



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, Klinikinės medicinos institutas

Monika Zubavičiūtė, 6 kursas, 18 grupė

*VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO
BAIGIAMASIS DARBAS*

Paveldimos šeiminės hipercholesterolemijos etiopatogenezė, paplitimas, simptomatika, ankstyvosios diagnostikos ir gydymo svarba širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai: sisteminė literatūros apžvalga

Etiopathogenesis, Prevalence, Symptoms, Importance of Early Diagnosis and Treatment for Cardiovascular Disease Prevention of Hereditary Familial Hypercholesterolemia: a Systematic Literature Review

Darbo vadovas prof. dr. Žaneta Petrulionienė

Klinikos vadovas prof. dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius, 2026

monika.zubaviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
1. ĮVADAS	7
2. LITERATŪROS ANALIZĖ	8
2.1 Paplitimas	10
2.2 Etiopatogenezė	11
2.3 Simptomatika	13
2.3.1 Klinikiniai požymiai odoje ir sausgyslėse	13
2.3.2 Klinikiniai požymiai akyse	14
2.4 Diagnostika	14
2.4.1 Diferencinė diagnostika	16
2.4.2 Genetinė diagnostika	16
2.4.3 Kaskadinė pirmos eilės giminių patikra	17
2.4.4 Šeiminės hipercholesterolemijos diagnostika vaikams	17
2.5 Gydyimas	18
2.5.1 Statinai	18
2.5.2 Kombinuota terapija	19
2.5.3 PCSK9 inhibitoriai	19
2.5.4 Homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos gydymas	20
2.5.5 Kiti heterozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos gydymui skirti vaistai	20
2.5.6 Lipoproteinų aferezė	21
2.5.7 Kepenų transplantacija	21
2.5.8 Gyvenimo būdo korekcija	21
2.5.9 Vaikų gydymas	21
3 TYRIMO METODIKA	22
3.1 Tyrimo tipas	22
3.2 Klausimo formavimas	22
3.3 Straipsnių paieškos strategija	23
4 REZULTATAI	24
4.1 Į sisteminę analizę įtrauktos publikacijos	24
4.2 Mokslinių publikacijų apibūdinimas	25
4.3 Gauti rezultatai	26
4.4 Rezultatų aptarimas	28

5 KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	29
5.1 Nusiskundimai, anamnezė, bendra būklė	29
5.2 Atlikti tyrimai	30
5.3 Gydymas	32
5.4 Reabilitacinis gydymas	33
5.5 Kontrolinės konsultacijos	34
5.6 Apibendrinimas	35
6 IŠVADOS	36
7 LITERATŪROS SĄRAŠAS	36
8 PRIEDAI	43

SANTRUMPOS

AKS – arterinis kraujo spaudimas

ANGPL3 (angl. Angiopoietin-like 3) – angiopoetino 3 tipo baltymas

ApoB – apolipoproteinas B

APOB – apolipoproteiną B koduojantis genas

ARH – autosominė recesyvinė hipercholesterolemija

ASŠKL – aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga

BC – bendras cholesterolis

DLCN – Olandų lipidų klinikų tinklas

DTL – didelio tankio lipoproteinai

EKG - elektrokardiograma

EUROASPIRE – Europos širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos, diabeto ir lėtinės inkstų ligos tyrimas

FDA – Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija

HbA1C – glikozilintas hemoglobinas

HeŠH – heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

HoŠH – homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

IŠL – išeminė širdies liga

KŠL – koronarinė širdies liga

LA – lipoproteinų aferezė

LDLR – mažo tankio lipoproteinų receptorių genas

LDLRAP1 (angl. Low-Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1) – mažo tankio lipoproteinų receptoriaus adaptoriaus baltymas 1

LitHiR – Lietuvos kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencinių priemonių programa

LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai

Lp(a) – lipoproteinas a

MACE (angl. major adverse cardiac events) – didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai įvykiai

MTL – mažo tankio lipoproteinai

MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

MTLR – mažo tankio lipoproteinų receptoriai

NPC1L1 (angl. Niemann-pick C1-like 1) – Niemann-pick C1-like baltymas

PCSK9 (angl. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) – proproteino konvertazės subtilizino/keksino 9 baltymas

PI – pasikliautinis intervalas

ŠH – šeiminė hipercholesterolemija

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

TG – trigliceridai

TTH – tiotropinis hormonas

VTL – vidutinio tankio lipoproteinai

VUS – nežinomos reikšmės variantai

SANTRAUKA

Įvadas: Šeiminė hipercholesterolemija – dažniausiai autosominiu dominantiniu būdu paveldima genetinė liga, kuri pasireiškia padidėjusia bendro cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija kraujo plazmoje. Yra žinoma, kad padidėjusi mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija yra siejama su širdies ir kraujagyslių ligų išsivystymo rizika. Šeiminė hipercholesterolemija pradeda progresuoti dar vaikystėje, todėl labai svarbi ankstyva diagnostika ir gydymas. Nors ši liga plačiai paplitusi ir yra didelis rizikos veiksnys susirgti ankstyvomis širdies ir kraujagyslių ligomis, ji vis dar yra nepakankamai diagnozuojama ir gydoma.

Darbo tikslas: Šio darbo tikslas – atliekant naujausių mokslinės literatūros šaltinių analizę, aptarti šeiminės hipercholesterolemijos etiopatogenezę, paplitimą, simptomatiką bei nustatyti ankstyvos diagnostikos ir gydymo svarbą širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai.

Metodika: Siekiant aprašyti šeiminės hipercholesterolemijos etiopatogenezę, paplitimą, simptomatiką, diagnostiką ir gydymą, straipsnių ir statistikos paieškai buvo pasitelkta Medline

(PubMed) duomenų bazė, Pasaulio sveikatos organizacijos, Higienos instituto ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos puslapiai. Iš viso naudoti 62 literatūros šaltiniai. Atliekant sisteminę literatūros analizę, straipsnių paieškai buvo naudota Medline (PubMed) duomenų bazė. Į darbą įtraukti tyrimai buvo atlikti su suaugusiais žmonėmis ir publikuoti ne anksčiau nei prieš 5 metus anglų kalba. Į sisteminę apžvalgą įtrauktos 6 įtraukimo kriterijus atitikusios publikacijos. Duomenims saugoti naudota Zotero bibliografijos tvarkymo programa.

Rezultatai: Heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija yra dažniausia autosominiu dominantiniu būdu paveldima ligos forma dėl mutacijų mažo tankio lipoproteinų receptorių genuose. Apskaičiuota, kad šia ligos forma serga 1 iš 250 žmonių, tačiau manoma, kad paplitimas gali būti dar didesnis. Dažniausiai be padidėjusios mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos, šeiminė hipercholesterolemija neturi jokių kitų simptomų ir yra diagnozuojama tik dėl progresavusios aterosklerozės ir jos komplikacijų. Šios ligos diagnostikai yra naudojami Olandų lipidų klinikos šeiminės hipercholesterolemijos diagnostikos kriterijai, kurie remiasi paciento ligos istorija, šeimine anamneze, fiziniu ištyrimu, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos nustatymu ir genetiniu ištyrimu. Dažniausiai šeiminė hipercholesterolemija yra gydoma statinais arba statinais su ezetimibu, tačiau pacientams, kurie nepasiekia rekomenduojamų mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos normų, prie jau esamos terapijos turėtų būti pridedamas PCSK9 inhibitorius. Atlikus sisteminę literatūros analizę nustatyta, kad visi, iš tirtų PCSK9 inhibitorių, sumažina mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją bent 50 procentų, o gydant alirokumabu, didžiųjų širdies komplikacijų rizika sumažėja 15 procentų.

Išvados: Norint išvengti širdies ir kraujagyslių ligų, ankstyva šeiminės hipercholesterolemijos diagnostika ir gydymas yra labai svarbūs, tačiau vis dar išlieka nepakankami dėl klinikinių simptomų trūkumo. Informatyviausias ir pigiausias diagnostikos metodas – mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos nustatymas, todėl tai turėtų būti atliekama rutiniškai, net ir vaikams. Dažniausiai gydymo statinais neužtenka, todėl turėtų būti skiriama kombinuota statinų, ezetimibo ir, esant poreikiui, PCSK9 inhibitorių terapija.

Raktiniai žodžiai: šeiminė hipercholesterolemija, heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, LDLR genas, mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, genetiniai tyrimai, statinai, ezetimibas, PCSK9 inhibitoriai, širdies ir kraujagyslių ligos.

ABSTRACT

Introduction: Familial hypercholesterolemia is a genetic disorder typically inherited in autosomal dominant way and is characterized by elevated total cholesterol and low-density lipoprotein

cholesterol levels. It is known that elevated low-density lipoprotein cholesterol concentration is linked to increased risk of cardiovascular disease. Early diagnosis and treatment is very important as the familial hypercholesterolemia starts progressing in early childhood. Even though, this disease is common and is a major risk factor for a premature cardiovascular disease, it still remains underdiagnosed and undertreated.

Purpose: The purpose of this study is to review latest scientific literature, to discuss the etiopathogenesis, prevalence, symptoms of familial hypercholesterolemia and to assess the importance of early diagnosis and treatment to prevent cardiovascular disease.

Methods: In order to describe the etiopathogenesis, prevalence, symptoms, diagnostics and treatment of familial hypercholesterolemia, for search of articles and statistics the Medline (PubMed) database and the websites of the World Health Organization, the Institute of Hygiene and the State Medicines Control Agency of Lithuania were used. A total of 62 literature sources were included. A search of scientific literature for systematic literature review was performed using Medline (PubMed) database. The included studies were conducted on adults and published in English no more than 5 years ago. 6 publications that met the inclusion criteria were included in the systemic review. The Zotero bibliography management program was used to store the data.

Results: Heterozygous familial hypercholesterolemia is usually inherited in autosomal dominant way due to the mutations in low-density lipoprotein receptor gene. It is estimated that 1 in 250 people have this form of disease, but it is believed that the prevalence may be even higher. Usually, familial hypercholesterolemia has no other symptoms besides elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and is diagnosed only due to advanced atherosclerosis and its complications. Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria that includes personal history, family history, physical signs, low-density lipoprotein cholesterol levels and DNA analysis are used to diagnose this disease. Familial hypercholesterolemia is mostly treated with statins or statins with ezetimibe, but in patients who do not reach the recommended low-density lipoprotein cholesterol concentration targets, a PCSK9 inhibitor should be added. A systematic literature review revealed that all tested PCSK9 inhibitors lowered low-density lipoprotein cholesterol concentration at least 50 percent and that treatment with alirocumab lowered the risk of major adverse cardiovascular events by 15 percent.

Conclusions: In order to prevent cardiovascular disease, an early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia are essential but still remain insufficient due to the lack of clinical symptoms. The most informative and cost-effective diagnostic method is the determination of low-density lipoprotein cholesterol levels and for these reasons it should be performed routinely, even in children.

Treatment with statins is usually insufficient; therefore, combination therapy with statins, ezetimibe, and, if necessary, PCSK9 inhibitors should be prescribed.

Keywords: familial hypercholesterolemia, heterozygous familial hypercholesterolemia, LDLR gene, low-density lipoprotein cholesterol, genetic testing, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, cardiovascular disease.

1. ĮVADAS

Šeiminė hipercholesterolemija (ŠH) yra dažnas genetinis sutrikimas, pasireiškiantis 1 iš 250 žmonių visame pasaulyje (1). Ši liga dažniausiai paveldima autosominiu dominantiniu būdu ir pasireiškia padidėjusia bendro cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracija kraujyje (2, 3). Padidėjusi MTL-C koncentracija kraujyje išlieka visą gyvenimą, o tai yra vienas svarbiausių rizikos veiksnių susirgti ankstyvomis širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL) (1, 3). ŠKL yra dažniausia mirties priežastis pasaulyje, nusinešusi apie 19,8 milijonus gyvybių 2022 metais, kas sudaro 32 proc. visų mirčių tais metais (4). Lietuvoje mirštamumas, sukeltas ŠKL dar didesnis: 2022 metais sudarė 52,5 proc., o 2024 m. – 50,8 proc. visų mirčių (5). Iš šių duomenų galima daryti prielaidą, kad ŠH Lietuvoje gali būti labiau paplitusi, nei visame pasaulyje.

Nors ŠH yra plačiai paplitusi ir yra didelis rizikos veiksnys aterosklerozinėms ŠKL, ji vis dar yra dažnai nediagnozuojama ir negydoma (1). Lietuvoje yra vykdoma prevencinė ŠKL programa, kuri taikoma 40 – 60 metų vyrams ir moterims (6). Visgi 2021 metais ši programa pasiekė tik 44 proc. tikslinės populiacijos (7).

2019 metais 27 šalyse atliktoje EUROASPIRE V apklausoje apie dislipidemijos kontrolę pacientams, sergantiems koronarine širdies liga, buvo nustatyta, kad Lietuvoje 90 proc. sergančiųjų MTL-C koncentracija kraujyje buvo padidėjusi ($>1,8$ mmol/l). Tai yra didžiausias rodiklis tarp visų apklausoje dalyvavusių valstybių (8). Iš to galima spręsti, kad net ir diagnozavus ŠKL, jų valdymas yra nepakankamas, o prevencinių programų vykdymas turi trūkumų. Nustatyta, kad nediagnozavus ŠH, ŠKL pasireiškia dar iki 55 metų, o tai padidina ankstyvos mirties nuo miokardo infarkto tikimybę (9).

Darbo tikslas – atliekant naujausių mokslinės literatūros šaltinių analizę, aptarti šeiminės hipercholesterolemijos etiopatogenezę, paplitimą, simptomatiką bei nustatyti ankstyvos diagnostikos ir gydymo svarbą širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai.

Darbo uždaviniai:

1. Aprašyti šeiminės hipercholesterolemijos etiopatogenezę, paplitimą ir simptomatiką.
2. Nustatyti ankstyvos diagnostikos ir gydymo svarbą širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai.
3. Atliekant sisteminę literatūros analizę nustatyti, kuris gydymo metodas yra efektyviausias šeiminės hipercholesterolemijos gydyme.
4. Aprašyti šeiminės hipercholesterolemijos klinikinį atvejį.

2. LITERATŪROS ANALIZĖ

Nors per paskutiniuosius 30 metų visame pasaulyje yra stebimas žmonių sveikatos pagerėjimas, širdies ir kraujagyslių ligos vis dar išlieka opiausia sveikatos priežiūros sistemų problema visame pasaulyje (10). Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2022 metais nuo ŠKL mirė 19,8 milijonai žmonių, o tai yra 32 proc. visų mirusiųjų tais metais. 2021 metų duomenimis, 38 proc. ankstyvų mirčių, kai mirusiųjų amžius mažiau nei 70 metų, buvo sukeltos ŠKL (4). Apie 50 proc., visų ŠKL sukeltų mirčių yra nuo išeminės širdies ligos (IŠL) (10). Lyginant su pasaulio statistika, Lietuvoje ši problema – dar didesnė: 2024 metais kiek daugiau nei pusė, tai yra 50,8 proc., mirčių buvo nuo ŠKL. Tai buvo dažniausia tiek vyrų, tiek moterų mirties priežastis (5).

ŠKL ne tik nusineša labai daug gyvybių, bet ir suluošina, prastina gyvenimo kokybę. Taip pat svarbu paminėti, kad ŠKL sukelia labai didelę finansinę naštą valstybei, tiek tiesioginę – gydymo išlaidoms, tiek netiesioginę – dėl sergančiųjų dalyvumo praradimo (11, 12). Tačiau žinant rizikos veiksnius, didelės dalies susirgimų ŠKL galima išvengti. Nustatyta, kad daugiau nei 90 proc. šių veiksnių yra koreguojami (12). Hipertenzija, netinkama mityba, aukšta MTL-C koncentracija kraujyje, oro užterštumas, tabakas, nutukimas, aukšta gliukozės koncentracija kraujo plazmoje nevalgius, inkstų nepakankamumas, švino poveikis, neoptimali oro temperatūra, fizinio aktyvumo stoka, piktnaudžiavimas alkoholiu, COVID-19 infekcija – Pasaulinės ligų, sužalojimų ir rizikos veiksnių naštos tyrimo (angl. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study) nustatyta, kad visi šie veiksniai daro įtaką ŠKL išsivystymui (11). Vieni daugiau, kiti mažiau, visgi svarbu paminėti, kad didžioji dalis veiksnių susiję. Pavyzdžiui, didelis saldintų gėrimų suvartojimas yra siejamas su nutukimu, o nutukimas – su daugeliu ligų, įskaitant ir cukrinį diabetą bei ŠKL; dėl didelio natrio kiekio maiste, kyla arterinis kraujo spaudimas, o sumažinus druskos kiekį iki 3 gramų per dieną, stebimas reikšmingas mirčių nuo ŠKL sumažėjimas (11). Norint sumažinti ŠKL riziką, svarbiausia keisti gyvenimo būdą: didinti fizinį aktyvumą, nerūkyti, sveikai maitintis. Pastebėta, kad laikantis Viduržemio jūros dietos, sumažėja MTL-C ir gliukozės koncentracija kraujo plazmoje, taip pat kraujo spaudimas ir kūno svoris, o visi šie veiksniai bendrai taip pat mažina ir ŠKL riziką (12).

Tačiau ne visi rizikos veiksniai gali būti lengvai koreguojami tik pakeitus gyvenimo būdą. Pats pagrindinis iš jų – dislipidemija. Labiausiai paplitusi iš visų dislipidemijos formų yra hipercholesterolemija (13), kuri pasireiškia padidėjusia bendro cholesterolio ir MTL-C koncentracija kraujyje (1).

Nors plazmos lipoproteinai, dalyvaujantys lipidų transporte į audinius, yra atsakingi už daugelį gyvybiškai svarbių funkcijų, tokių kaip energijos pernešimas, steroidinių hormonų gamyba ir tulžies rūgščių susidarymas, jų perteklius gali būti kenksmingas. Kraujyje aptinkami šeši pagrindiniai lipoproteinai: chilomikronai, labai mažo tankio lipoproteinai (LMTL), vidutinio tankio lipoproteinai (VTL), mažo tankio lipoproteinai (MTL), Lp(a) ir didelio tankio lipoproteinai (DTL). Visi jie sudaryti iš cholesterolio, trigliceridų ir apolipoproteinų dalies. Chilomikronai, LMTL, VTL ir MTL turi ApoB lipoproteinų dalį ir geba pereiti endotelio barjerą, kuriame gali užstrigti. Arterijos sienelėje užstrigę lipoproteinai sukelia uždegiminį procesą, kuris veda prie lipidų nusėdimo ir ateromos atsiradimo. Esant ilgalaikiam ApoB lipoproteinų pertekliui, vis daugiau dalelių nusėda ant arterijos sienelės ir taip formuojasi aterosklerozinės plokštelės. Kadangi šios plokštelės auga pamažu, jų susidarymo greitis priklauso nuo MTL-C ir kitų ApoB dalį turinčių apolipoproteinų koncentracijos kraujo plazmoje. Galiausiai, aterosklerozinės plokštelės gali plyšti ir taip sukelti kraujotakos sutrikimus, kurie pasireiškia nestabilia krūtinės angina, miokardo infarktu ar mirtimi. Daugybė skirtingų tyrimų patvirtina tiesioginį ryšį tarp MTL-C koncentracijos kraujo plazmoje ir rizikos susirgti aterosklerozinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis (ASŠKL), o tai reiškia, kad sumažinus MTL-C koncentraciją, sumažėja ir rizika susirgti šiomis ligomis (14).

Lietuvoje atliktame tyrime, kuriame buvo analizuojami 2009–2016 metų Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos (LitHiR) pirminės prevencijos programos duomenys, 89,7 proc. vidutinio amžiaus vyrų (40-54 metų) ir moterų (50-64 metų), kurie neserga ŠKL, buvo nustatyta bet kokia dislipidemijos forma, o 13,4 proc. – sunki dislipidemija. Net 80,2 proc. tirtųjų MTL-C koncentracija kraujyje buvo lygi ar viršijo 3 mmol/l, o 3,2 proc. nustatyta sunki hipercholesterolemija, kai kraujo MTL-C koncentracija lygi ar viršija 6 mmol/l (15). 2025 metais atnaujintose 2019 metų Europos kardiologų draugijos ir Europos aterosklerozės draugijos dislipidemijų valdymo gairėse, didesnė nei 4,9 mmol/l MTL-C koncentracija plazmoje, be kitų rizikos veiksnių, yra laikoma didelės rizikos faktoriumi ŠKL atsiradimui (16), todėl sunki hipercholesterolemija gali būti diagnozuojama, kai MTL-C koncentracija yra didesnė nei 4,9 mmol/l (17).

Dislipidemija yra klasifikuojama į pirminę ir antrinę (18). Pirminę dislipidemiją sukelia vieno ar kelių genų mutacijos, kurios gali pasireikšti padidėjusia trigliceridų (TG) ir MTL gamyba arba sutrikusia jų apykaita, kai perteklius nėra pašalinamas, arba nepakankama DTL gamyba. Antrinė dislipidemija

yra įgyjama dėl kitų ligų ar vartojamų vaistų, tokių kaip hipotiroidizmas, kuriam būdinga hipercholesterolemija, lėtinė inkstų liga, kurios metu padidėja TG koncentracija, bei nefrozinis sindromas, kuris pasireiškia padidėjusia ir TG ir MTL-C koncentracija kraujo plazmoje (18).

Hipercholesterolemija, kaip ir dislipidemija, skirstoma į pirminę ir antrinę, arba paveldimą ir įgytą. Pati dažniausia paveldimos hipercholesterolemijos forma yra šeiminė hipercholesterolemija (ŠH) (19). ŠH yra labiausiai paplitęs, autosominiu dominantiniu būdu paveldimas, genetinis lipidų metabolizmo sutrikimas, kuris pasireiškia labai aukšta bendro cholesterolio ir MTL-C koncentracija kraujyje (1). Skirtingai, nei esant antrinei hipercholesterolemijai, kuri dažniausiai pasireiškia vidutinio amžiaus pacientams, sergant ŠH, bendrojo cholesterolio ir MTL-C koncentracija kraujyje yra padidėjusi nuo pat ankstyvos vaikystės, todėl padidėja ankstyvos ASŠKL, o ypač koronarinės širdies ligos (KŠL) tikimybė (1). Nepaisant sukeltos rizikos ankstyvos ŠKL išsivystymui, ŠH vis dar išlieka plačiai nediagnozuojama ar netinkamai gydoma visame pasaulyje (20).

2.1 Paplitimas

Yra išskiriamos dvi ŠH formos: heterozigotinė ir homozigotinė. Skirtingų šaltinių duomenimis, jų paplitimas kiek skiriasi. Manoma, kad heterozigotinės ŠH (HeŠH) paplitimas yra nuo 1 iš 200 iki 1 iš 313 žmonių bendrojoje populiacijoje, o tai yra apie 14 – 34 milijonus sergančiųjų visame pasaulyje. Numanomas homozigotinės ŠH (HoŠH) paplitimas yra daug mažesnis, tai yra nuo 1 iš 160 000 iki 1 iš 320 000 žmonių bendrojoje populiacijoje (1, 14, 21). Tačiau tikslaus paplitimo nustatyti neįmanoma, kadangi apie ŠH paplitimą bendrojoje populiacijoje yra turimi duomenys tik iš 17 pasaulio valstybių, o tai reiškia, kad 178 valstybėse ŠH paplitimas yra nežinomas (22). 2019 metais atliktoje 104 publikacijų metaanalizėje, kurios imtis daugiau nei 11 milijonų tiriamųjų, buvo lyginamas ŠH paplitimas bendroje populiacijoje ir tarp IŠL, ankstyva IŠL ir sunkia hipercholesterolemija sergančiųjų populiacijose. IŠL sergančiųjų populiacijoje ŠH buvo nustatyta 10 kartų dažniau, ankstyva IŠL – 20 kartų dažniau, o sunkia hipercholesterolemija – 23 kartus dažniau, nei bendrojoje populiacijoje (22).

Tikslus ŠH paplitimas Lietuvoje taip pat nėra žinomas. 2018 metais atliktame tyrime, kuriame buvo analizuojamos 92 373 lipidogramos, surinktos 2009-2016 metais, vykdant LitHir pirminę prevencinę programą, sunki hipercholesterolemija buvo nustatyta 3,2 proc., o fenotipiškai tikėtina ŠH – 1,5 proc. ištirtųjų. Tačiau šis tyrimas apėmė tik vidutinio amžiaus žmones, 40-54 metų vyrus ir 50-64 metų moteris, kuriems anksčiau nebuvo nustatyta ŠKL (15). 2017 metais Lietuvoje pradėta kurti nacionalinė ŠH atrankos programa. Šiai programai kurti buvo naudojami duomenys iš anksčiau minėtos LitHir pirminės prevencinės programos, iš kurios buvo atrinkti 1385 vidutinio amžiaus

pacientai. Taip pat buvo analizuojami 1714 antrinės prevencijos pacientų, gydytų tretinio lygio lignoninėje nuo 2005 iki 2016 metų dėl ankstyvos (iki 50 metų pasireiškusios) KŠL, duomenys, iš kurių buvo atrinkti 290, o tai yra 16,9 proc., bei 330 žmonių, kurie buvo nukreipti į specializuotą prevencinės kardiologijos skyrių dėl didelės ŠKL rizikos. Visi šie 2005 pacientai buvo įtraukti į Lietuvos ŠH atrankos programą dėl fenotipiškai tikėtinos ŠH. Paskaičiuota, kad Lietuvoje galėtų būti apie 14 240 pacientų, sergančių ŠH, o 1 iš 67 vidutinio amžiaus pacientų turi tikėtinos ŠH fenotipą (23). Iš šių duomenų galima daryti prielaidą, kad ŠH paplitimas Lietuvoje gali būti dar didesnis, nei pasaulio vidurkis.

2.2 Etiopatogenezę

Cholesterolis yra labai svarbus daugeliui organizmo funkcijų atlikti. Pirmiausia, cholesterolis prisideda prie ląstelių struktūros palaikymo, kuriose jis sudaro apie 20-30 proc. ląstelės membranos lipidų. Cholesterolis taip pat yra reikalingas tulžies rūgščių, vitamino D ir steroidinių hormonų, tokių kaip, aldosteronas, kortizolis bei lytinių hormonų sintezei. Be to, cholesterolis reguliuoja ląstelės signalų perdavimą ir lipidų apykaitą organizme (24, 25). Kad būtų palaikoma homeostazė, cholesterolio apykaitoje vyksta keturi metaboliniai procesai: sintezė, absorbcija, konversija ir pašalinimas (24, 25). Daugiausia de novo cholesterolio yra susintetinama kepenyse (80 proc.), o kita dalis, dažniausiai esant hipoksijai arba ultravioletinės šviesos sukeltam stresui, odoje ir lytinėse liaukose (24). Cholesterolis taip pat gali būti gaunamas su maistu. Kadangi cholesterolis yra netirpus vandenyje, jo transportui kraujotakoje yra reikalingi lipoproteinai. Sisteminiame kraujotakoje yra randami šie lipoproteinai: chilomikronai, LMTL, VTL, MTL ir DTL. Už cholesterolio absorbciją dvylikapirštėje žarnoje ir proksimalinėje tuščiojoje žarnoje yra atsakingi enterocitų membranos NPC1L1 baltymai, kurių pagalba cholesterolis yra supakuojamas į chilomikronus ir per limfinę sistemą patenka į kraujotaką (25). Kepenyse chilomikronai yra paverčiami LMTL, kurie atlieka endogeninio cholesterolio transportinę funkciją, o vėliau kraujyje LMTL yra konvertuojami į MTL, kuris reikalingas pernešti cholesterolį į visus organizmo audinius (25). Už cholesterolio pertekliaus pašalinimą yra atsakingi DTL ir MTL. DTL surenka cholesterolio perteklių iš periferinių audinių, o MTL ir hepatocituose esantys mažo tankio lipoproteinų receptoriai (MTLR), yra reikalingi cholesterolio surinkimui kepenyse ir jo pašalinimui (24).

ŠH yra dažniausiai monogeninė ir paveldima autosominiu dominantiniu būdu dėl mutacijų LDLR, APOB ir PCSK9 genuose (20, 26). Nustatyta, kad daugiau nei 90 proc. mutacijų, atsakingų už šią ligą, yra aptinkamos LDLR gene, dėl kurių yra prarandama MTLR funkcija. Už funkcijos praradimą taip pat yra atsakingos ir APOB geno mutacijos, nustatomos nuo 1 iki 5 proc. pacientų, o apie 1 proc.

pacientų mutacijos yra randamos PCSK9 gene, kuris sukelia suaktyvėjusią proproteino konvertazės subtilizino/keksino 9 funkciją (27).

Yra nustatyta daugiau nei 1700 skirtingų LDLR geno mutacijų, kurių pasireiškimas skirstomas į 5 klases: 1 – MTL receptorių sintezės sutrikimas, 2 – MTL receptorių pernešimo į ląstelės membraną sutrikimas, 3 – sutrikęs MTL prisijungimas prie MTL receptorių, 4 – sumažėjęs receptorių sukeltos endocitozės pajėgumas, 5 – sutrikęs MTL receptorių perdirbimas (20, 21). Nors MTL receptoriai yra aptinkami ant daugumos ląstelių membranų paviršių, svarbiausią vaidmenį MTL šalinimo procese atlieka kepenys. Dėl bet kurios iš šių mutacijų sutrinka MTL pašalinimas, todėl daugiau MTL-C lieka sisteminėje kraujotakoje (21).

Nors APOB geno mutacijos nėra tiesiogiai susijusios su MTL receptorių disfunkcija, jos vis tiek veikia MTL apykaitą organizme. APOB genas koduoja ApoB, kuris yra MTL ir kitų lipoproteinų sudedamoji dalis, o be šio baltymo MTL-C negali prisijungti prie MTL receptorių. Aprašytos APOB geno mutacijos pasireiškia pasikeitusia ApoB struktūra, dėl to MTL negali prisijungti prie MTLR ir taip sutrinka cholesterolio pašalinimas (20).

Skirtingai nei LDLR ir APOB genų mutacijoms, PCSK9 genui yra būdingos funkcijos atsiradimo (angl. Gain-of-function) mutacijos. PCSK9 yra baltymas, kuris jungiasi prie MTLR ir skatina jo degradaciją lizosomose. Dėl padidėjusios PCSK9 funkcijos, yra sunaikinama daugiau MTLR, todėl sumažėja MTL pašalinimas (20).

Be LDLR, APOB ir PCSK9 yra aprašomos ir kitos mutacijos, sukeliančios ŠH. MTLR adapterinio baltymo 1 (LDLRAP1) geno mutacijos yra paveldimos autosominiu recesyviniu būdu, ir yra vadinama autosomine recesyvine hipercholesterolemija (ARH). Tai labai retas genetinis sutrikimas, dėl kurio MTLR prisijungia MTL, bet negali jų pernešti į kepenų ląsteles (21). Visos šios mutacijos, tiesiogiai ar netiesiogiai veikia MTLR, dėl to sutrinka MTL šalinimas. MTL dalelės kaupiasi kraujagyslių sienelėse ir sukelia aterosklerozinių plokštelių formavimąsi. Yra nustatyta, kad nuo MTL-C koncentracijos priklauso ir aterosklerozės vystymosi greitis, todėl ŠKL prevencijai labai svarbi ankstyva diagnostika ir gydymas (14).

Nors heterozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos (HeŠH) paveldėjimas daug dažnesnis, homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija (HoŠH) pasireiškia daug jaunesniems pacientams ir pirmosios ŠKL komplikacijos gali būti fiksuojamos dar iki 20 metų (20, 26). Įprastai vienodos mutacijos paveldimos iš abiejų tėvų, bet HoŠH gali pasireikšti ir esant poligeninėmis mutacijomis, tai yra, sudėtinio heterozigotiškumu (angl. compound heterozygosity) arba dvigubu heterozigotiškumu (angl. double heterozygosity). Esant sudėtiniam heterozigotiškumui, skirtingos

mutacijos aptinkamos abiejuose to paties geno, dažniausiai LDLR, aleliuose. Dvigubo heterozigotiškumo atveju mutacijos yra dviejuose skirtinguose, su ŠH siejamuose, genuose: LDLR ir PCSK9 genuose, LDLR ir APOB genuose, APOB ir PCSK9 genuose bei LDLR ir LDLRAP1 genuose (20).

Klinikinis ligos pasireiškimas priklauso ne tik nuo ligos paveldėjimo tipo, bet ir nuo to, kokią įtaką mutacijos turi geno funkcijai. Pavyzdžiui, LDLR geno mutacijos yra skirstomos į „nulines“ (angl. null), kai genas atlieka mažiau nei 2 proc. normalios funkcijos ir „ydingas“ (angl. defective), kai lieka nuo 2 iki 25 proc. normalios funkcijos. Tokiu atveju nulinės mutacijos yra siejamos su intensyvesne ligos forma. Tačiau net ir vienodas mutacijas turinčių pacientų ligos fenotipas gali skirtis, o tai priklauso nuo kitų genetinių ir aplinkos veiksnių (21).

2.3 Simptomatika

Nors žinoma, kad negydant ŠH 20 kartų padidina ankstyvos ŠKL tikimybę, ši liga vis dar išlieka dažnai nediagnozuojama (1). Remiantis Europos aterosklerozės draugijos ŠH tyrimu, vidutinis pacientų amžius, kai ŠH yra diagnozuojama, yra 44,4 metai, o tik 40,2 proc. pacientų sužino diagnozę būdami jaunesni nei 40 metų (28). Dėl ilgalaikio aukšto MTL-C poveikio kraujagyslėms, formuojasi aterosklerozinės plokštelės, todėl negydant ŠH, pirmasis koronarinis įvykis pasireiškia apie 30 proc. moterų iki 60 metų amžiaus ir net 50 proc. vyrų iki 50 metų amžiaus (29). Todėl gydytojams, dirbantiems pirminėje asmens sveikatos priežiūros grandyje yra labai svarbu pastebėti simptomus, kurie padeda įtarti ŠH.

2.3.1 Klinikiniai požymiai odoje ir sausgyslėse

Dažniausiai pastebimas odos pažeidimas, susijęs su ŠH, yra ksantomos. Yra išskiriamos penkios ksantomų rūšys: tendininės ksantomos, gumbinės (tuberinės) ksantomos, eruptinės arba tuberoeruptinės ksantomos, plokščiosios ksantomos ir ksanteliazmos, tačiau ne visos iš jų yra siejamos su ŠH.

Tendeninės, dar vadinamos sausgyslių ksantomomis, yra kieti poodiniai mazgeliai, kurie atsiranda ant Achilo sausgyslės, tiesiamųjų rankų paviršių, alkūnių ir kelių. Dažniausios yra Achilo sausgyslių ksantomos, kurios pasireiškia sausgyslės sustorėjimu ir gali būti skausmingos. Pastebėta, kad esant HeŠH tendeninių ksantomų atsiradimas siejamas su amžiumi, o esant HoŠH, jų galima aptikti ir vaikystėje (27). Remiantis Olandų lipidų klinikos ŠH diagnostikos kriterijais (angl. Dutch Lipid Clinis Network diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia), esant tendeninėms ksantomoms, skiriami 6 taškai, todėl tai yra stiprus diagnostinis kriterijus (14). 2005 metais atliktame

tyrime, kuriame dalyvavo heterozigotine ŠH sergantys pacientai, buvo nustatyta, kad tendencinių ksantomų buvimas yra siejamas su didesne ŠKL rizika (30), o 2009 metais atlikta metaanalizė įrodė, kad ši rizika yra 3,2 kartus didesnė (31).

Gumbinės (tuberinės) ksantomos yra dermoje ar poodiniame audinyje aptinkamos kietos, rausvai geltonos spalvos papulės arba mazgeliai, dažniausiai matomos virš alkūnių ar kelių sąnarių tiesiamąjo paviršiaus. Gumbinės ksantomos daug mažiau specifinės ŠH, dažniausiai pasireiškia homozigotinės ligos atveju, tačiau gali būti stebimos ir sergant šeimine disbetalipoproteinemija, antrine hiperlipidemija ar kitomis ligomis (27).

Ksanteliazmos (lot. Xanthelasma palpebrarum) yra gelsvos, plokščios ar šiek tiek iškilusios, ant akių vokų atsirandančios plokštelės, dažniausiai matomos viršutinio voko vidiniuose kampečiuose. Bendroje populiacijoje jų paplitimas yra nuo 1 iki 4 proc., tačiau nustatyta, kad tik pusei pacientų, turinčių ksanteliazmas, yra nustatoma ir hipercholesterolemija, o dauguma, sergančių ŠH, ksanteliazmų neturi (27). Nors ksanteliazmos nėra specifinės ŠH, jų buvimas yra siejamas su padidėjusia ŠKL ir ankstyvos mirties rizika, todėl tokie pacientai turi būti toliau tiriami (32).

2.3.2 Klinikiniai požymiai akyse

Ragenos lankas (lot. Arcus Cornealis) yra plonas, dažniausiai pilkšvos spalvos žiedas, atsirandantis ragenos periferijoje dėl lipidų nusėdimo ragenos stromoje. Ragenos lankas dažniausiai yra abipusis ir nesukelia regėjimo sutrikimų (27). Jeigu Arcus Cornealis yra nustatomas jauniems pacientams (iki 45 metų amžiaus), tai yra specifinis HeŠH požymis, kuris, remiantis Olandų lipidų klinikos ŠH diagnostikos kriterijais, vertinamas 4 taškais (14). SAFEHEART tyrimo (angl. Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) metu iš 2752 ŠH sergančių pacientų, kurių amžiaus vidurkis 49,5 metai, 33,3 proc. buvo aptiktas ragenos lankas (33). Arcus Cornealis paplitimas su amžiumi didėja ir virš 60 metų gali būti didesnis nei 60 proc., tačiau nustatyta, kad vyresniems žmonėms, kuriems iki tol ragenos lanko nebuvo, jo atsiradimas nėra siejamas su cholesterolio padidėjimu ir yra gerybinis (27).

2.4 Diagnostika

Nors yra žinoma, kad taikant tinkamą gydymą, ŠH keliama ŠKL rizika labai sumažėja, ši liga vis dar išlieka nepakankamai diagnozuojama ir gydoma. Taip yra dėl to, kad be padidėjusio MTL-C koncentracijos kraujyje, hipercholesterolemija dažniausiai nesukelia jokių simptomų ir liga kliniškai pasireiškia tik dėl progresavusios aterosklerozės ir jos komplikacijų, kurių būtų galima išvengti (34). Yra keletas skirtingų diagnostikos kriterijų, naudojamų klinicinei ŠH diagnostikai, tačiau Olandų

lipidų klinikos ŠH diagnostikos kriterijai (DLCN) yra naudojami dažniausiai. DLCN kriterijai naudojami taškų sistema, kuri pateikiama 1 lentelėje (14).

Kriterijai	Taškai
1) Šeiminė anamnezė	
Pirmos kartos giminaitis su ŠKL pasireiškusia ankstyvame amžiuje (vyrams iki 55 metų, moterims iki 60 metų), arba pirmos kartos giminaitis, kurio MTL-C koncentracija yra aukščiau 95 procentilės	1
Pirmos kartos giminaitis, turintis tendenines ksantomas arba arcus cornealis, arba vaikai iki 18 metų, kurių MTL-C koncentracija yra aukščiau 95 procentilės	2
2) Klinikinė istorija	
Pacientas su ankstyva (vyrams iki 55 metų, moterims iki 60 metų) ŠKL	2
Pacientas su ankstyva (vyrams iki 55 metų, moterims iki 60 metų) smegenų ar periferinės kraujotakos liga	1
3) Fizinis ištyrimas*	
Sausgyslių ksantomos	6
Arcus cornealis iki 45 metų amžiaus	4
4) MTL-C koncentracija kraujyje prieš gydymą	
MTL-C 8.5 mmol/l ar daugiau	8
MTL-C nuo 6.5 iki 8.4 mmol/l	5
MTL-C nuo 5.0 iki 6.4 mmol/l	3
MTL-C nuo 4.0 iki 4.9 mmol/l	1
5) DNR analizė	
Funkcinės mutacijos LDLR, APOB arba PCSK9 genuose	8

1 lentelė. Olandų lipidų klinikos šeiminės hipercholesterolemijos diagnostikos kriterijai (DLCN) (14). *Taškai nesumuojami, jeigu yra stebimi abu, skiriami 6 taškai.

Pagal šiuos kriterijus yra įvertinama ŠH tikimybė. Sudėjus taškus ŠH tikimybė yra skirstoma į tris kategorijas:

- Daugiau nei 8 taškai – neabejotina.
- 6-8 taškai – tikėtina.
- 3-5 taškai – galima.

ŠH gali būti diagnozuojama ir be genetinių tyrimų, jeigu iš kitų kriterijų yra surenkami daugiau nei 8 taškai (14). Nors remiantis DLCN kriterijais, be genetinio ištyrimo, diagnozuoti ar įtarti ŠH nėra

sudėtinga ar brangu, dar daug ligos atvejų nėra diagnozuojama. Taip yra todėl, kad ne visiems pacientams pasireiškia klinikiniai simptomai, arba jie yra nustatomi ligai progresavus (35).

2.4.1 Diferencinė diagnostika

Prieš nustatant ŠH, reikia atmesti kitas galimas hipercholesterolemijos priežastis. Svarbiausia diferencijuoti su antrinėmis hipercholesterolemijos priežastimis, kurios susijusios su kitomis ligomis ar vartojamais vaistais (18, 36). Tam gali būti reikalingi papildomi tyrimai, tokie kaip, tirotropinis hormonas (TTH) įvertinti skydliaukės funkciją ir atmesti hipotirozę, šlapimo tyrimas įvertinti ar nėra proteinurijos, ir atmesti nefrozinį sindromą, gliukozės ir glikozilinto hemoglobino (HbA1C) tyrimai įvertinti ar pacientas neserga cukriniu diabetu ar metaboliniu sindromu. Nustačius vieną iš antrinės hipercholesterolemijos priežasčių, MTL-C koncentracija gali būti koreguojama gydant pirminę ligą. Jeigu MTL-C koncentracija nekinta, svarbu ieškoti pirminės hipercholesterolemijos priežasties. Taip pat svarbu įvertinti, ar pacientas nevartoja vaistų, galinčių sukelti hipercholesterolemiją (18, 36). Be antrinės hipercholesterolemijos priežasčių, yra svarbios ir kitos pirminės priežastys: disbetalipoproteinemija, šeiminė kombinuota hiperproteinemija (26, 36).

2.4.2 Genetinė diagnostika

Anksčiau buvo manoma, kad HeŠH paplitimas yra 1 iš 500 žmonių bendroje populiacijoje, tačiau atsiradus geresnėms genetinio ištyrimo galimybėms, buvo nustatyta, kad paplitimas daug didesnis (1 iš 300 žmonių bendroje populiacijoje) (35). Nors ŠH gali būti diagnozuojama be genetinio ištyrimo, remiantis DLCN kriterijais, vien genetiškai patvirtinta mutacija viename iš su ŠH susijusių genų, užtikrina ligos diagnozę net ir simptomų neturintiems pacientams (35, 37). Heterozigotinė ŠH yra dažniausiai paveldima dėl monogeninių mutacijų LDLR, APOB ir PCSK9 genuose (20, 38), o homozigotinė dėl dviejų mutacijų abiejuose aleliuose, kurios dažniausiai būna LDLR genuose (38). Nustatyta, kad daugiau nei 90 proc. mutacijų, atsakingų už šią ligą, yra aptinkamos LDLR gene, APOB geno mutacijos nustatomos nuo 1 iki 5 proc. pacientų, o apie 1 proc. pacientų mutacijos yra randamos PCSK9 gene (27). Yra aprašoma virš 2300 variantų LDLR geno mutacijų, tačiau ne visos sukelia ŠH. 2015 metais Amerikos medicininės genetikos ir genomikos koledžas paskelbė gaires, skirtas klasifikuoti genų mutacijų variantus. Yra penkios mutacijų kategorijos: gerybinės, tikėtina gerybinės, nežinomos reikšmės variantai (VUS), tikėtina patogeninės ir patogeninės. Nors duomenų bazės yra vis atnaujinamos, apie 7 proc. mutacijų vis dar yra priskiriamos VUS. Dažniausiai tokios mutacijos yra naujos, anksčiau neaprašytos, todėl tai sukelia sunkumų diagnozuojant ligą (39). Nustatyta, kad genetiniais tyrimais aptinkama 60-80 proc. ŠH atvejų, tačiau net 20-40 proc. pacientų, turinčių ligos fenotipą, mutacijos neaptinkamos ar yra neaiškios reikšmės variantai (VUS). Tai taip

pat gali būti susiję su mutacijomis dar nežinomuose genuose, arba su poligenine ŠH, kurią sukelia kelios mutacijos skirtinguose genuose (38). Nors ir genetinis ištyrimas ne visada užtikrina ŠH diagnozę, ar jos nebuvimą, vis tik, jis labai prisidėjo prie pagerėjusios ŠH diagnostikos per pastarąjį dešimtmetį. Genetiniai tyrimai mums padeda atskirti pacientus su HeŠH, HoŠH, ARH ir tuos, kurie turi ligos fenotipą, bet mutacijų neaptinkama. Žinant, kokio tipo ŠH pacientas serga, galima numatyti ligos prognozę, taikyti specifinį ar agresyvesnį gydymą, kuris labiau tinkamas tai ligos formai. Genetiškai nustatčius ligą, pacientai yra labiau linkę laikytis jiems skirto gydymo bei galima lengviau paaiškinti, kodėl gyvenimo būdo korekcija nėra pakankama kontroliuoti MTL-C koncentraciją. Be viso to, tai gali paaiškinti šeimos istorijoje buvusias ankstyvas ŠKL sukeltas mirtis (37).

2.4.3 Kaskadinė pirmos eilės giminaičių patikra

Yra žinoma, kad ŠH progresuoja ilgą laiką be jokių klinikinių simptomų ir dažniausiai yra diagnozuojama vidutinio amžiaus žmonės, kai liga jau yra progresavusi (28). Tačiau anksti diagnozavus ligą ir pradėjus gydymą, galima išvengti ankstyvos ŠKL, kuri yra dažniausia mirties priežastis visame pasaulyje. Kadangi liga paveldima autosominiu dominantiniu būdu, labai svarbus pirmos eilės giminaičių ištyrimas, dar vadinamas kaskadine patikra. Pacientams diagnozavus ŠH, tiriant jų pirmos eilės giminaičius, galima nustatyti tūkstančius naujų susirgimų (39). Tai ypač aktualu tiriant vaikus, kadangi klinikinės gairės rekomenduoja pradėti gydymą jau nuo 8-10 metų. Nustatyta, kad pradėjus gydymą iki 20 metų, ligos prognozė buvo daug geresnė nei tų, kurie pradėti gydyti vėliau. Tačiau genetiniai tyrimai nėra privalomi visiems pirmos eilės giminaičiams, kadangi šeiminės anamnezės ir labai aukštos MTL-C koncentracijos gali pakakti ligos diagnozavimui (35).

2.4.4 Šeiminės hipercholesterolemijos diagnostika vaikams

Yra žinoma, kad ŠH sergantiesiems aterosklerozė pradeda vystytis jau nuo vaikystės, todėl norint užkirsti kelią ŠKL ligoms labai svarbi ankstyva diagnostika. Įprastai fiziniai ligos požymiai, tokie kaip ragenos lankas, ksanteliazmos ir ksantomos, HeŠH sergantiems vaikams neaptinkamos. Kadangi HoŠH vystosi greičiau, šia ligos forma sergantieji vaikai gali turėti ksantomų, jų MTL-C koncentracija būna didesnė nei 10 mmol/l., o ŠKL pasireiškia dar vaikystėje ar paauglystėje. Todėl profilaktinė vaikų patikra yra svarbi (40, 41). Tai galima atlikti taikant skirtingus atrankos metodus. Pirmiausia, galima tirti vaikus, kuriems jau įtariama ŠH dėl šeiminės anamnezės, ar aukštos MTL-C koncentracijos: kai vaiko MTL-C koncentracija yra bent 5 mmol/l., kai vaiko MTL-C koncentracija yra bent 4 mmol/l. ir šeimoje buvo nustatyta ankstyva ŠKL arba kai vaiko MTL-C koncentracija yra bent 3.5 mmol/l ir vienam iš tėvų diagnozuota ŠH (41). Kitas būdas yra kaskadinė patikra, kadangi sergančiųjų vaikai turi 50 proc. tikimybę taip pat sirgti ŠH. Trečias būdas yra visuotinės prevencinės

programos, kurių metu būtų tiriama visų vaikų bendro cholesterolio ar MTL-C koncentracija, o įtarus ligą, atliekamas genetinis ištyrimas (41, 42). Geriausia, kad visuotinė patikra būtų atliekama iki 10 metų amžiaus, tačiau nerekomenduojama vertinti naujagimių MTL-C koncentracijos dėl plazmos cholesterolio koncentracijos kitimo pirmosiomis gyvenimo savaitėmis (40).

2.5 Gydymas

Lipidus mažinantis gydymas turi būti pradedamas kuo greičiau, po ŠH patvirtinimo. Pacientai, kuriems jau anksčiau pasireiškė ŠKL yra priskiriami labai didelės ŠKL rizikos grupei, todėl jų siektina MTL-C koncentracija yra daugiau nei 50 proc. sumažinimas nuo pradinio arba mažiau nei 1.4 mmol/l. Nesant kitų reikšmingų rizikos veiksnių, ar jau buvusio ŠKL įvykio, ŠH pacientai yra priskiriami didelės ŠKL rizikos grupei ir jų siektina MTL-C koncentracija yra daugiau nei 50 proc. sumažinimas nuo pradinio arba mažiau nei 1.8 mmol/l (14).

2.5.1 Statinai

Dažniausiai ŠH yra gydoma statiniais, ezetimibu arba jų kombinacijomis. Statinai mažina cholesterolio gamybą kepenyse, didina MTLR aktyvumą ir taip padidina kraujyje esančio MTL-C surinkimą kepenyse. Nors statinai labiausiai mažina MTL-C koncentraciją, jie gali veikti ir DTL-C koncentraciją ją padidindami. Dauguma ŠH gydymo gairių rekomenduoja statinus kaip pirmo pasirinkimo vaistą. Esant poreikiui, jie gali būti skiriami aukščiausiomis toleruojamomis dozėmis. Taikant didelio intensyvumo terapiją statiniais, MTL-C koncentracija gali būti sumažinama 50-60 proc., o pacientams, netoleruojantiems didelių dozių, galima skirti mažiau, tačiau atitinkamai sumažėja ir jų veiksmingumas (MTL-C koncentracija sumažėja apie 30 proc.) (43). Vermiseno ir kitų atliktas stebėsenos tyrimas parodė, kad statinų terapija ŠH sergantiems pacientams sumažina KŠL tikimybę beveik 80 proc. (44). Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami ir geriausiai bendrą cholesterolio kiekį mažinantys statinai yra atorvastatinas ir rozuvastatinas (45). Kaip ir kiti vaistai, statinai gali sukelti nepageidaujamų reakcijų. Miopatija gali pasireikšti apie 10 – 15 proc. pacientų, tačiau rimti raumenų pažeidimai (rabdomiolizė) yra labai reti (1 – 3 pacientams iš 100 000). Statinai taip pat didina riziką susirgti cukriniu diabetu, bei labai retais atvejais gali sukelti kepenų pažeidimą (43, 46, 47). Statinų vartojimas yra draudžiamas planuojant nėštumą, nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu, nors ir nėra jokių įrodymų, kad jie kenkia vaisiui (35). Bytyci ir kitų atliktoje metaanalizėje, kurios apimtis daugiau nei 4 milijonai pacientų, buvo nustatyta, kad 9,1 proc. pacientų netoleruoja statinų. Didesnė statinų netoleravimo rizika nustatyta vyresnio amžiaus moterims, taip pat sergantiems hipotirodizmu, nutukimu ar turintiems aritmijas, bei dėl didelių statinų dozių skyrimo. Dažniausiai statinų netoleravimas pasireiškia miopatijomis, kiek rečiau hemoraginiu

insultu, inkstų ar kepenų pažeidimais bei neurokognityviniais sutrikimais (48). Taip pat svarbu paminėti, kad statinus reikėtų skirti atsargiai tiems pacientams, kuriems nustatyta homozigotinė ligos forma, kadangi esant nulinei LDLR funkcijai, jie gali neveikti (35).

2.5.2 Kombinuota terapija

Nors statinai yra pirmo pasirinkimo vaistas ŠH gydymui, monoterapijos ne visada užtenka. Esant nepakankamam gydymo statiniais efektyvumui, dažnai yra pridedamas ezetimibas. Ezetimibas yra NPC1L1 baltymų inhibitorius. Jis sumažina egzogeninio cholesterolio pasisavinimą iš virškinimo trakto, todėl sumažėja į kepenis pernešamo cholesterolio kiekis. Viso šio proceso rezultatas: sumažėjusi MTL-C koncentracija kraujo plazmoje. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad kombinuojant su statiniais, ezetimibas gali sumažinti MTL-C koncentraciją dar papildomai 20 proc. Ezetimibas yra pripažintas efektyviu ir saugiu vaistu bei dėl savo veikimo mechanizmo yra efektyvus gydant ir homozigotinę ŠH (43).

2.5.3 PCSK9 inhibitoriai

Ne visiems pacientams, kurie gydomi statiniais ar kombinuota statinų ir ezetimibo terapija, yra pasiekiamos rekomenduojamos MTL-C koncentracijos normos. Tokiu atveju turėtų būti svarstomi kiti gydymo būdai. Vienas iš jų – PCSK9 inhibitoriai (26). Kadangi dažniausiai aptinkamos PCSK9 geno mutacijos yra funkcijos atsiradimo (angl. Gain-of-function) ir dėl padidėjusios PCSK9 funkcijos yra sunaikinama daugiau MTLR, PCSK9 inhibitoriai išsaugo MTLR funkciją ir taip mažina MTL-C koncentraciją kraujo plazmoje (34). Įrodyta, kad PCSK9 inhibitoriai sumažina MTL-C koncentraciją apie 50 proc., ir šie rezultatai išlieka gana panašūs visuose heterozigotinės ŠH genotipuose, tačiau kaip ir statinai, PCSK9 inhibitoriai gali būti visiškai neveiksmingi sergant homozigotine ŠH su nulinėmis LDLR mutacijomis (34, 35). Šiuo metu yra prieinami trys Europos Sąjungos ir Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtinti PCSK9 inhibitoriai (49).

Du iš jų yra monokloniniai antikūnai evolokumabas ir alirokumabas. Tiek evolokumabas, tiek alirokumabas gali būti skiriami kaip monoterapija pacientams, kurie netoleruoja statinų arba yra kontraindikacijų jų skyrimui, arba kartu su statiniais ir kitais MTL-C koncentraciją mažinančiais vaistais (50, 51). Sergant HeŠH, evolokumabas yra leidžiamas injekcija po oda kartą per mėnesį po 420 mg arba po 140 mg kas dvi savaites, o HoŠH – kartą per mėnesį po 420 mg, o jeigu nepasiekiamas norimas gydymo atsakas, po 12 savaičių galima dažninti gydymą į 420 mg kas dvi savaites (51). Alirokumabas įprastai skiriamas tik sergant HeŠH forma. Gydoma kas dvi savaites vaistą suleidžiant po oda. Pradinė dozė yra 75 mg, tačiau esant poreikiui labiau sumažinti MTL-C koncentraciją gali būti skiriama ir po 150 mg (50). Nėra pakankamai duomenų apie šių vaistų poveikį vaisiui, todėl

nėščiosioms ir žindančioms moterims monokloninių antikūnų skirti nerekomenduojama, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti evolokumabu ar alirokumabu (50, 51).

Inklisiranas yra dvigrandė, trumpoji interferuojanti ribonukleino rūgštis (siRNR), kuri slopina RNR veikimo mechanizmą hepatocituose ir lemia PCSK9 koduojančios mRNR suardymą. Dėl to padidėja MTLR gamyba, kuri lemia geresnį MTL-C įsisavinimą (52, 53). Inklisiranas, kaip ir kiti du PCSK9 inhibitoriai, gali būti skiriamas tiek monoterapijai, tiek kombinuojant su kitais MTL-C koncentraciją mažinančiais vaistais ir nerekomenduojamas nėščiųjų bei žindančių moterų gydymui (53). Kadangi inklisiranas yra ilgo veiksmingumo vaistas, jo gydymo metodas kiek skiriasi nuo evolokumabo ir alirokumabo: po pirmosios 284 mg dozės suleidimo po oda, sekanti injekcija yra po 3 mėnesių, o vėliau kas 6 mėnesius (34, 52, 53).

2.5.4 Homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos gydymas

Kaip jau minėta anksčiau, esant homozigotinei ligos formai gydymo statiniais, ezetimibu ir PCSK9 inhibitorias ne visada užtenka. Specifiškai HoSH gydymui yra skiriami lomitapidas ir evinakumabas.

Lomitapidas yra selektyvus mikrosomų trigliceridų perdavimo baltymo inhibitorius, dėl kurio sumažėja LMTL sintezė. Kadangi LMTL dalyvauja MTL-C susidaryme, sumažėjus LMTL, sumažėja ir MTL-C (54, 55). Nustatyta, kad kombinuojant lomitapidą su įprasta MTL-C koncentraciją mažinančių vaistų terapija, MTL-C koncentracija sumažėja iki 60 proc. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad ilgalaikis gydymas lomitapidu sukelia kepenų suriebėjimą, todėl labai svarbus pacientų kepenų funkcijos stebėjimas visu gydymo laikotarpiu (55). Nors lomitapidas yra registruotas Lietuvoje, šiuo metu jis nėra tiekiamas (56).

Evinakumabas yra rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas. Jis jungiasi prie kepenyse esančių ANGPL3 baltymų ir slopindamas jų funkciją skatina LMTL apdorojimą, todėl MTL-C negali susidaryti. Šis veikimo mechanizmas nepriklauso nuo MTLR buvimo, todėl tinka net ir esant nulinėms MTLR funkcijų mutacijoms (35, 56). Įrodyta, kad evinakumabas gali sumažinti MTL-C koncentraciją net iki 50 proc. (35). Šis vaistas taip pat registruotas Lietuvoje, tačiau šiuo metu netiekamas (57).

2.5.5 Kiti heterozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos gydymui skirti vaistai

Bempedono rūgštis gali būti skiriama kombinuojant su kitais vaistais. Nustatyta, kad bempedono rūgšties monoterapija MTL-C koncentraciją sumažina apie 23 proc., kombinuojant su statiniais – apie 18 proc., o kartu su ezetimibu – apie 38 proc. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad vartojant bempedono

rūgščių miopatijų dažnis yra panašus į jų dažnį placebo grupėje (16). Nikotino rūgštis buvo vienas pirmųjų vaistų, skirtų MTL-C mažinimui, kurie sumažino mirštamumą nuo KŠL, tačiau dabar yra nebenaudojama dėl prasto toleravimo ir sukeliama pašalinių reiškinių, tokių kaip odos paraudimas, miopatijos, kepenų pažeidimai, hiperurikemija (58, 59).

2.5.6 Lipoproteinų aferezė

Lipoproteinų aferezė arba selektyvi MTL aferezė (LA) yra dar vienas gydymo būdas, kuris gali būti naudojamas tiems pacientams, kuriems taikant maksimalų medikamentinį gydymą, MTL-C koncentracija išlieka labai didelė. Dažniausiai tai yra HoŠH sergantys pacientai (26, 43, 59). Nustatyta, kad LA gali sumažinti MTL-C koncentraciją net iki 50 – 75 proc. LA yra invazinis gydymo metodas ir turi būti atliekama kartą per savaitę arba kas dvi savaites, o tai labai paveikia paciento gyvenimo kokybę (43, 59). Nors tai yra saugus ir efektyvus gydymo metodas, jis yra brangus ir nėra plačiai prieinamas (26, 43).

2.5.7 Kepenų transplantacija

Kepenų transplantacija yra radikalus HoŠH gydymo metodas, taikomas labai išskirtiniais atvejais (43). Kadangi apie 75 proc. MTLR yra randama kepenyse, manoma, kad patologinis cholesterolio metabolizmas gali būti ištaisomas atliekant kepenų transplantaciją (26). Surinkus 117 pacientų, kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija, duomenis nustatyta, kad MTL-C sumažėjo 81 proc. Nors ir šis gydymo metodas efektyvus, jis neturėtų būti plačiai taikomas dėl operacijos rizikos, didelio mirtingumo (apie 10 proc.) po transplantacijos bei dėl kitų rizikos veiksnių, kurie atsiranda visą gyvenimą vartojant imunosupresinę terapiją (60).

2.5.8 Gyvenimo būdo korekcija

Be medikamentinio gydymo, labai svarbus yra ir gyvenimo būdas. Rekomenduojama vengti tabako, reguliariai mankštintis, taip pat svarbi dieta ir gliukozės kontrolė. Nustatyta, kad bent 150-300 minučių vidutinio krūvio arba 75-150 minučių intensyvaus krūvio per savaitę kartu su sveika mityba gali sumažinti MTL-C koncentraciją iki 30 proc. (59). Paciento dieta turėtų būti sudaryta iš pilno grūdo produktų, vaisių, daržovių, ankštinių augalų, riešutų, o transriebalų reikia vengti (26).

2.5.9 Vaikų gydymas

Šeiminei hipercholesterolemijai vaikams rekomenduojama pradėti gydyti nuo 8 – 10 metų, kadangi ankstyva gydymo pradžia lemia geresnę prognozę ateityje. Įrodyta, kad statinai yra pakankamai saugūs vaikams, sergantiems ŠH (35). Studija, kurioje 10 metų buvo stebimi pacientai, vartoję

statinus nuo vaikystės, nepastebėta jokių augimo, brendimo ar mokymosi sutrikimų (61). Kaip ir suaugusiems, gydymas statinų monoterapija vaikams gali būti nepakankamas. Tokiu atveju gali būti pridamas ezetimibas. Nustatyta, kad jis yra saugus vaikams ir kombinuojant su statinais, rekomenduojama MTL-C koncentracija (mažiau nei 3,5 mmol/l) buvo pasiekta 2 iš 3 heterozigotine ŠH sergančių vaikų (61). Iš PCSK9 inhibitorių vaikams gali būti skiriamas evolokumabas nuo 10 metų, o inklsiranas sunkiais atvejais gali būti skiriamas paaugliams (50, 51). Nors homozigotinės ŠH gydymui skirto lomitapido ir evinakumabo veikimas vaikams nėra plačiai ištirtas, Jungtinių Amerikos Valstijų FDA patvirtino evinakumabo skyrimą vaikams nuo 5 iki 12 metų (55), o Europos Sąjungos visuomenės sveikatos registre 2026 metais paskelbtame evinakumabo aprašyme teigiama, kad vaistas gali būti skiriamas vaikams nuo 6 mėnesių, nekoreguojant įprastinės dozės (62).

3. TYRIMO METODIKA

3.1 Tyrimo tipas

Šis tyrimas yra sisteminė literatūros apžvalga.

3.2 Klausimo formavimas

Šio tyrimo klausimas formuojamas pagal PICO modelį: P – populiacija (population), I – intervencija (intervention), C – palyginimas (comparison), O – išeitis (outcome) (63). Klausimo formavimas pateikiamas 2 lentelėje.

Populiacija	Intervencija	Palyginimas	Išeitis
Suaugę heterozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantys pacientai	Gydymas PCSK9 inhibitoriais kartu su standartine terapija (statinai + ezetimibas)	Gydymas vien standartine terapija (statinai + ezetimibas)	Kardiovaskulinių įvykių rizika

2 lentelė. PICO modelis.

Pagal PICO modelį suformuotas sisteminės apžvalgos klausimas: ar heterozigotine šeimine hipercholesterolemija sergančių pacientų gydymas kombinantine PCSK9 inhibitorių ir standartinio gydymo terapija labiau sumažina kardiovaskulinių įvykių riziką, lyginant su vien standartiniu gydymu?

3.3 Straipsnių paieškos strategija

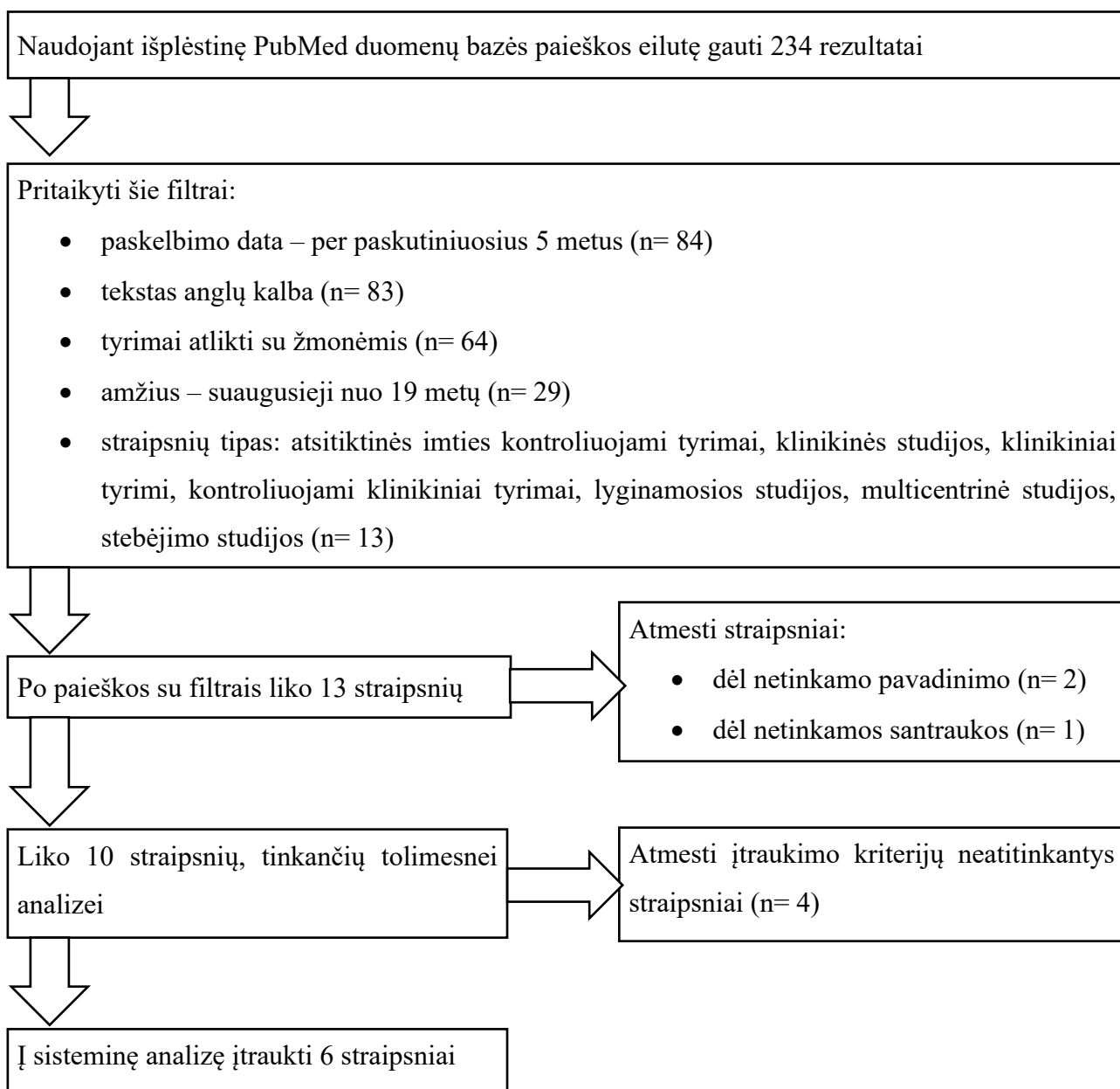
Straipsnių paieškai naudota Medline (PubMed) duomenų bazė. Pagal PICO lentelę atrinkti šie raktiniai žodžiai: „familial hypercholesterolemia“, „heterozygous familial hypercholesterolemia“, „proprotein convertase 9 inhibitors“, „PCSK9 inhibitors“, „evolocumab“, „alirocumab“, „cardiovascular events“, „MACE“, „myocardial infarction“, „stroke“, kurių prieš pradedant straipsnių paiešką tikslesniems rezultatams gauti buvo ieškota medicinos dalykinių terminų žodyne - MeSH (angl. Medical Subject Headings). Iš visų šių raktinių žodžių, MeSH duomenų bazėje buvo rasti šie terminai: „PCSK9 inhibitors“, „myocardial infarction“, „stroke“. Naudojant išplėstinę PubMed duomenų bazės paiešką, sudaryta tokia paieškos eilutė: (familial hypercholesterolemia OR heterozygous familial hypercholesterolemia) AND ("PCSK9 Inhibitors"[Mesh] OR evolocumab OR alirocumab) AND (cardiovascular events OR MACE OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh]). Atlikus paiešką gauti 234 rezultatai. Kitame etape pradėta straipsnių identifikacija ir atranka pagal įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus, kurie pateikti 3 lentelėje.

Straipsnių įtraukimo kriterijai	Straipsnių neįtraukimo kriterijai
1. Straipsniai ne senesni nei 5 metų. 2. Straipsniai parašyti anglų kalba. 3. Tyrimai atlikti su žmonėmis. 4. Tyrimai su suaugusiais žmonėmis. 5. Atsitiktinės imties kontroliuojami tyrimai, klinikinės studijos, klinikiniai tyrimai, kontroliuojami klinikiniai tyrimai, lyginamosios studijos, multicentrinės studijos, stebėjimo studijos. 6. Tyrimai atlikti su heterozigotine šeimine hipercholesterolemija sergančiais pacientais. 7. Tyrimai, kuriuose gydoma PCSK9 inhibitoriais. 8. Tyrimai, kuriuose yra kontrolinė grupė, sudaryta iš pacientų, gydytų placebo arba standartine MTL-C mažinančia terapija (statiniais + ezetimibu), arba pacientai jau anksčiau gydyti lipidus mažinančiais vaistais.	1. Straipsniai senesni nei 5 metų. 2. Straipsniai ne anglų kalba. 3. Tyrimai atlikti su gyvūnais. 4. Tyrimai su nepilnamečiais. 5. Aprašomieji tyrimai, apžvalgos, klinikinių atvejų aprašymai, sisteminės apžvalgos. 6. Negalima prieiga prie pilno straipsnio. 7. Tyrimai atlikti su homozigotine šeimine hipercholesterolemija, ar kitomis pirminėmis hipercholesterolemijomis sergančiais pacientais. 8. Tyrimai, kuriuose nepateikti aiškūs rezultatai.

3 lentelė. Straipsnių įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Straipsnių atrankai pagal kriterijus buvo pritaikyti šie filtrai: paskelbimo data – per paskutiniuosius 5 metus (84 rezultatai), tekstas anglų kalba (83 rezultatai), tyrimai atlikti su žmonėmis (64 rezultatai), amžius – suaugusieji nuo 19 metų (29 rezultatai). Aktyvavus straipsnių tipo filtrą gauta 13 rezultatų. Į analizę įtraukti tokio tipo straipsniai: atsitiktinės imties kontroliuojami tyrimai, klinikinės studijos, klinikiniai tyrimai, kontroliuojami klinikiniai tyrimai, lyginamosios studijos, multicentrinės studijos,

stebėjimo studijos. Peržiūrėjus pavadinimus, atmesti 2 straipsniai, o santraukas – dar vienas straipsnis. Išanalizavus visus straipsnius, 4 straipsniai atmesti dėl to, kad rezultatai buvo bendri ir neišskirta heterozigotinė šeimine hipercholesterolemija sergančiųjų pacientų grupė. Į sisteminę apžvalgą įtraukti 6 straipsniai. Straipsnių paieškos, atrankos, tinkamumo ir įtraukimo rezultatai pateikiami 1 schemoje.



1 schema. Mokslinių straipsnių atrankos rezultatai

4. REZULTATAI

4.1 Į sisteminę analizę įtrauktos publikacijos

Atlikus mokslinių straipsnių paiešką ir atmetus įtraukimo kriterijų neatitinkančius straipsnius, į sisteminę analizę buvo įtrauktos 6 publikacijos, kurios pateikiamos 4 lentelėje.

Autorius ir straipsnio išleidimo data	Tyrimo tipas	Paskirtas PCSK9 inhibitorius	Gydymo trukmė	Tiriamųjų skaičius
Ballantyne ir kiti, 2025 metai (64)	Randomizuotas 3 fazės klinikinis tyrimas	20 mg enlikitido kasdien per os	52 savaitės	303 HeŠH sergantys pacientai
Gaudet ir kiti, 2021 metai (65)	Stebėjimo tyrimas	75 mg arba 150 mg injekcijos alirokumabo kas 2 savaites	Nuo 12 savaitių iki 30 mėnesių	636 HeŠH sergantys pacientai
Geba ir kiti, 2025 metai (66)	Randomizuotos multicentrinės studijos antrinė analizė	75 mg alirokumabo injekcijos kas 2 savaites	Vidutinė stebėjimo trukmė 2,8 metai	1098 tikėtina arba patvirtinta HeŠH sergantys pacientai
Jie Lin ir kiti, 2025 metai (67)	Randomizuotas 3 fazės klinikinis tyrimas	150 mg ongericimabo injekcijos kas dvi savaites arba 450 mg ongericimabo injekcijos kas 4 savaites	24 savaitės	133 HeŠH sergantys pacientai
Yokote ir kiti, 2024 metai (68)	Stebėjimo tyrimas	Evolokumabo injekcijos, dozė nenurodoma	Iki 104 savaitių	1342 HeŠH sergantys pacientai
Liwen Li ir kiti, 2025 metai (69)	Randomizuotas multicentrinis 3 fazės klinikinis tyrimas	150 mg rekaticimabo injekcijos kas 4 savaites	12 savaitių	143 HeŠH sergantys pacientai

4 lentelė. Moksliniai straipsniai įtraukti į sisteminę literatūros analizę

4.2 Mokslinių publikacijų apibūdinimas

Iš 6 į sisteminę analizę įtrauktų straipsnių, 3 straipsniai buvo randomizuoti 3 fazės klinikiniai tyrimai (64, 67, 69). Visi šie tyrimai atlikti su naujos kartos PCSK9 inhibitoriais, kurie dar nėra prieinami visame pasaulyje. Du iš šių tyrimų atlikti Kinijoje, kurioje ongericimabo ir rekaticimabo skyrimas buvo patvirtintas 2025 metais (67, 69 – 71). Įdomu tai, kad kinų gairės rekomenduoja ongericimabą skirti pacientams, kurie serga pirmine hipercholesterolemija, tačiau ne ŠH (70), o prie rekaticimabo

skyrimo indikacijų yra įvardijama ir ŠH (71). Dar vienas randomizuotas 3 fazės klinikinis tyrimas atliktas 59 miestuose, 17 šalių (64). Manoma, kad enlikitidas gali tapti pirmuoju patvirtintu peroraliniu PCSK9 inhibitoriumi (72). Iš kitų 3 mokslinių publikacijų, 2 yra stebėjimo tyrimai (65, 68), o 1 – antrinė analizė iš buvusio randomizuoto klinikinio tyrimo surinktų duomenų (66). Visi šie trys tyrimai vertina jau patvirtintų ir žinomų PCSK9 inhibitorių alirokumabo ir evolokumabo saugumą ir efektyvumą (65, 66, 68). Tyrimų atlikimo laikotarpiai skiriasi tarp grupių: stebėjimo tyrimų ir antrinės analizės tyrimo pacientų stebėjimo trukmė labai ilga, nuo 12 savaičių iki 2,8 metų, o randomizuotų 3 fazės klinikinio tyrimų – daug trumpesnė, trukmės vidurkis 29,3 savaitės (64 – 69). Į visus šiuos tyrimus buvo įtraukti 3924 heterozigotinė ŠH sergantys pacientai, iš kurių 3183 buvo gydyti PCSK9 inhibitoriais, o 741 gydyti placebo (64 – 69). Matomas gana didelis skirtumas tarp kontrolinės ir gydomų grupių. Taip yra todėl, kad stebėjimo tyrimai neturėjo kontrolinės grupės, o jų apimtys didesnės (65, 68).

4.3 Gauti rezultatai

Visose 6 studijose buvo nurodomas MTL-C koncentracijos vidurkis gydymo pradžioje. Visi randomizuoti 3 fazės klinikiniai tyrimai atskirai pateikė MTL-C vidurkius tiek tiems pacientams, kurie bus gydomi PCSK9 inhibitoriumi, tiek placebo grupei gydymo pradžioje ir gydymo pabaigoje (64, 67, 69). Stebėjimo tyrimuose nebuvo placebo grupės, todėl pateikti tik gydomų pacientų MTL-C koncentracijos prieš ir po gydymo vidurkiai (65, 68). Visuose iš šių 5 tyrimų po gydymo buvo gautas didesnis nei 50 proc. MTL-C koncentracijos sumažėjimas. Didžiausias pokytis nustatytas Jie Lin ir kitų atliktame randomizuotame klinikiniam tyrimui, kai HeŠH sergantiems pacientams buvo skiriamos 450 mg ongericimabo injekcijos kas 4 savaites. MTL-C koncentracija sumažėjo 68 proc. nuo 3,4 mmol/l iki 1,2 mmol/l per 24 savaites. Skirtumas tarp placebo ir gydomų pacientų grupių - 80,6 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): -80,9 proc., -57,9 proc.; $p < 0,0001$) (67). Mažiausias skirtumas nustatytas Gaudet ir kitų atliktame stebėjimo tyrimui, kuriame buvo stebimi pacientai gydomi 75 mg arba 150 mg alirokumabo injekcijomis kas dvi savaites. Dozė buvo nustatoma pacientus gydančių gydytojų. Po 12 savaičių gydymo MTL-C koncentracijos vidurkis sumažėjo nuo 5,1 mmol/l iki 2,4 mmol/l, o tai yra -53,4 proc., ir net 69 proc. (95 proc. PI: 65,1 proc., 72,7 proc) HeŠH sergančių pacientų MTL-C koncentracija pasiekė rekomenduojamą arba bent sumažėjo per pusę (65). Svarbu paminėti, kad visuose tyrimuose be gydymo PCSK9 inhibitoriumi, visi pacientai buvo gydomi ir kitais, lipidus mažinančiais vaistais. Dažniausiai tai buvo statinai, bet buvo įtraukti ir pacientai, gydomi statinų ir ezetimibo kombinantine terapija (64 – 69). Visų tyrimų rezultatai pateikiami 5 lentelėje.

Iš visų šių tyrimų išsiskiria Geba ir kitų atlikta antrinė randomizuotos multicentrinės studijos analizė. Šio tyrimo metu buvo atrinkti pacientai su tikėtina arba patvirtinta HeSH ir vertinta šių pacientų didžiųjų širdies komplikacijų (MACE, angl. major adverse cardiac events) rizika po gydymo alirokumabu. Tarp placebo grupėje buvusių HeSH pacientų, 14,3 proc. patyrė MACE, o tarp gydytų alirokumabu – 12,2 proc. Rizikos skirtumas tarp grupių 2,1 proc. (95 proc. PI: -2,09 proc., 6,29 proc.). Tarp HeSH sergančių ir nesergančių pacientų MACE santykinė rizika (HR, angl. hazard ratio) nesiskyrė, tačiau nustatyta, kad alirokumabas sumažina MACE riziką 15 proc. (HR, 0,85 (95 proc. PI), $p=0,8328$) (66).

Autorius ir straipsnio išleidimo data	PCSK9 inhibitorius, jo dozė	Gydymo trukmė	Vidutinė MTL-C koncentracija gydymo pradžioje, mmol/l	Vidutinė MTL-C koncentracija gydymo pabaigoje, mmol/l	MTL-C koncentracijos skirtumas gydymo pradžioje ir pabaigoje
Ballantyne ir kiti, 2025 metai (64)	20 mg enlikitido kasdien per os	52 savaitės	Gydomų 3,13* Placebo 2,99*	Gydomų 1,41* Placebo 3,12*	Gydomų -55,3 proc. (95 proc. PI: -59,3 proc., -51,3 proc.) Placebo 8,7 proc. (95 proc. PI: 2,0 proc., 15,4 proc.)
Gaudet ir kiti, 2021 metai (65)	75 mg arba 150 mg injekcijos alirokumabo kas 2 savaites	Nuo 12 savaitių iki 30 mėnesių, pateikti rezultatai po 12 savaitių	Gydomų 5,1	Gydomų 2,4	Gydomų -53,4 proc.
Geba ir kiti, 2025 metai (66)	75 mg alirokumabo injekcijos kas 2 savaites	Vidutinė stebėjimo trukmė 2,8 metai, rezultatai po 4 mėnesių	Abiejų grupių vidurkis 4,01 (3,48 – 4,64)*	Gydomų apie 2,25* Placebo apie 3,62* (rezultatai paimti iš grafiko)	Gydomų: -58,9 proc.
Jie Lin ir kiti, 2025 metai (67)	150 mg ongericimabo injekcijos kas dvi savaites arba 450 mg ongericimabo	24 savaitės	Gydomų 150 mg 3,6 Placebo 3,9 Gydomų 450 mg 3,4 Placebo 3,8	Gydomų 150 mg 1,3 Placebo 3,7 Gydomų 450 mg 1,2 Placebo 4,4	Gydomų 150 mg -63,2 proc. Placebo 6,2 proc. Skirtumas tarp grupių -69,4 proc. (95 proc. PI: -80,9 proc., -57,9 proc.; $p<0,0001$)

	injekcijos kas 4 savaites				Gydomų 450 mg -68,0 proc. Placebo 12,6 proc. Skirtumas tarp grupių -80,6 proc. (95 proc. PI: -80,9, -57,9; p<0,0001)
Yokote ir kiti, 2024 metai (68)	Evolokumabo injekcijos, dozė nenurodoma	Iki 104 savaičių	Gydomų 3,60 ± 1,51*	Duomenų nėra	Gydomų -54,4 ± 28,4 proc.
Liwen Li ir kiti, 2025 metai (69)	150 mg rekaticimabo injekcijos kas 4 savaites	12 savaičių	Gydomų 3,6 Placebo 3,7	Gydomų 1,7 Placebo 3,5	Gydomų -54,4 proc. (95 proc. PI: -57,9, -50,8; p<0,0001) Placebo -4,5 proc. (95 proc. PI: -9,4, -0,3; p<0,0001) Skirtumas tarp grupių -49,8 proc. (95 proc. PI: -55,8 proc., -43,9 proc.; p<0,0001)

5 lentelė. Tyrimų rezultatai

*Tyrimė pateiktos MTL-C koncentracijos mg/dL buvo verčiamos į mmol/l pagal šią formulę: MTL-C mg/dL padauginta iš 0,0259.

4.4 Rezultatų aptarimas

Nors iš visų 6 publikacijų, tik viena tiesiogiai analizuoja gydymo PCSK9 inhibitoriais ir ŠKL rizikos sąsajas, yra žinoma, kad padidėjusi MTL-C koncentracija yra tiesiogiai susijusi su kardiovaskulinių ligų rizika, todėl MTL-C koncentracijos sumažėjimas per pusę ar iki rekomenduojamos normos, buvo laikomas lygiu ŠKL rizikos sumažinimui. Išanalizavus gautus sisteminės literatūros apžvalgos rezultatus, galima teigti, kad kombinuota statinų, ezetimibo ir PCSK9 inhibitorių terapija yra labai efektyvus būdas mažinti MTL-C koncentraciją kraujyje. Visuose tyrimuose gydant PCSK9 inhibitoriais MTL-C koncentracija vidutiniškai sumažėjo bent 50 proc. (64 – 69).

Geba ir kitų atliktame tyrime buvo nustatyta, kad HeŠH sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti alirokumabu, MACE rizika sumažėjo 15 proc. Tai parodo, kad tinkamai gydoma HeŠH yra tiesiogiai susijusi su sumažėjusia ŠKL rizika (66).

Net 3 studijos analizavo naujų PCSK9 inhibitorių efektyvumą ir saugumą HeŠH gydymui. Du iš jų atlikti Kinijoje, tad Europoje gali būti vertinami prieštarigai dėl daugybės priežasčių (67, 69). Dar 1

studija nagrinėjo naujo peroralinio PCSK9 inhibitoriaus – enlicitido efektyvumą ir saugumą HeŠH pacientams iš 17 šalių. Šio tyrimo metu nustatyta, kad enliticidas statistiškai reikšmingai sumažina MTL-C koncentraciją 55,3 proc. (95 proc. PI: 59,3 proc., 51,3 proc.; $P < 0.001$). Kadangi šis vaistas yra vartojamas per os, tai galėtų būti puiki alternatyva jau egzistuojantiems injekciniams PCSK9 inhibitoriams dėl vartojimo patogumo (64).

Šios sisteminės apžvalgos trūkumai: tirti skirtingi PCSK9 inhibitoriai, nevienodos dozės, skirtinga studijų trukmė. Ši sisteminė literatūros analizė nedidelės apimties, įtraukti skirtingų tipų tyrimai, rezultatai pateikti skirtingais matavimo vienetais, tad galimos konvertavimo paklaidos.

5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

5.1 Nusiskundimai, anamnezė, bendra būklė

51 metų pacientė tirta pagal ŠKL prevencinę programą ir dėl aukštos MTL-C koncentracijos 2022 metais, lapkričio mėnesį atsiųsta į Vilniaus Universiteto ligoninę Santaros klinikas, kardiologijos ir angiologijos centrą detalesniam ištyrimui, įtariant ŠH.

Nusiskundimai: bendras silpnumas, fizinio krūvio netoleravimas, oro trūkumas krūvio metu.

Ligos anamnezė: minėti skundai vargina daug laiko, pacientė reguliariai tiriama pagal pirminės prevencijos programą, paskutinis kartas prieš 5 mėnesius. Anksčiau koronarine širdies liga, smegenų kraujagyslių ir/ar periferinių kraujagyslių liga nesirgusi. 2021 metais, kovo mėnesį, ambulatoriškai atliktoje lipidogramoje bendras cholesterolis 10,3 mmol/l, MTL-C 7,57 mmol/l, TG 3,12 mmol/l. Ambulatoriškai skirta tab. Rosuvastatini 20 mg, kurio pacientė netoleravo, pasireiškė skrandžio skausmai. 2022 metų spalio mėnesį gydymas pakeistas į tab. Atorvastatini 40 mg x 1 k/d. Toleruoja gerai.

Šeiminė anamnezė: pacientės seseriai (47 metų) ir dukrai (29 metų) taip pat nustatyta padidėjusi MTL-C koncentracija. Ankstyvų pirmos eilės giminių mirčių neatžymi, motina mirė 76 metų, tėvas 84 metų.

Gyvenimo anamnezė:

- Nuo 35 metų serga depresija, nuo tada, su 3 metų pertrauka, vartoja antidepresantus. Šiuo metu vartoja tab. Sertralini 100 mg x 1 k/d.

- 2015 metais pacientei atlikta skydliaukės dešinės skilties lobektomija, piktybinių pakitimų nerasta. Šiuo metu hormonai normos ribose, nekoreguojami.
- Pacientė rūko nuo 20 metų, paskutiniu metu cigaretes pakeitė į „IQOS“, surūko po pakelį per dieną.
- Miokardo infarktą, insultą, cukrinį diabetą ir kitas lėtines ligas neigia.
- Alergijų medikamentams neturi, netoleruoja rozuvastatino.

Remiantis Olandų lipidų ŠH kriterijų sistema pacientei ŠH yra tikėtina (6 balai).

Būklės įvertinimo informacija: svoris 70 kg, ūgis 164 cm, KMI 26 kg/m², AKS 130/85 mmHg, ŠSD 70 k/min, širdies veikla ritmiška, kvėpavimas vezikulinis, be karkalų. Kojose edemų nėra. Vizualiai plaštakose, alkūnėse, keliuose, čiurnose matomų ksantomų nėra.

5.2 Atlikti tyrimai

Tyrimai ir jų radiniai pateikiami 6 lentelėje.

Tyrimas	Aprašymas
Bendras kraujo tyrimas	Be reikšmingų pakitimų
Biocheminiai kraujo tyrimai	Kreatininas, eGFR, gliukozė, HbA1c, albuminas, CRB, ALT, šarminė fosfatazė, gama GT, CK kreatinkinazė, TTH – norma, AST 49 U/L
Lipidai ir specifiniai baltymai	BC 6,18 mmol/l, TG 2,14 mmol/l, DTL-C 1,43 mmol/l, ne DTL-C 4,75 mmol/l, MTL-C 3,77 mmol/l , lipoproteinų elektroforezė: išsiskyrė šiek tiek intensyvesnė beta-Lp ir prie-beta-Lp frakcijos, intensyvi Lp(a) frakcija. Alfa-Lp frakcija nepakitusi APO A1, APO A2, APO E, Apo B/Apo A1 – norma. APO B 1,03 (didelės rizikos grupei <0,8), Lp(a) 268,1 nmol/l
Bendras šlapimo tyrimas	Be pakitimų
Biocheminis šlapimo tyrimas	Be pakitimų
Veloergometrija	Išvados: VEM neinformatyvus, nepasiektas submaksimalus krūvis, nutraukta dėl kojų nuovargio. ŠSD 130 k/min., AKS ramybėje 150/110 mmHg, maksimalaus krūvio metu 180/118 mmHg. Hemodinamikos reakcija į krūvį 1 pakopoje – hipertenzinė. Gausiai stebėta skilvelinių ir supraventrikulinių ekstrasistolių, didėjant ŠSD, ekstrasistolės retėjo.
Achilo sausgyslių ultragarsinis tyrimas	Išvados: abiejų Achilo sausgyslių tendinopatija, K>D. Dešinės čiurnos ganglionas.
Automatinis bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio bei standumo matavimas	Išvados: ateroskleroziniai miego arterijų pakitimai. Plokštelės abipus ties bendrosios miego arterijos bifurkacija. Abipus padidėjęs arterijų standumas.

Endotelio funkcijos tyrimas žasto arterijoje (neinvazinis periferinių arterijų ultragarso tyrimas, ALOKA)	Išvados: endotelio funkcija sutrikusi.
---	---

6 lentelė. Atlikti tyrimai ir jų radiniai

Rekomendacijos:

- Esant tikėtina ŠH diagnozei ir nepasiekiant tikslinio MTL-C skiriant statiną, rekomenduojamas gydymas sudėtinu vaistu tab. Atorvastatini et Ezetimibi 40/10 mg x 1 k/d.
- Kadangi veloergometrija neinformatyvi, numatyta atlikti vainikinių arterijų KT angiografiją.
- Vesti AKS ir ŠSD dieną. Tikslinis AKS <120-129/70-19. Esant didesniam, pradėti antihipertenzinį gydymą. Gydymui skirta tab. Bisoprololi fumaratis/Amlodipini 5 mg/5 mg x 1 k/d.
- Duotas siuntimas genetiko konsultacijai ir genetiniam ištyrimui dėl ŠH.

Genetinis ištyrimas

2021 metų sausio mėnesį įvyko genetiko ir kardiologo sudarytas konsiliumas, kurio metu įvertinus ligos anamnezę, fenotipą, genealogiją ir tyrimų rezultatus, ligos priežastis nenustatyta, todėl buvo priimtas sprendimas atlikti hipercholesterolemijos genų rinkinio tyrimą naujos sekoskaitos metodu.

Atlikus kelių – keliasdešimties genų koduojančių sekų tyrimą, naujos kartos sekoskaita, patogeninių variantų nenustatyta. Interpretacija: viso egzomo sekoskaitos analizė, naudojant širdies ir kraujagyslių ligų genų rinkinį, patogeninių variantų nenustatė. Genetinė hipercholesterolemijos priežastis nenustatyta. Išvada: norma.

Vainikinių arterijų KT angiografija

Atliktos vainikinių arterijų KT išvados: vainikinių arterijų kalcinozės indeksas pagal Agatstoną lygus 1034 (kardiovaskulinės ligos rizika didelė). Ženkli vainikinių arterijų kalcinozė, KT angiografijos vertinimas apsunkintas, atsiūsta planinei koronarografijai.

Pirminis ultragarsinis širdies tyrimas

Prieš atliekant koronarografiją, atliktas pirminis ultragarsinis širdies tyrimas. Jo išvados: bendra kairiojo skilvelio inotropija nesutrikusi, KS IF > 55 proc. Diastolinės funkcijos relaksacinio tipo sutrikimas. 0-1° MVN, 1° TVN. Nežymūs plautinės hipertenzijos požymiai.

Elektrokardiograma

EKG – prieširdinis ritmas. ŠSD 72 k/min, PR 120 ms, QRS 88 ms, QT/QTc 430/470 ms, trumpas PQ (120 ms), delta banga. QS III, aVF, V1-3. Esant prieširdiniam ritmui, įvertinimas dėl papildomo laidumo pluošto negalimas. Diagnozei patikslinti tikslinga EKG užrašyti esant sinusiniam ritmui arba atlikti perstemplinę EKG.

Koronarografija

Koronarografija atlikta 2023 metų kovo mėnesį. Punkcijos vieta dešinioji stipininė arterija. Rezultatai pateikiami 7 lentelėje.

ACD	Procentai	RIA	Procentai	CX	Procentai
1 segmentas	75	6 segmentas	75	11 segmentas	60
2 segmentas	100	7 segmentas	60	12 segmentas	50

7 lentelė. Koronarografijos rezultatai

Išvados: 3 vainikinių arterijų liga, lėtinė dešinėsios vainikinės arterijos okliuzija. Pakitimai RIA ir RcX. Rekomenduojamas chirurginis gydymas AVJO.

Pacientei prie jau esamo gydymo pridėta tab. Aspirini 75 mg x 1 k/d.

5.3 Gydymas

- 2023 metų gegužės mėnesį atlikta aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija (AVJO).
- Po operacijos atlikta širdies echoskopija. Jos išvados: KS IF 55 proc., hipokinezė tarpskilvelinėje pertvaroje ir priekinėje – pertvarinėje sienelėse. Perikarde skysčio nėra. Pleurose: dešinėje nėra, kairėje 350 ml. Mitralinio vožtuvo nesandarumas – I^o, triburio vožtuvo nesandarumas – I^o.
- Skirta reabilitacija kardiologijos profilio sanatorijoje.
- Išrašant pacientės būklė patenkinama, nusiskundimų neturi, nekarščiuoja, hemodinamika stabili. Pooperacinė eiga stabili, žaizda gyja pirminiu būdu, krūtinkaulis stabilus. Skirtas medikamentinis gydymas pateiktas 8 lentelėje.

Vaistas
Tab. Aspirini 100 mg x 1 k/d.
Tab. Clopidogreli 75 mg x 1 k/d. (iš viso 3 – 6 mėnesius po operacijos, vėliau tęsti tik aspiriną)
Tab. Pantoprazoli 20 mg x 1 k/d. (kol skiriama dviguba antiagregacinė terapija)
Tab. Metoprololi tartratis 25 mg mg x 2 k/d.
Tab. Atorvastatini et Ezetimibi 40/10 mg x 1 k/d.

8 lentelė. Medikamentinis gydymas

5.4 Reabilitacinis gydymas

Pacientei sudaryta ir taikyta individuali kardiologinės reabilitacijos programa: grupinė kineziterapija, dozuotas ėjimas, terenkūras, masažas, velotreniruotės, dietoterapija, paciento mokymas, psichologo, socialinio darbuotojo, ergoterapeuto konsultacijos, pooperacinė žaizdos priežiūra, inhaliacijos N10, lazerio terapija pooperacinės žaizdos sričiai N10.

Ėjimo treniruotė:

- Pradžioje – trukmė 13 min. 10 s., atstumas 1 km, pasiekiant ŠSD 92 k/min.
- Pabaigoje – trukmė 25 min 15 s., atstumas 2 km, pasiekiant ŠSD 93 k/min.

Velotreniruotė:

- Pradžioje – trukmė 20 min., apkrova 25 W, pasiekiant ŠSD 79 k/min.
- Pabaigoje – trukmė 20 min., apkrova 40 W, pasiekiant ŠSD 88 k/min.

Reabilitacijos metu sumažėjo dusulys įprasto fizinio krūvio metu, pagerėjo aerobinės ištvermės bei širdies ir kraujagyslių sistemos funkcinės būklės rodikliai, išnyko bendras silpnumas ir greito nuovargio jausmas, padidėjo fizinio krūvio tolerancija. Širdies nepakankamumas – kompensuotas.

Rekomendacijos išrašant:

- Tęsti išmokus pratimus namuose 25 – 30 minučių, pratimus atliekant vidutiniu tempu.
- Terenkūras 8 – 9 km per dieną einant vidutiniu tempu (80 – 100 žingsnių per minutę arba 3,5 – 4 km/h).
- Ėjimo treniruotė: 20 – 22 min., 1,5 – 1,7 km, treniravimosi pulsas 80 – 90 k/min.
- Velotreniruotė: 20 – 22 min., 40 – 55 W, treniravimosi pulsas 85 – 95 k/min.
- Bent du kartus per savaitę į programą įtraukti lankstumo ir pusiausvyros pratimus.

- Dar 2 mėnesius vengti svorio kilimo > 5 kg.
- Tęsti medikamentinį gydymą.
- Omega 3 papildai (~1,8 g EPA, ~1,5 g DHA).
- Mažinti valgomosios druskos (iki 5 g/d), sočiųjų riebalų bei cholesterolio kiekį maiste. Vaisiais ir daržovėmis praturtinta dieta.
- Sekti ir koreguoti cholesterolio kiekį kraujyje. Siektinas BC < 4,5 mmol/l, MTL-C < 1,4 mmol/l. Lipidogramą kartoti po 1 – 2 mėnesių. Vartojant statinus atlikti kepenų fermentų (AST ir ALT) tyrimą 2 – 3 kartus per metus.

5.5 Kontrolinės konsultacijos

2023 metų spalio mėnesį pacientė atsiųsta į Vilniaus Universiteto ligoninę Santaros klinikas, kardiologijos ir angiologijos centrą kardiologo konsultacijai. Ambulatoriškai atliktuose tyrimuose nustatytas nedidelis GFG sumažėjimas (76,51 mL/min/1,73 m²) ir nepakankamai sumažinta MTL-C koncentracija (1,66 mmol/l).

Atlikti instrumentiniai tyrimai ir jų išvados:

- Ultragarsinio širdies tyrimo išvados: Kairiojo skilvelio sistolinė funkcija nesutrikusi, IF > 55 proc., mitralinio vožtuvo žiedo disfunkcija. Mitralinio vožtuvo P2 segmento prolapsas su I – II^o mitralinio vožtuvo nesandarumu. Padidėjęs kairiojo prieširdžio tūris.
- EKG išvados: prieširdinis ritmas. Trumpas PQ, delta banga. QS III, aVF, V1-3.

Šios konsultacijos metu šiek tiek pakeistas gydymas, rekomendacijos išlieka tos pačios. Medikamentinis gydymas pateikiamas 9 lentelėje.

Vaistas
Tab. Bisoprololi et Perindopriili 2,5/2,5 mg x 1 k/d. ryte, matuoti AKS
Tab. Spironolactoni 25 mg x 1 k/d. ryte kas antrą dieną (sekti K kiekį kraujyje)
Tab. Aspirini 75 mg x 1 k/d. vakare
Tab. Rivaroxabani 2,5 mg mg x 2 k/d.
Tab. Atorvastatini et Ezetimibi 40/10 mg x 1 k/d. vakare

9 lentelė. Medikamentinis gydymas

2024 metų kovo mėnesį buvo registruotas paskutinis apsilankymas pas kardiologą Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikose. Atlikta EKG, veloergometrija, bendras kraujo ir

biocheminiai tyrimai. EKG – ritmas sinusinis, ŠSD 62 k/min., trumpas PR, KHPK priekinio fascikulo blokada, saikios ST depresijos II, aVF, V5-6 derivacijose.

Išanalizavus tyrimus buvo nuspręsta didinti atorvastatino dozę iki maksimalios 80 mg (prie tab. Atorvastatini et Ezetimibi 40/10 mg pridedant tab. Atorvastatini 40 mg x 1 k/d.), rekomenduota kartoti lipidogramą dinamikoje.

5.6 Apibendrinimas

Prevenčinė ŠKL programa, Lietuvoje vykdoma nuo 2006 metų, padeda atrinkti didelės rizikos pacientus ir anksti diagnozuoti toli pažengusią asimptominę aterosklerozę, o šiuo atveju net trijų vainikinių arterijų ligą, reikavusią chirurginio gydymo.

Pirminio apsilankymo Vilniaus Universiteto ligoninėje Santaros klinikose, kardiologijos ir angiologijos centre buvo surinkta išsami pacientės anamnezė, atlikti kraujo bei šlapimo tyrimai, achilo sausgyslių ultragarsinis tyrimas, veloergometrija, automatinis bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio bei standumo matavimas, endotelio funkcijos tyrimas žasto arterijoje (neinvasinis periferinių arterijų ultragarso tyrimas, ALOKA). ŠH buvo įtariama dėl labai aukštos MTL-C koncentracijos, nustatytos ambulatoriškai prieš gydymą (7,57 mmol/l), taip pat dėl šeiminės anamnezės. Po visų tyrimų buvo nustatyta mišri hiperlipidemija ir ateroskleroziniai arterijų pakitimai. Kadangi nebuvo nustatyta hiperlipidemijos priežastis, pacientei atliktas genetinis ištyrimas. Įdomu tai, kad atlikus viso egzomo sekoskaitos analizę, naudojant širdies ir kraujagyslių ligų genų rinkinį, patogeninių variantų nenustatyta. Tačiau net ir neradus mutacijų, negalima atmesti ŠH tikimybės, kadangi yra nustatyta, kad genetiniais tyrimais aptinkama 60-80 proc. ŠH atvejų, tačiau net 20-40 proc. pacientų, turinčių ligos fenotipą, mutacijos neaptinkamos ar yra neaiškios reikšmės variantai (VUS). Tai taip pat gali būti susiję su mutacijomis dar nežinomuose genuose, arba su poligenine ŠH, kurią sukelia kelios mutacijos skirtinguose genuose (38).

Atlikus koronarografiją, pacientei nustatyta trijų vainikinių arterijų liga bei lėtinė dešinėsios vainikinės arterijos okliuzija, dėl kurių buvo reikalinga aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija. Iš matomų pakitimų galime numanyti, kad pacientės MTL-C koncentracija buvo padidėjusi jau senai, tačiau nebuvo nustatyta ir gydoma. Šis klinikinis atvejis puikiai iliustruoja kokią svarbą vaidmenį hipercholesterolemija atlieka širdies ir kraujagyslių ligų išsivystyme.

Pacientei pirmą kartą MTL-C koncentracijos padidėjimas buvo nustatytas prieš metus iki išsamaus ištyrimo. Paskirto gydymo pacientė netoleravo, tad dar metus buvo negydoma. Stebint pacientės tyrimų dinamiką matoma, kad net ir taikant statino + ezetimibo kompleksinį gydymą,

rekomenduojamos MTL-C koncentracijos normos nėra pasiekiamos. Kadangi maksimalios atorvastatino ir ezetimibo dozės nepakanka, turėtų būti apsvaistyta galimybė į pacientės gydymą įtraukti ir PCSK9 inhibitorių.

6. IŠVADOS

Šeiminė hipercholesterolemija yra genetinė liga, kurią dažniausiai sukelia LDLR geno mutacijos. Nuo ligos paveldėjimo formos priklauso ir jos intensyvumas. Heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija progresuoja lėčiau, todėl ligos komplikacijos dažniausiai pasireiškia vidutinio amžiaus pacientams, o homozigotinė šeiminės hipercholesterolemijos forma – daug intensyvesnė, tokiems pacientams širdies ir kraujagyslių liga gali būti nustatyta net vaikystėje. Šeiminė hipercholesterolemija yra labai pavojinga, nes dažnai, be padidėjusios mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos, neturi kitų simptomų, todėl nėra laiku diagnozuojama ir gydoma. Kadangi, sergant šeimine hipercholesterolemija, pirminiai pokyčiai atsiranda dar vaikystėje, ankstyva diagnostika ir gydymas yra būtini, norint išvengti širdies ir kraujagyslių ligų.

Šeiminės hipercholesterolemijos diagnostikai yra labai svarbi išsami anamnezė, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos tyrimas ir genetinis ištyrimas. Kadangi genetiniai tyrimai yra brangūs, jie labiausiai tinkami kaskadinei pirmos eilės giminaičių patikrai. Tuo tarpu, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos tyrimas – pigus ir informatyvus, dėl to turėtų būti atliekamas rutiniškai, net ir vaikams.

Pirmo pasirinkimo vaistų grupė, skiriama šeiminės hipercholesterolemijos gydymui yra statinai. Tačiau net ir taikant gydymą maksimaliomis statinų dozėmis, to ne visada pakanka, todėl turėtų būti skiriama kombinuota statinų, ezetimibo ir, esant poreikiui, PCSK9 inhibitorių terapija. Įrodyta, kad prie standartinės lipidų mažinančios terapijos pridėjus PCSK9 inhibitorių, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija sumažėja bent 50 procentų, o heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija sergantiems pacientams, kurie buvo gydyti alirokumabu, didžiųjų širdies komplikacijų rizika sumažėjo 15 procentų.

7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Anagnostis P, Antza C, Florentin M, Kotsis V. Familial hypercholesterolemia and its manifestations: Practical considerations for general practitioners. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska). 2023;81(11):1081–8. doi:10.33963/v.kp.97845

2. Chemello K, García-Nafría J, Gallo A, Martín C, Lambert G, Blom D. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2021;62:100062. doi:10.1016/j.jlr.2021.100062 PubMed PMID: 33675717; PubMed Central PMCID: PMC8050012.
3. Aliosaitiene U, Petrulioniene Z, Rinkuniene E, Mainelis A, Brazdziuniene E, Smailyte U, et al. Algorithm for detection and screening of familial hypercholesterolemia in Lithuanian population. *Lipids Health Dis.* 2024 May 7;23(1):136. doi:10.1186/s12944-024-02124-x PubMed PMID: 38715054; PubMed Central PMCID: PMC11077833.
4. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2026 Feb 7]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
5. Metiniai leidiniai [Internet]. [cited 2026 Feb 7]. Available from: <https://www.hi.lt/metiniai-leidiniai/>
6. Širdies ir kraujagyslių ligų prevencija - Valstybinė ligonių kasa prie Sveikatos apsaugos ministerijos [Internet]. [cited 2026 Feb 7]. Available from: <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/informacija-gyventojams/ligu-prevencijos-programos/sirdies-ir-kraujagysliu-ligu-prevencija/>
7. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies. Lietuva: Šalies sveikatos profilis 2023 [Internet]. OECD; 2024 [cited 2026 Feb 7]. Available from: https://www.oecd.org/lt/publications/lietuva-salies-sveikatos-profilis-2023_39e5feaa-lt.html doi:10.1787/39e5feaa-lt
8. Backer GD, Jankowski P, Kotseva K, Mirraikhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019 Jun 1;285:135–46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014 PubMed PMID: 31054483.
9. Bruikman CS, Hovingh GK, Kastelein JJP. Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Current Opinion in Cardiology.* 2017 May;32(3):262. doi:10.1097/HCO.0000000000000385
10. Pirillo A, Norata GD. The burden of hypercholesterolemia and ischemic heart disease in an ageing world. *Pharmacological Research.* 2023 Jul 1;193:106814. doi:10.1016/j.phrs.2023.106814
11. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022 Dec 20;80(25):2361–71. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005
12. Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2022 Jan 1;70:8–15. doi:10.1016/j.pcad.2021.12.001
13. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Oct;18(10):689–700. doi:10.1038/s41569-021-00541-4
14. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Apr 12]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353?login=false>

15. Kutkiene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Cerkauskienė R, Staigytė J, Saulytė A, et al. Lipid profile evaluation and severe hypercholesterolaemia screening in the middle-aged population according to nationwide primary prevention programme in Lithuania. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:267–72. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.008 PubMed PMID: 30270057.
16. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2025 Nov 7;46(42):4359–78. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
17. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. *JACC*. 2019 Jun 25;73(24):3168–209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002
18. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *GHM*. 2021 Feb 28;3(1):15–23. doi:10.35772/ghm.2020.01078
19. Ibrahim MA, Jialal I. Hypercholesterolemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459188/> PubMed PMID: 29083750.
20. Abifadel M, Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *J Intern Med*. 2023 Feb;293(2):144–65. doi:10.1111/joim.13577 PubMed PMID: 36196022; PubMed Central PMCID: PMC10092380.
21. Chemello K, García-Nafria J, Gallo A, Martín C, Lambert G, Blom D. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2021 Mar 3;62:100062. doi:10.1016/j.jlr.2021.100062 PubMed PMID: 33675717; PubMed Central PMCID: PMC8050012.
22. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 May 26;75(20):2553–66. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057
23. Petrulioniene Z, Gargalskaite U, Kutkiene S, Staigytė J, Cerkauskienė R, Laucevicius A. Establishing a national screening programme for familial hypercholesterolaemia in Lithuania. *Atherosclerosis*. 2018 Oct 1;277:407–12. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.012 PubMed PMID: 30270078.
24. Cholesterol metabolism: molecular mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets - PMC [Internet]. [cited 2026 Apr 14]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12508344/#Sec2>
25. Cholesterol metabolism: physiological regulation and diseases - PMC [Internet]. [cited 2026 Apr 14]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10893558/#mco2476-sec-0010>
26. Sawhney JPS, Madan K. Familial hypercholesterolemia. *Indian Heart J*. 2024 Mar;76(Suppl 1):S108–12. doi:10.1016/j.ihj.2023.12.002 PubMed PMID: 38599725; PubMed Central PMCID: PMC11019323.

27. Rallidis LS, Iordanidis D, Iliodromitis E. The value of physical signs in identifying patients with familial hypercholesterolemia in the era of genetic testing. *Journal of Cardiology*. 2020 Dec 1;76(6):568–72. doi:10.1016/j.jcc.2020.07.005 PubMed PMID: 32741655.
28. Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, Dharmayat KI, Freiburger T, Hovingh GK, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *The Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1713–25. doi:10.1016/S0140-6736(21)01122-3 PubMed PMID: 34506743.
29. Leal LG, Hoggart C, Jarvelin MR, Herzig KH, Sternberg MJE, David A. A polygenic biomarker to identify patients with severe hypercholesterolemia of polygenic origin. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2020;8(6):e1248. doi:10.1002/mgg3.1248
30. F C, S C, R A, E MI, A C, M A, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005 Sep;25(9). doi:10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b PubMed PMID: 16020744.
31. Dm O, J V, M Y, Th H, Ej S. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2). doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.009 PubMed PMID: 19439299.
32. Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Sep 15;343:d5497. doi:10.1136/bmj.d5497 PubMed PMID: 21920887; PubMed Central PMCID: PMC3174271.
33. Treatment Goals in Familial Hypercholesterolemia [Internet]. [cited 2026 Apr 14]. Available from: <https://html5-player.libsyn.com/embed/episode/id/4211118/height/90/theme/custom/thumbnail/no/direction/backward/render-playlist/no/custom-color/355ba4/>
34. Familial Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar 4/4. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. [cited 2026 Apr 16]. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.09.004>
35. Tada H, Kawashiri M aki, Nohara A, Sekiya T, Watanabe A, Takamura M. Genetic Counseling and Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *Genes (Basel)*. 2024 Feb 26;15(3):297. doi:10.3390/genes15030297 PubMed PMID: 38540356; PubMed Central PMCID: PMC10970256.
36. Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022 Nov 1;16(6):813–21. doi:10.1016/j.jacl.2022.09.006 PubMed PMID: 36229375.
37. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *JACC*. 2018 Aug 7;72(6):662–80. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.044
38. Rogozik J, Głowczyńska R, Grabowski M. Genetic backgrounds and diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Clinical Genetics*. 2024;105(1):3–12. doi:10.1111/cge.14435

39. Futema M, Taylor-Beadling A, Williams M, Humphries SE. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present, and future. *J Lipid Res.* 2021 Oct 16;62:100139. doi:10.1016/j.jlr.2021.100139 PubMed PMID: 34666015; PubMed Central PMCID: PMC8572866.
40. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges - PMC [Internet]. [cited 2026 Apr 26]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9287900/>
41. Familial hypercholesterolemia in children and the importance of early treatment - PMC [Internet]. [cited 2026 Apr 27]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11188623/>
42. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022 - PMC [Internet]. [cited 2026 Apr 27]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10164603/#X15>
43. Fularski P, Hajdys J, Majchrowicz G, Stabrawa M, Młynarska E, Rysz J, et al. Unveiling Familial Hypercholesterolemia—Review, Cardiovascular Complications, Lipid-Lowering Treatment and Its Efficacy. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 29;25(3):1637. doi:10.3390/ijms25031637 PubMed PMID: 38338916; PubMed Central PMCID: PMC10855128.
44. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008 Nov 11;337:a2423. doi:10.1136/bmj.a2423 PubMed PMID: 19001495; PubMed Central PMCID: PMC2583391.
45. Which statin worked best to achieve lipid level targets in a European registry? A post-hoc analysis of the EUROASPIRE III for coronary heart disease patients - PMC [Internet]. [cited 2026 Apr 29]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4179894/?utm_source=chatgpt.com
46. VVKT - VP peržiūra [Internet]. [cited 2026 Apr 29]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/22057>
47. VVKT - VP peržiūra [Internet]. [cited 2026 Apr 29]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/22149>
48. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 16;43(34):3213–23. doi:10.1093/eurheartj/ehac015 PubMed PMID: 35169843; PubMed Central PMCID: PMC9757867.
49. Pokhrel B, Pellegrini MV, Levine SN. PCSK9 Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 May 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448100/> PubMed PMID: 28846236.
50. Union Register of medicinal products [Internet]. [cited 2026 May 1]. Public Health - European Commission. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1031.htm>

51. Union Register of medicinal products [Internet]. [cited 2026 May 1]. Public Health - European Commission. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1016.htm>
52. Hummelgaard S, Vilstrup JP, Gustafsen C, Glerup S, Weyer K. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2023 Sep 1;249:108480. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108480
53. Union Register of medicinal products [Internet]. [cited 2026 May 1]. Public Health - European Commission. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1494.htm>
54. Union Register of medicinal products [Internet]. [cited 2026 May 1]. Public Health - European Commission. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h851.htm>
55. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023 May 2;44(25):2277–91. doi:10.1093/eurheartj/ehad197 PubMed PMID: 37130090; PubMed Central PMCID: PMC10314327.
56. VVKT - VP peržiūra [Internet]. [cited 2026 May 1]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/26644>
57. VVKT - VP peržiūra [Internet]. [cited 2026 May 1]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/30769>
58. Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S. Nicotinic Acid: Pharmacological Effects and Mechanisms of Action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008 Feb 1;48(1):79–106. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094746
59. Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis - PMC [Internet]. [cited 2026 Apr 26]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9692978/>
60. Thompson GR, Walji S, Cegla J. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2025 Dec;36(6):310–7. doi:10.1097/MOL.0000000000001007 PubMed PMID: 40767382; PubMed Central PMCID: PMC12594158.
61. Cohen H, Stefanutti C. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(6):30. doi:10.1007/s11883-021-00926-3 PubMed PMID: 33963467; PubMed Central PMCID: PMC8105241.
62. Union Register of medicinal products [Internet]. [cited 2026 May 1]. Public Health - European Commission. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1551.htm>
63. Cochrane Library About PICO | Cochrane Library [Internet]. [cited 2026 May 1]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/about-pico>

64. Ballantyne CM, Gellis L, Tardif JC, Banka P, Navar AM, Asprusten EA, et al. Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitor Enlicitide in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2026 Jan 13;335(2):129–39. doi:10.1001/jama.2025.20620 PubMed PMID: 41206969.
65. Gaudet D, López-Sendón JL, Aversa M, Bigot G, Banach M, Letierce A, et al. Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODYSSEY APPRISE study [Internet]. [cited 2026 May 3]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa097>
66. Geba GP, Mohammadi KA, Damask A, Paulding C, Lotta LA, Hindy G, et al. Effect of PCSK9 Inhibition With Alirocumab in Patients With Probable Familial Hypercholesterolemia or Type III Hyperlipoproteinemia: Results From the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Heart Assoc*. 2025 Aug 22;14(17):e041190. doi:10.1161/JAHA.124.041190 PubMed PMID: 40847481; PubMed Central PMCID: PMC12553435.
67. Lin J, Ji Y, Wang G, Ma X, Yao Z, Han X, et al. Efficacy and safety of ongericimab in Chinese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Atherosclerosis*. 2025 Apr 1;403:119120. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.119120
68. Yokote K, Ako J, Kitagawa K, Osada N, Sheng F, Sonoda M, et al. Safety and Effectiveness of Low-Density Lipoprotein Cholesterol–Lowering Therapy With Evolocumab for Familial Hypercholesterolemia/Hypercholesterolemia in Japan: A Real-World, Postmarketing, Single-Arm Study. *J Am Heart Assoc*. 2024 Oct 29;13(21):e035809. doi:10.1161/JAHA.124.035809 PubMed PMID: 39470058; PubMed Central PMCID: PMC11935657.
69. Li L, Zhou Y, Deng C, Sheng J, Peng D, Ling Z, et al. Recaticimab in adult heterozygous familial hypercholesterolaemia (REMAIN-3): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study. *Cardiovasc Res*. 2025 Oct 1;121(12):1856–64. doi:10.1093/cvr/cvaf155
70. Ongericimab Injection Approved for Marketing by China NMPA [Internet]. [cited 2026 May 3]. Available from: https://english.nmpa.gov.cn/2025-02/19/c_1073652.htm
71. Lamb YN. Recaticimab: First Approval. *Drugs*. 2025 Aug 1;85(8):1067–72. doi:10.1007/s40265-025-02199-5
72. Merck’s Enlicitide Decanoate, an Investigational Oral PCSK9 Inhibitor, Significantly Reduced LDL-C in Phase 3 CORALreef Lipids Trial. Merck.com [Internet]. [cited 2026 May 4]. Available from: <https://www.merck.com/news/mercks-enlicitide-decanoate-an-investigational-oral-pcsk9-inhibitor-significantly-reduced-ldl-c-in-phase-3-coralreef-lipids-trial/>

8. PRIEDAI

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



Vilniaus universiteto ligoninė
SANTAROS KLINIKOS



Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. Daliui Jatužiui
El. paštu: mf@mf.vu.lt

2026-04-~~27~~ Nr. SR- 2498
| 2026-04-21 Nr. gautą prašymą

Kopija:
Monikai Zubavičiūtei
El. paštu: monika.zubaviciute@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos (toliau – Santaros klinikos) sutinka, kad Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentei **Monikai Zubavičiūtei** rengiant mokslinį tyrimą „Paveldimos šeiminės hipercholesterolemijos etiopatogenezė, paplitimas, simptomatika, ankstyvosios diagnostikos ir gydymo svarba širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai: sisteminė literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga mokslinio tyrimo vadovė prof. Žaneta Petrulionienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas. Pažeidus tyrimų etikos ar teisės aktų reikalavimus, atsakomybė taikoma teisės aktų numatyta tvarka^{1,2}. Mokslinio tyrimo rezultatai skelbiami tik apibendrinta forma.

Direktorius akademinei veiklai

Justas Nugaras

¹ Asmens duomenų ir specialiųjų kategorijų asmens duomenų tvarkymo teisiniai pagrindai nurodomi Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (ES) 2018/679 6 str. ir 9 str. (asmens duomenų tvarkymui biomedicininio tyrimo tikslais aktualūs 6 str. 1 d. a, e, f p. ir 9 str. 2 d. a, i, j p.), taip pat preambulės 50, 52, 53, 156, 15, 159, 161 p., asmens duomenų perdavimui į trečiąsias valstybes arba asmens duomenų perdavimui taikomi 44-49 str. reikalavimai).

² Asmens duomenų tvarkymas remiantis Santaros klinikų Generalinio direktoriaus 2021 m. liepos 30 d. patvirtintu įsakymu Nr. 21-V-822 „Dėl asmens duomenų tvarkymo biomedicininio tyrimo tikslais“. Asmens duomenų tvarkymas bus atliekamas vadovaujantis aukščiau nurodytais teisės aktais bei Santaros klinikų Generalinio direktoriaus 2018 m. gegužės 24 d. įsakymu Nr. 18-V-439 patvirtintomis „Dėl Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų asmens duomenų tvarkymo taisyklių tvirtinimo“ taisyklėmis.

A. Čiužauskaitė, el. p. airida.ciuzauskaite@santa.lt

1 priedas. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų sutikimas naudoti nuasmenintus paciento duomenis