholesterolemijos patikros strategijos	
Metodas	Komentaras
Bendrosios populiacijos patikra	Rekomenduojama 9-11m. amžiaus vaikams JAV. Galimai ekonomiškai neefektyvi.
Antrinė patikra	Žmonių su šeimine kardiovaskulinių ligų ar hiperlipidemijos anamneze bei žmonių, turinčių rizikos veiksnius (hipertenzija, cukrinis diabetas) patikra.
Pakopinė šeimos patikra	Probando artimų šeimos narių patikra. Ekonomiškai naudingiausias metodas, tačiau reikalinga probando identifikacija.
Pakopinė patikra, remiantis lipidograma	Sergančių šeimine hipercholesterolemija ir nesergančių šeimine hipercholesterolemija vaikų lipidogramų palyginimas. Kombinuojama su pakopine šeimos patikra.
Pakopinė patikra, remiantis genetiniais tyrimais	Molekuliniai DNR tyrimai efektyvūs tuo atveju, kai žinoma mutacija šeimoje. Reikalinga specializuota laboratorija. Būtinai tam tikras probandų skaičius.
Atvirkštinė pakopinė patikra	Nustačius šeiminės hipercholesterolemijos diagnozę vaikams, tiriami jų tėvai.

sioms, kai bendra plazmos cholesterolio bei trigliceridų koncentracija gali padidėti atitinkamai nuo 25 proc. iki 50 proc. ir nuo 150 proc. iki 300 proc., tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad sergančioms moterims šie fiziologiniai pakitimai nulemia ypač didelę lipidų koncentraciją kraujyje.

Literatūros duomenimis, hiperlipidemija nėštumo metu gali skatinti aterosklerozės vystymąsi gimdos spiralinėje arterijoje, o tai kartu su hiperkoaguliacija didina trombozės ir placentos infarkto riziką, gali sukelti placentos nepakankamumą, vaisiaus hipoksiją. Remiantis epidemiologiniais tyrimais pastebėta, kad nėščiųjų hiperlipidemija yra susijusi su priešlaikiniu gimdymu (anksčiau nei 37 savaitę) ir mažu gimusiųjų svoriu (< 2 500 g). Yra nustatyta, kad padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija padidina gimdymo iki 34 savaitės riziką 2,8 karto, o gimdymo 34–37 savaitę – 2 kartus [11].

Išanalizavus 2011 m. publikuotus Norvegijos registro duomenis (šioje šalyje atliktas didžiausias tyrimas, kurio metu buvo stebimos ŠH sergančios nėščiosios ir gimdyvės), nustatyta, kad priešlaikinių gimdymų (anksčiau nei 37 savaitę), mažo svorio (< 2 500 g) naujagimių ir apsigimimų dažnis tarp ŠH sergančių moterų ir bendrosios gimdyvių populiacijos buvo panašus. Hiperlipidemija ir hiperkoaguliacija gali padidinti ŠKL riziką ŠH sergančioms nėščiosioms, tačiau minėto tyrimo metu sergamumas ŠKL tarp nėščiųjų, kurioms diagnozuota ŠH, buvo nedidelis, o mirčių neužregistruota [11].

Vienas opiausių klausimų yra nėščiųjų gydymas. Norvegijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad gydymas statiniais neturi įtakos naujagimio svoriui, tačiau statinai pasižymi teratogeniniu poveikiu ir pagal saugumą priskiriami X kategorijai [11, 36]. Tulžies rūgščių sekvestrantai (cholestiraminas ir kolesevelamas) yra saugiausi lipidus mažinantys vaistai nėštumo metu, nes nepatenka į sisteminę kraujotaką [36]. Taip pat galimas nemedikamentinis gydymas mažo tankio lipoproteinų aferezėmis, kurios rekomenduojamos pacientėms, sergančioms Ho-ŠH forma, bei pacientėms su išreikšta koronarine širdies liga (KŠL) [36].

PIRMINĖS SVEIKATOS PRIEŽIŪROS VAIDMUO

Vienas pagrindinių iššūkių ŠH diagnostikoje – probando identifikavimas [6]. Šeimos gydytojas gali atlikti svarbų vaidmenį sprendžiant šią problemą. Tai rodo kitų šalių (Australijos, Jungtinės Karalystės), kuriose pirminės sveikatos priežiūros specialistai įtraukiami į ŠH atrankos programas, patirtis [33, 37]. Šiose šalyse didžioji dalis MTL-C tyrimų yra atliekami paskyrus šeimos gydytojui. Jose taip pat bandomos elektroninės sistemos, kurios, panaudodamos elektroninėje ligos istorijoje esančius duomenis, vertina tolesnį paciento ištyrimo poreikį, o remiantis diagnostiniais kriterijais nustatius ŠH diagnozę, inicijuojamas tolesnis pakopinis šeimos narių ištyrimas [33, 37, 38]. Australijoje

56 proc. šeimos gydytojų pacientams, sergantiems ankstyva ŠKL, atlieka detalų fizinį ištyrimą (*arcus cornealis*, saugyslių ksantomų), surenka išsamią šeimos anamnezę ir tiria artimus šeimos narius dėl galimos ŠH [39]. Siekiant geresnės ŠH diagnostikos, būtinas pirminės priežiūros specialistų švietimas ir įtraukimas į šį procesą.

ŠEIMINĖS HIPERCHOLESTEROLEMIJOS GYDYMAS

Šeiminės hipercholesterolemijos gydymo tikslas yra sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų pasireiškimo riziką. Dauguma pacientų, sergančių šeimine hipercholesterolemija, nejaučia jokių simptomų net tuomet, kai širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas sparčiai progresuoja. Todėl atsiradusios ligos komplikacijos yra pagrindinis iššūkis siekiant sėkmingo gydymo. Remiantis studijų duomenimis, anksti nustačius ir laiku pradėjus gydyti heterozigotinę ŠH sulėtėja tiek KŠL progresavimas, tiek aortos vožtuvo kalcifikacija, o kardiovaskulinių įvykių dažnis nesiskiria nuo bendros populiacijos [21, 40].

Literatūros duomenimis, efektyvios ŠH valdymo priemonės yra laiku pradėtas ankstyvas gydymas ir pirminė prevencija, skiriant agresyvių antilipidinių gydymą bei koreguojant kitus rizikos veiksnius [41]. ŠH gydymas yra daugialypis, paliečiantis pagrindinius ŠKL rizikos veiksnius: rūkymą, pirminę arterinę hipertenziją, cukrinį diabetą, nutukimą. Pacientai privalo būti išmokyti laikytis mitybos režimo, riboti sočiąsias riebalų rūgštis, cholesterolio turinčius maisto produktus [5]. Nors sveikas gyvenimo būdas labai svarbu, norint pakankamai sumažinti cholesterolio koncentraciją kraujyje, beveik visiems ŠH sergantiems pacientams reikalingas medikamentinis gydymas.

Pagrindinis ŠH gydymo taikinytis yra MTL-C koncentracija kraujo plazmoje. Remiantis Europos kardiologų draugijos ir Europos aterosklerozės draugijos rekomendacijomis, tikslinė MTL-C koncentracija kraujo plazmoje pacientams, sergantiems ŠH, turėtų būti < 2,6 mmol/l, o esant labai didelei kardiovaskulinei rizikai (koronarinė širdies liga, cukrinis diabetas, sunki lėtinė inkstų liga), < 1,8 mmol/l. Kadangi daugeliui pacientų sunku pasiekti šias tikslines koncentracijas, tikslingas MTL-C koncentracijos sumažinimas bent 50 proc. pradinės reikšmės [21]. Siekiant tikslinės cholesterolio koncentracijos kraujyje, dažnai pacientams prireikia daugiau nei vieno cholesterolio koncentraciją kraujyje mažinančio medikamento [5]. Daugumai pacientų, nepaisant skiriamo intensyvaus lipidus mažinančio gydymo, išlieka ženkliai padidėjusi MTL-C koncentracija kraujyje [42]. Remiantis literatūros duomenimis, pacientams, sergantiems He-ŠH, skiriant statiną ar statiną kartu su ezetimibu, tikslines MTL-C reikšmes pavyksta pasiekti tik labai mažam pacientų skaičiui (MTL-C < 2,5 mmol/l – 11 proc.; MTL-C < 1,8 – 5 proc. pacientų) [19].

Medikamentinis gydymas turėtų būti pradėtas vos nustačius diagnozę. Šiuo metu pirmo pasirinkimo vaistai gydant ŠH yra statinai. Rekomenduojamas gydymas didžiausiomis paciento toleruojamomis dozėmis, kurias skiriant pavyksta pasiekti tikslines cholesterolio koncentracijas, pavyzdžiui, atorvastatino 80 mg/d., rozuvastatino 40 mg/d. Gali prireikti keisti vieną statiną kitu, efektyvesniu [21]. Paskyrus statinų, po 4–8 sav. turėtų būti įvertintas jų efektyvumas, šalutiniai reiškiniai, vaisto toleravimas. Prieš pradėdant gydymą ir po 8–12 sav. nuo gydymo pradžios ar statino dozės padidinimo, reikėtų įvertinti kepenų fermentų aktyvumą kraujyje (ALT). Jei nustatomas ALT aktyvumo padidėjimas < 3 kartus nei viršutinė normos riba, galima saugiai tęsti gydymą, o ALT tyrimą kartoti po 4–6 sav. Jei nustatomas ALT aktyvumo padidėjimas > 3 kartus už viršutinę normos ribą, reikėtų nutraukti arba sumažinti statino dozę ir pakartoti ALT tyrimą po 4–6 sav. Gydymą statiniais galima atsargiai atnaujinti, kai ALT aktyvumas grįžta į normos ribas. Kreatinkinazės (CK) aktyvumas turėtų būti nustatomas prieš pradėdant gydymą ir jei pacientui atsiranda mialgija. Jei nustatomas CK aktyvumo padidėjimas > 10 kartų už viršutinę normos ribą, gydymas statiniais turi būti nutrauktas, CK aktyvumas tiriamas kas 2 sav. Jei CK aktyvumas padidėja 4–10 kartų už viršutinę normos ribą, o pacientas nejaučia raumenų pažeidimo simptomų, gydymas statiniais gali būti tęsiamas reguliariai monitoruojant CK aktyvumą. Jei pacientas turi nusiskundimų dėl raumenų pažeidimo, statinų vartojimą reikia nutraukti. Jei CK aktyvumas padidėjęs < 4 kartus už viršutinę normos ribą, gydymą statiniais galima tęsti stebint pacientą dėl raumenų pažeidimo simptomų [43]. Pastaruoju metu pateikiami kontroversiški duomenys apie galimą statinų vartojimo įtaką cukrinio diabeto išsivystymui, tačiau, studijų duomenimis, ilgalaikis statinų vartojimas nėra susijęs su padidėjusia cukrinio diabeto išsivystymo rizika pacientams, sergantiems ŠH [44]. Kai pasiekama tikslinė cholesterolio koncentracija, o gydymas gerai toleruojamas, pacientas monitoruojamas kas 6–12 mėn. Statinai kontraindikuotini nėštumo ir žindymo laikotarpiu [43].

MTL-C koncentracijos atsakas į gydymą statiniais gali būti labai įvairus, priklausyti nuo ŠH genotipo [19]. Studijų duomenimis, statinai gali sumažinti ŠH sergančių asmenų riziką susirgti miokardo infarktu iki bendrosios populiacijos dažnio. Statiniais negydomi ŠH sergantys pacientai turi 13 kartų didesnę riziką susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis nei statiniais gydomi pacientai. Tačiau didelė dalis ŠH sergančių pacientų, nepaisant statinų vartojimo, miršta ankstyvame amžiuje. Tyrimų duomenimis, ankstyvame amžiuje mirusių ŠH sergančių pacientų bendrojo cholesterolio ir MTL-C parametrai buvo ženkliai didesni, palyginti su vyresnių ŠH sergančių pacientų tyrimų duomenimis. Tai tik patvirtina, kad gyvybiškai svarbus yra jaunų ŠH sergan-

čių asmenų stebėjimas, gydytojo ir paciento bendradarbiavimas, adekvataus gydymo parinkimas ir tikslinių MTL-C reikšmių siekimas [24].

Neretai, skiriant maksimalias statinų dozes, vis dėlto nepavyksta pasiekti rekomenduojamų MTL-C reikšmių. Didesnės rizikos pacientams, kuriems reikalinga griežtesnė MTL-C koncentracijos kontrolė, arba pacientams, kuriems monoterapija statiniais nėra pakankamai efektyvi, rekomenduojama pridėti cholesterolio absorbcijos inhibitorių ezetimibą. Statino ir ezetimibo derinys gali sumažinti MTL-C koncentraciją 60–70 proc. Labai didelės rizikos pacientų su koronarine širdies liga arba cukriniu diabetu MTL-C koncentracijai išliekant per didelei gydant statino ir ezetimibo deriniu galima svarstyti trigubą terapiją, pridėdant tulžies rūgščių surišiklį reziną (cholestiraminą, kolestipolį). Skiriant gydymą maksimalia statinų doze, stebint hipertrigliceridemiją ir mažą DTL-C koncentraciją, galima svarstyti papildomai skirti fibratus, ypač fenofibratą. Fenofibratas taip pat gali sumažinti MTL-C koncentraciją, kai skiriamas esant normaliai TG koncentracijai, ir gali būti naudojamas, kai kiti vaistai netoleruojami. Pacientams, netoleruojantiems statinų, reikėtų išbandyti kelių rūšių statinus, taip pat bandyti derinti mažas statino dozes su ezetimibu ir rezinu [15].

Naujos gydymo galimybės – PCSK9 inhibitoriai. Jie gali būti skiriami pacientams, kuriems neveiksmingas ar nepakankamai veiksmingas įprastinis medikamentinis gydymas (t. y. nepavyksta sumažinti MTL-C koncentracijos > 50 proc. ir pasiekti optimalių reikšmių), atsižvelgiant į tai, kad šie vaistai yra veiksmingi, gerai toleruojami ir pigesni nei kiti naujieji medikamentai (mipomersenas, lomitapidas). PCSK9 inhibitoriai turi būti pradėdami skirti iš karto, kai tik pastebimas nepakankamas įprastinio medikamentinio gydymo veiksmingumas. Ši vaistų grupė pasižymi gebėjimu labai veiksmingai sumažinti MTL-C koncentracijas pacientams, sergantiems sunkia ŠH. He-ŠH atvejais, kai standartinis antilipidinis gydymas nebuvo efektyvus, skiriant evolocumabą 61–66 proc. atvejų pavyko pasiekti MTL-C koncentracijas < 1,8 mmol/l, o atitinkamai skiriant alirocumabą šis tikslas buvo pasiektas 61–68 proc. atvejų. Abiejų šių studijų duomenimis, tiek evolocumabas, tiek alirocumabas buvo gerai toleruojami, o šalutinių reiškinų dažnis nesiskyrė nuo placebo [19].

PCSK9 yra baltymas, sekretuojamas hepatocitų, kuris jungiasi su MTL receptoriais ir skatina jų suirimą. Sumažėjęs MTL receptorių kiekis lemia sumažėjusį MTL metabolizmą ir didesnes MTL koncentracijas kraujyje. PCSK9 funkcijos įgijimo mutacijos sukelia ŠH, o funkcijos praradimo mutacijos lemia nedideles MTL-C koncentracijas ir sumažėjusią aterosklerozės riziką. PCSK9 inhibitoriai yra monokloniniai antikūnai, kurie inaktyvuoja PCSK9. Tai lemia padidėjusį MTL receptorių kiekį hepatocitų pa-

viršiuje ir intensyvesnį MTL-C šalinimą iš kraujo plazmos [45]. JAV maisto ir vaistų administracija bei Europos komisija patvirtino PCSK9 inhibitorius alirocumabą ir evolocumabą kaip papildomą terapiją šalia dietos ir maksimalių toleruojamų statinų dozių pacientams, sergantiems He-ŠH. Kadangi gydant PCSK9 inhibitoriais reikia išlikusių MTL receptorių, šis gydymo metodas gali būti mažiau efektyvus homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos (Ho-ŠH) atvejais. Tačiau evolocumabo tyrimai su Ho-ŠH sergančiais pacientais parodė, kad šis vaistas buvo efektyvus tiriamiesiems, kuriems išlikęs dalinis receptorių funkcionavimas, todėl evolocumabas buvo patvirtintas ir Ho-ŠH gydymui. Alirocumabo pradinė dozė yra 75 mg, skiriama poodinė injekcija kartą per dvi savaites, maksimali dozė – 150 mg. Evolocumabas skiriamas poodine injekcija po 140 mg kartą per dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį. Dažniausios šalutinės šių vaistų reakcijos yra nazofaringitas, injekcijos vietos reakcijos (paraudimas, patinimas, niežėjimas, skausmas) [46].

Statinų ir PCSK9 inhibitorių veikimui reikalingas išlikęs MTL receptorių funkcionavimas. Esant Ho-ŠH ir sudėtinei He-ŠH MTL receptorių iš viso nėra arba jie nefunkcionuoja. Dėl šios priežasties kuriami nauji vaistai, galintys padėti ŠH sergantiems pacientams pasiekti tikslines cholesterolio koncentracijas. Mipomersenas ir lomitapidas yra neseniai patvirtinti vaistai, kurie skiriami kaip pagalbinė terapija šalia standartinio gydymo sunkiais ŠH atvejais. Mipomerseno ir lomitapido naudojimą sunkiai ŠH gydyti patvirtino Tarptautinė aterosklerozės draugija savo pasaulinėse dislipidemijos gydymo rekomendacijose. Šiuo metu šie vaistai patvirtinti tik Ho-ŠH gydymui, tačiau vyksta tyrimai su sunkiomis He-ŠH formomis [15].

Mipomersenas yra oligonukleotidas, kuris jungiasi su ApoB 100 mRNR ir sustabdo transliaciją, dėl ko sumažėja ApoB 100 turinčių lipoproteinų gamyba. ApoB 100 yra LMTL ir MTL pagrindinis sudedamasis baltymas. Mipomersenas sukelia nuo dozės priklausomą MTL-C, ApoB 100, Lp(a), TG koncentracijos sumažėjimą kraujo plazmoje [47]. 2013 m. JAV maisto ir vaistų administracija patvirtino mipomerseno kaip pagalbinio vaisto vartojimą šalia standartinio gydymo ir dietos pacientams, sergantiems Ho-ŠH, siekiant sumažinti MTL-C, ApoB, bendrojo cholesterolio koncentracijas. Šiuo metu patvirtinta 200 mg/sav. dozė, skiriama poodine injekcija, MTL-C koncentraciją sumažina 25–36 proc., palyginti su placebo. Panašiai sumažėja ir Lp(a) koncentracija, o TG koncentracija sumažėja 9–17 proc. Dažniausiai pasitaikančios šalutinės reakcijos yra injekcijos vietos reakcijos (75–100 proc.), į gripą panašūs simptomai (30–46 proc.), padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (6–21 proc.). Abejonių dėl vaisto saugumo kelia nuo dozės priklausantis kepenų suriebėjimas. Jei atsiranda klinikinių kepenų pažeidimo simptomų, vaistas turi būti

nutraukiamas. Manoma, kad kepenų suriebėjimas yra grįžtamas nutraukus vaisto vartojimą. Kol kas nėra duomenų apie vaisto saugumą vartojant jį ilgai [15].

Lomitapidas inhibuoja mikrosominį trigliceridų pernašos baltymą, kuris dalyvauja Apo B turinčių lipoproteinų sintezėje bei sekrecijoje kepenyse ir žarnyne. Sumažėjusi šių lipoproteinų sintezė lemia sumažėjusią MTL-C koncentraciją kraujo plazmoje [47]. Lomitapidas gali sumažinti bendrojo cholesterolio, MTL-C, Apo B koncentracijas iki 55 proc. Lomitapidas buvo patvirtintas Europos vaistų agentūros ir JAV maisto ir vaistų agentūros kaip papildoma gydymo priemonė šalia standartinio medikamentinio gydymo bei dietos pacientams, sergantiems Ho-ŠH. Vaistas vartojamas peroraline forma 5, 10 ir 20 mg kapsulėmis. Pradinė dozė yra 5 mg kartą per dieną, maksimali – 60 mg. Dažniausi šalutiniai reiškiniai yra padažnėjęs tuštinimasis, viduriavimas, pykinimas. Lomitapidas gali sukelti kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą bei kepenų suriebėjimą. Mažesnes vaisto dozes reikia skirti esant inkstų, kepenų veiklos sutrikimams. Šio vaisto saugumas vartojant jį ilgai dar tiriama [15].

Pastarieji du nauji vaistai geba reikšmingai sumažinti MTL-C koncentraciją ir gali būti naudojami Ho-ŠH sergantiems pacientams, kurių ligos neveikia statinai, ezetimibas, PCSK9 inhibitoriai. Tačiau jų vartojimą riboja šalutiniai poveikiai ir labai didelė gydymo kaina [19].

Pacientams, sergantiems tiek homozigotine ŠH, tiek heterozigotine ŠH ir netoleruojantiems medikamentinio gydymo ar jam esant nepakankamai efektyviam, turi būti taikoma lipoproteinų aferezė. Šis gydymo metodas reikalingas praktiškai visiems pacientams, sergantiems homozigotine ŠH, nes medikamentinis gydymas neleidžia pasiekti reikiamo MTL-C sumažėjimo. Lipoproteinų aferezė turėtų būti skiriama Ho-ŠH atvejais, kai esant maksimalioms statinų dozėms MTL-C išlieka > 5 mmol/l, ir Ho-ŠH bei He-ŠH atvejais, kai yra nustatyta KŠL ir MTL-Ch > 4 mmol/l. Aferezės taikomos kartą per savaitę arba kartą per dvi savaites [15]. Tyrimų duomenimis, lipoproteinų aferezė gali sulėtinti KŠL progresavimą arba net sukelti ligos regresiją. 10 metų trukmės japonų studijoje, kurioje dalyvavo 130 pacientų, sergančių He-ŠH, lipoproteinų aferezės taikymas kartu su antilipidiniiais medikamentais reikšmingai sumažino kardiovaskulinių įvykių dažnį [19].

Ho-ŠH atveju gali būti svarstoma kepenų transplantacijos galimybė. Ortotopinė kepenų transplantacija labai pagerina arba visai panaikina ligos požymius. Šio gydymo metodo taikymą riboja operacijos rizika ir vėliau reikalinga ilgalaikė imunosupresija. Iki klinikinių tyrimų fazėje vertinama genų terapija, kamieninių ląstelių transplantacija, genetiškai „pataisytų“ ląstelių autologinė transplantacija [19]. CETP inhibitoriai priskiriami ateities gydymo galimybėms. CETP yra baltymas, dalyvaujantis cholesterolio

esterių ir trigliceridų pernašoje tarp lipoproteinų. Nuslopinus CETP funkciją, sumažėja cholesterolio pernešimas iš DTL į LMTL ir MTL, todėl didėja DTL-C koncentracija ir mažėja MTL-C koncentracija. CETP inhibitoriai buvo kuriami siekiant padidinti DTL-C kiekį, tačiau pastebėta, kad jie sumažina ir MTL-C kiekį iki 30–40 proc. Šiuo metu su dviem CEPT inhibitoriais (evacetrapibu ir anacetrapibu) atliekami trečios fazės tyrimai [48].

IŠVADOS

Pacientai, sergantys ŠH, turi padidėjusią kardiovaskulinių ligų riziką. Ypač didelės rizikos yra simptomine KŠL turintys pacientai, kuriems nustatytos didelės MTL-C koncentracijos (nepriklausomai nuo to, ar diagnozuota He-ŠH, ar Ho-ŠH), toli pažengusi vainikinių arterijų aterosklerozė bei turintys papildomų kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių. Pacientams, sergantiems sunkia ŠH, gydymas pradeda statiniais ir ezetimibu. Jei nepavyksta pasiekti tikslinių MTL-C koncentracijų, turi būti pridedami nauji vaistai: PCSK9 inhibitoriai, lomitapidas, mipomersenas. Kiti kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai, tokie kaip rūkymas ir nejudrus gyvenimo būdas, taip pat privalo būti koreguojami.

LITERATŪRA

- Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015; 385: 117–71.
- Mohammadbeigi A, Moshiri E, Mohammadsalehi N, Ansari H, Ahmadi A. Dyslipidemia Prevalence in Iranian Adult Men: The Impact of Population-Based Screening on the Detection of Undiagnosed Patients. *The World Journal of Men's Health*, 2015; 33(3): 167–173.
- Ni W, Liu X, Xu J, et al. Serum lipids and associated factors of dyslipidemia in the adult population in Shenzhen. *Lipids In Health And Disease* [serial online], July 14, 2015; 14: 71.
- Li YR. Overview of Dyslipidemias and Drug Therapy. *Cardiovascular Diseases: From Molecular Pharmacology to Evidence-Based Therapeutics*. Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, 2015; 51. Print.
- Melmed Sh, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of endocrinology* (13th edition), Chapter 37, 1660–1700.
- Bell DA, Kirke AB, Barbour R, Southwell L, Pang J, Burrows S, Watts GF. Can patients be accurately assessed for familial hypercholesterolaemia in primary care? *Heart Lung Circ.*, 2014 Dec; 23(12): 1153–7.
- Lahtinen AM, Havulinna AS, Jula A, Salomaa V, Kontula K. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis*, 2015 Jan; 238(1): 64–9.
- Pang J, Martin AC, Mori TA, Beilin LJ, Watts GF. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Adolescents: Potential Value of Universal Screening? *J Pediatr.*, 2016 Mar; 170: 315–6.
- Repas T, Tanner J. Preventing Early Cardiovascular Death in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *JAOA*, 2014; 114(2): 99–108.
- Kirke A, Watts GF, Emery J. Detecting familial hypercholesterolaemia in general practice. *Aust Fam Physician.*, 2012 Dec; 41(12): 965–8.
- Toleikyte I, Retterstol K, Leren TP, Iversen PO. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. *Circulation*, 2011 Oct 11; 124(15): 1606–14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990929.
- Najam O, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: a Review of the Natural History, Diagnosis, and Management. *Cardiol Ther.*, 2015 Jun; 4(1): 25–38.
- Stock J. EAS Consensus Panel statement on homozygous FH. *Atherosclerosis*, 2015 Sep; 242(1): 323–6.
- Mathews L. Variation in the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Around the World – American College of Cardiology. American College of Cardiology 2015. Available at: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/07/17/08/23/variation-in-the-prevalence-of-familial-hypercholesterolemia-around-the-world?w_nav=lc.
- Parhofer KG, Watts GF. *Essentials of Familial Hypercholesterolemia*. London, Springer Healthcare, 2014. Print.
- Hovingh G, Davidson M, Kastelein J, O'Connor A. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*, 2013; 34(13): 962–971.
- Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J Am Heart Assoc.*, 2013 Apr 24; 2(2): 000028.
- Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clinica Chimica Acta*, 2016 Feb; 454(3): 143–185.
- Santos RD, gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet.*, 2016 Oct; 4(10): 850–861.
- Farnier M, Bruckert E. Severe familial hypercholesterolaemia: current and future management. *Arch Cardiovasc Dis.*, 2012 Dec; 105(12): 656–65.
- ten Kate GJR, Bos S, Decid A, Neefjes LA, Kurata A, et al. Increased Aortic Valve Calcification in familial Hypercholesterolemia. *JACC*, 2015 Dec.; vol 66, Issue24, 2687–2695.
- Nordstgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.*, 2013 Dec; 34(45): 3478–90a.
- Besseling J, Sjouke B, Kastelein JJ. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia – Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014). *Atherosclerosis*, 2015 Aug; 241(2): 597–606.
- Krogh HW, Mundal L, Holven KB, et al. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *European Heart Journal*, 2016; 37, 1398–1405.
- Rodrigo Alonso, Eduardo Andres, Nelva Mata, Francisco Fuentes-Jimenez et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia. *JACC*, 2014 May; 63(19): 1982–1989.
- Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol.*, 2014 Dec; 30(12): 1471–81.
- Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia—epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep.*, 2015; 17(2): 482.
- Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, Al-Zakwani I, Banerjee Y. Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J.*, 2014 Mar; 29(2): 85–91.

29. Besseling J, Reitsma JB, Gaudet D, et al. Selection of individuals for genetic testing for familial hypercholesterolaemia: development and external validation of a prediction model for the presence of a mutation causing familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*, 2016 Apr.; DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw135>.
30. Pang J, Poulter EB, Bell DA, Bates TR, Jefferson VL, Hillis GS, Schultz CJ, Watts GF. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with early-onset coronary artery disease admitted to a coronary care unit. *J Clin Lipidol.*, 2015 Sep–Oct; 9(5): 703–8.
31. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm.*, 2013 Mar; 19(2): 139–49.
32. Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, Gingell R, Townsend D, Ashfield-Watt P, Lansberg P, Datta DB, McDowell IF. Clinical experience of scoring criteria for Familial Hypercholesterolaemia (FH) genetic testing in Wales. *Atherosclerosis*, 2015 May; 240(1): 190–6.
33. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.*, 2015 Sep 21; 36(36): 2425–37.
34. Weng SF, Kai J, Andrew Neil H, Humphries SE, Qureshi N. Improving identification of familial hypercholesterolaemia in primary care: derivation and validation of the familial hypercholesterolaemia case ascertainment tool (FAMCAT). *Atherosclerosis*, 2015 Feb; 238(2): 336–43.
35. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2014 Sep; 67(9): 685–8.
36. Mombelli R, Mombelli G. Familial Hypercholesterolemia and Pregnancy: Risk and Management. *Obstet Gynecol Cases Rev.*, 2015 Nov; 2(8): 3–3.
37. Green P, Neely D, Humphries SE, et al. Improving detection of familial hypercholesterolaemia in primary care using electronic audit and nurse-led clinics. *J Eval Clin Pract.*, 2015 Nov 26.
38. Kirke AB, Barbour RA, Burrows S, Bell DA, Vickery AW, Emery J, Watts GF. Systematic detection of familial hypercholesterolaemia in primary health care: a community based prospective study of three methods. *Heart Lung Circ.*, 2015 Mar; 24(3): 250–6.
39. Bell DA, Garton-Smith J, Vickery A, Kirke AB, Pang J, Bates TR, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia in primary care: knowledge and practices among general practitioners in Western Australia. *Heart Lung Circ.*, 2014 Apr; 23(4): 309–13.
40. Andersen R, Andresen L. Examining barriers to cascade screening for familial hypercholesterolemia in the United States. *Journal of Clinical Lipidology*, 2016 Mar.; 10(2): 225–227.
41. Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray KK, et al. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature, 2016 May.; 38(7): 1696–1709.
42. de Isla LP, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia, 2016 Nov.; 67(11) : 1278–1285 43. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias (2016).
44. Skoumas J, Liontou C, Chrysohoou C, et al. Statin therapy and risk of diabetes in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia or familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 2014 Nov; 237(1): 140–5.
45. McKenney JM. Understanding PCSK9 and anti-PCSK9 therapies. *Journal of Clinical Lipidology*, 2015; 9, 170–186.
46. Myerson M. PCSK9 Inhibitors: A Brief Primer. *Medscape*, 2016 Mar 28.
47. Ziajka PE. Management of Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Am J Manag Care*, 2013; 19 (13 suppl); S251–S256.
48. France M, Schofield J, Kwok S, et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin. Lipidol.*, 2014; 9 (1): 101–118.

*Gautas 2016 m. lapkričio 30 d., aprobuotas 2016 m. gruodžio 19 d.
Submitted November 30, 2016, accepted December 19, 2016*