



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, Klinikinės medicinos institutas

Melita Karlonaitė, VI kursas, 8 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Naujausios dislipidemijų gydymui skirtos medikamentų grupės, nauji gydymo algoritmai, taikiniai, tikslai, specifinių pacientų grupių gydymo iššūkiai. Išsami literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo pristatymas

The Latest Drug Groups for the Treatment of Dyslipidemias, New Treatment Algorithms, Targets, Goals, Treatment Challenges for the Specific Treatment Groups. Comprehensive Literature Review and Clinical Case Presentation

Darbo vadovas

profesorė, dr. Žaneta Petrulionienė

Klinikos vadovė

profesorė, dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius, 2026-05-07

Studento elektroninio pašto adresas: melita.karlonaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	4
SUMMARY.....	6
ĮVADAS	7
DARBO METODIKA	8
1 LITERATŪROS APŽVALGA	8
1.1 Lipoproteinai ir jų apykaita	8
1.2 Dislipidemija	10
1.2.1 Apibrėžimas.....	10
1.2.2 Epidemiologija.....	10
1.2.3 Etiologija	10
1.2.4 Aterosklerozė.....	11
1.3 Šiuo metu taikomas dislipidemijų medikamentinis gydymas	12
1.3.1 Statinai	12
1.3.2 Ezetimibas	16
1.3.3 Fibratai.....	17
1.3.4 Omega-3 riebalų rūgštys.....	18
1.4 Naujos vaistų grupės dislipidemijų gydymui	19
1.4.1 MTL-C mažinantys medikamentai	19
1.4.1.1 PCSK9 veikiantys medikamentai	19
1.4.1.1.1 PCSK9 inhibavimas monokloniniais antikūnais	19
1.4.1.1.2 PCSK9 genų ekspresijos slopinimas	21
1.4.1.2 Bempedono rūgštis	22
1.4.1.3 Homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos gydymas.....	24
1.4.1.3.1 Evinakumabas.....	24
1.4.1.3.2 Lomitapidas	25
1.4.2 TG mažinantys medikamentai	25
1.4.2.1 Apolipoproteiną C-III veikiantys vaistai	25
1.4.3 Lipoproteiną(a) mažinantys medikamentai	28
1.4.4 DTL-C veikiantys medikamentai	29
1.5 Gydymas vaistų deriniais.....	29
2 KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	31
2.1 Diskusija	33
IŠVADOS.....	35

REKOMENDACIJOS	35
LITERATŪROS SĄRAŠAS	36
PRIEDAI	49

SANTRUMPOS

- ACC/AHA – Amerikos kardiologų asociacija ir Amerikos širdies asociacija (angl. *American College of Cardiology / American Heart Association*)
- ACLY – adenozino trifosfato citrato liazė
- ALT – alanino aminotransferazės
- AST- aspartato aminotransferazės
- ANGPTL3 – angiopoetino tipo baltymas 3 (angl. *angiopoietin – like protein 3*)
- Apo C–III – apolipoproteinas C–III
- ASCV1L – acil-KoA sintetazė-1
- ASGPR – asialoglikoproteino receptoriai
- BCRP – krūties vėžio atsparumo baltymas (angl. *breast cancer resistance protein*)
- CD – cukrinis diabetas
- CETP – cholesterolio esterio pernašos baltymas (angl. *cholesterol ester transport protein*)
- CPIC – tarptautinis klinikinės farmakogenetikos diegimo konsorciumas (angl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*)
- CYP – citochromas P450
- DHA – dokozaheksaeno rūgštis
- DPWG – Nyderlandų farmakogenetikos darbo grupė (angl. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*)
- DTL – didelio tankio lipoproteinai
- DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
- EMA – Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*)
- EPA – eikozapentaeno rūgštis
- ESC/EAS – Europos kardiologų draugija / Europos aterosklerozės draugija (angl. *European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society*)
- FDA – Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*)
- GalNAc – N-acetilgalaktozaminas
- HMG KoA reduktazė – hidroksimetil-glutaril-kofermentoA reduktazė
- HoFH – homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

ILEP – tarptautinė lipidų ekspertų grupė (angl. *International Lipid Expert Panel*)
JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos
LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai
LPL – lipoproteinlipazė
Lp(a) – lipoproteinas (a)
mRNR – informacinė RNR (angl. *messenger RNA*)
MTL – mažo tankio lipoproteinai
MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
NPC1L1 – Niemann–Pick C1–Like 1
OATP1B1 – organinių anijonų pernašos polipeptidas
PCSK9 – proproteino subtilizino/keksino tipo 9 konvertazė (angl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)
PPAR-alfa – peroksisomų proliferatoriaus aktyvinami alfa receptoriai (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*)
RISC – RNR sukeltas genų nutildymo kompleksas (angl. *RNA-induced silencing complex*)
SAMS – su statinų vartojimu asocijuoti raumenų simptomai (angl. *statin-associated muscle symptoms*)
siRNR – trumpoji interferuojanti ribonukleorūgštis (angl. *small interfering RNA*)
TG – trigliceridai
VTL – vidutinio tankio lipoproteinai

SANTRAUKA

Darbo pagrindimas. Kardiovaskulinės ligos išlieka dažniausia mirties priežastimi pasaulyje. Vienas svarbiausių kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių yra dislipidemija. Šiuo metu dislipidemijų gydymo pagrindą sudaro hidroksimetilglutaril-KoA reduktazės fermento inhibitoriai – statinai. Vis dėl to šių vaistų taikymas klinikinėje praktikoje turi ribotumą, todėl ne visada pavyksta pasiekti tikslines kraujo lipidų koncentracijas. Pastaraisiais metais atrasti nauji terapiniai taikiniai ir sukurti inovatyvūs gydymo būdai plečia dislipidemijų gydymo galimybes.

Tyrimo tikslas. Apžvelgti šiuo metu taikomas ir naujausias dislipidemijų gydymui skirtas vaistų grupes, jų veikimo mechanizmus, vietą šiuolaikiniuose gydymo algoritmuose ir jų klinikinio taikymo aspektus, remiantis moksline literatūra ir klinikinio atvejo analize.

Tyrimo metodai. Literatūros apžvalgai daugiausia naudoti 2016 – 2026 metais anglų kalba publikuoti darbai, atrinkti iš *PubMed* ir *Google Scholar* duomenų bazių, atitinkantys apžvalgos

temą ir tikslą. Į apžvalgą taip pat įtraukti oficialūs tarptautinių vaistų reguliavimo institucijų dokumentai ir vadovėlių šaltiniai. Remtasi 117 mokslinių šaltinių.

Literatūros apžvalga. Šiuo metu pirmo pasirinkimo vaistai, skiriami esant hipercholesterolemijai ar hipertrigliceridemijai, yra statinai. Tačiau jų vartojimas neretai susijęs su raumenų nepageidaujamais reiškiniais, kurių riziką didina vaistų sąveikos, genetiniai veiksniai. Naujiems mažo tankio lipoproteinų koncentraciją mažinantiems vaistams priskiriami proproteino subtilizino/keksino tipo 9 konvertazės inhibitoriai – monokloniniai antikūnai evolokumabas ir alirokumabas bei mažoji interferuojanti ribonukleorūgštis inklisiranas. Šie vaistai gali būti skiriami kaip papildomas hipercholesterolemijos gydymas, kai kiti lipidų koncentraciją mažinantys medikamentai yra nepakankamai veiksmingi, arba kaip alternatyva pacientams, kurie netoleruoja ar atsisako gydymo statiniais. Taip pat mažo tankio lipoproteinų koncentraciją mažinantiems vaistams priskiriama bempedono rūgštis, skiriama statinų netoleruojantiems pacientams ar kaip papildomas hipercholesterolemijos gydymas. Angiopoetino tipo baltymo 3 inhibitorius evinakumabas ir mikrosominio trigliceridų pernašos baltymo inhibitorius lomitapidas yra nauji preparatai skirti homozigotinei šeiminei hipercholesterolemijai gydyti. Naujiems trigliceridų koncentraciją mažinantiems vaistams yra priskiriami apolipoproteiną C-III slopinantys vaistai. Priešprasminiai (angl. *antisense*) oligonukleotidai volanesorsenas ir olezarsenas, bei mažosios interferuojančios ribonukleorūgšties preparatas plozasiranas yra registruoti kaip papildomas gydymas suaugusiems, sergantiems šeimine chilomikronemija. Lipoproteino (a) koncentraciją mažinantys preparatai – priešprasminis oligonukleotidas pelakarsenas bei mažosios interferuojančios ribonukleorūgšties preparatai olpasiranas ir lepodisiranas – šiuo metu yra vertinami klinikinių baigčių tyrimuose.

Klinikinio atvejo aprašymas. Aprašomas retas genetinių variantų *APOE*, lemiančio sutrikusį lipoproteinų patekimą į audinius, ir *SLCO1B1*, mažinančio statinų patekimą į hepatocitus, genuose derinys, susijęs su itin sunkia hipercholesterolemija, atsparia įprastiniam gydymui, kurio veiksmingumui būtina išlikusi mažo tankio lipoproteinų receptorių funkcija. Atvejis pabrėžia būtinybę kurti naujus, alternatyviais mechanizmais veikiančius vaistus.

Išvados. Nauji vaistai dislipidemijoms gydyti reikšmingai plečia gydymo galimybes – tiek pacientams, sergantiems hipercholesterolemija, kai tikslinės mažo tankio lipoproteinų reikšmės nėra pasiekiamos taikant įprastinį gydymą, tiek ir retoms, gydymui atsparioms dislipidemijų formoms, tokioms kaip homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija ar šeiminė chilomikronemija. Taip pat šiuo metu yra vykdomi pirmųjų lipoproteino (a) koncentraciją mažinančių vaistų klinikinių baigčių tyrimai.

Raktažodžiai. Dislipidemija, hipercholesterolemija, PCSK9 inhibitoriai, bempedono rūgštis, apolipoproteinas C-III, lipoproteinas (a).

SUMMARY

Justification. Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide. Dyslipidemia is one of the most important cardiovascular risk factors. Currently, hydroxymethylglutaryl–CoA reductase enzyme inhibitors (statins) constitute the cornerstone of dyslipidemia management. However, their use is associated with certain limitations and target lipid levels are not always achieved. In recent years, the identification of novel therapeutic targets and the development of innovative treatment approaches have expanded the possibilities for dyslipidemia management.

Aim. To review currently used and the latest drug groups for the treatment of dyslipidemia, their mechanism of action, their role in contemporary treatment algorithms, and aspects of their clinical application, based on scientific literature and the analysis of a clinical case.

Methods. The literature review was primarily based on studies published in English between 2016 and 2026, selected from *PubMed* and *Google Scholar* databases in accordance with the topic and objectives of the review. Official documents from international regulatory authorities and textbook sources were also included. In total, 117 scientific sources were analyzed.

Literature analysis. Statins remain the first – line therapy for hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia. However, their use is frequently associated with muscle – related adverse effects, the risk of which is increased by drug – drug interactions, and genetic factors. Novel low – density lipoprotein – lowering therapies include proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors – monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab – as well as small interfering ribonucleic acid inclisiran. These agents may be prescribed as adjunctive therapy for hypercholesterolemia when lipid – lowering treatment is insufficiently effective, or as an alternative for patients who are intolerant to or decline statin therapy. Bempedoic acid is another new low density lipoprotein – lowering agent, indicated for statin – intolerant patients or as add – on therapy. The angiopoietin – like protein 3 inhibitor evinacumab and the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide are approved for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. New triglyceride – lowering therapies include agents targeting apolipoprotein C-III. The antisense oligonucleotides volanesorsen and olezarsen, as well as the small interfering ribonucleic acid agent plogesiran, are approved as adjunctive treatment for patients with familial chylomicronemia syndrome. Agents targeting lipoprotein(a), including the antisense oligonucleotide pelacarsen and small interfering ribonucleic acid therapies (olpasiran and lepodisiran), are currently in phase III clinical outcomes trials.

Case report. We describe a rare combination of genetic variants in *APOE*, associated with impaired lipoprotein uptake into tissues, and *SLCO1B1*, which reduce statin uptake into hepatocytes. This combination is linked to severe hypercholesterolemia resistant to conventional therapy, which relies

on preserved low density lipoprotein receptor function. This case highlights the need for the development of novel therapies targeting alternative mechanisms.

Conclusions. The development of new pharmacological agents is significantly expanding treatment options for dyslipidemia, both for patients with hypercholesterolemia who do not achieve target low density lipoprotein levels with standart therapy and for rare, treatment resistant conditions such as homozygous familial hypercholesterolemia and familiar chylomicronemia syndrome. Furthermore, the first specific therapy targeting lipoprotein(a) is expected to become available in the near future.

Keywords. Dyslipidemia, hypercholesterolemia, PCSK9 inhibitors, bempedoic acid, apolipoprotein C – III, lipoprotein(a).

IVADAS

Kardiovaskulinės ligos jau daugiau kaip tris dešimtmečius išlieka pagrindine mirties priežastimi pasaulyje, sudarydamos apie trečdalį visų mirčių, o Europoje jos kasmet nusineša daugiau nei 4 milijonus gyvybių (1,2). Prie svarbiausių kardiovaskulinę riziką didinančių veiksnių priskiriama dislipidemija. Tai būklė, kuriai būdinga padidėjusi bendro cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C), trigliceridų (TG) koncentracija ir sumažėjusi didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) koncentracija ar šių pokyčių deriniai (3). Dislipidemijos reikšmę kardiovaskulinei rizikai pagrindžia jos vaidmuo aterosklerozės vystymesi – nustatyta, kad pagrindinis šio proceso mechanizmas yra MTL ir kitų apolipoproteino B turinčių lipoproteinų kaupimasis arterijų sienelėje (2). Klinikinių tyrimų duomenimis, sumažinus MTL-C koncentraciją 1 mmol/l, didžiųjų išeminių įvykių rizika sumažėja apie 12 % pirmaisiais gydymo metais, 20 % – trečiaisiais, 23 % – penktaisiais (4,5). Nepaisant aiškiai įrodytos lipidų koncentracijos mažinimo naudos, dislipidemija išlieka vienu prasčiausiai kontroliuojamų kardiovaskulinės rizikos veiksnių. Šiuo metu skiriamo gydymo pagrindą sudaro statinai, dažnai derinami su ezetimibu, tačiau jų vartojimą gali riboti nepageidaujamos reakcijos, netoleravimas, genetiniai variantai, turintys įtakos vaisto metabolizmui, ir kai kuriais atvejais nepakankamas gydymo veiksmingumas. Tai atsispindi ir klinikinėje praktikoje – 2023 m. tyrimo duomenimis, tik apie 25 % asmenų pasiekia tikslines MTL cholesterolio koncentracijas (5). Tačiau pastaraisiais metais padaryta reikšminga pažanga kraujo lipidų kiekį mažinančio gydymo srityje. Atrasti nauji terapiniai taikiniai, tokie kaip proproteino subtilizino/keksino tipo 9 konvertazė (PCSK9), angiopoetino tipo 3 baltymas (ANGPTL3) ir apolipoproteinas C – III (ApoC–III), adenoizino trifosfato citrato liazė (ACLY). Biotechnologijų pažanga taip pat sudarė prielaidas inovatyvių gydymo būdų sukūrimui – monokloninių antikūnų, priešprasminių oligonukleotidų, trumpųjų interferuojančių RNR (siRNR). Šie gydymo metodai klinikiniuose tyrimuose rodo daug žadančius rezultatus, praplečia dislipidemijų gydymo galimybes (6).

Darbo tikslas – apžvelgti šiuo metu taikomas ir naujausias dislipidemijų gydymui skirtas vaistų grupes, jų veikimo mechanizmus, vietą šiuolaikiniuose gydymo algoritmuose ir jų klinikinio taikymo aspektus, remiantis moksline literatūra ir klinikinio atvejo analize.

DARBO METODIKA

Atliekant literatūros apžvalgą, šaltiniai buvo atrenkami iš *PubMed* ir *Google Scholar* duomenų bazių. Įtraukti laisvai prieinami straipsniai, atitinkantys apžvalgos temą, tikslą, publikuoti anglų kalba. Be mokslinių straipsnių, taip pat naudotasi oficialių institucijų dokumentais, parengtais Europos vaistų agentūros (EMA) ir Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracijos (FDA), bei vadovėlių šaltiniais, įskaitant vieną vadovėlį lietuvių kalba. Didžiausią dėmesys skirtas 2016–2026 metais publikuotiems darbams. Pagal raktinius žodžius ir atrankos kriterijus literatūros apžvalgai buvo atrinkta 117 mokslinių publikacijų. Duomenims tvarkyti ir saugoti naudota *Zotero* bibliografijos valdymo programa. Aprašytas literatūros apžvalgoje nagrinėjamą temą iliustruojantis klinikinis atvejis.

1 LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Lipoproteinai ir jų apykaita

Lipoproteinai atlieka svarbų vaidmenį cholesterolio ir trigliceridų apykaitoje. Pagal tankį išskiriamos šešios lipoproteinų klasės (žr. 1 lentelę). Lipoproteinų metabolizmas apima tris pagrindines grandis: egzogeninę ir endogeninę energijos pernašos kelius bei grįžtamąjį cholesterolio pernašą.

Lipoproteino klasė	Kilmė	Skersmuo (nm)	Sudėtis (proc.)					Apolipoproteinai	Funkcija
			TG	ChE	LCh	FL	Baltymai		
CHYL	Žarnynas	80-500	86	3	2	7	2	B48, E, A-I, A-II, A-IV, C	Transportuojamas TG ir Ch iš žarnyno.
LMTL	Kepenys	30-80	55	12	7	18	8	B100, C-I, C-II, C-III, E	Transportuojamas TG ir Ch iš kepenų.
VTL	LMTL	25-35	23	29	9	19	19	B100, E	Ch transportas į kepenis.
MTL	VLT	21	6	42	8	22	22	B100	Ch transportas į periferinius audinius.
DTL	Kepenys, žarnynas	10	5	17	5	33	40	A-I, A-II	Ch transportas iš periferinių audinių į kepenis.
Lp(a)	Kepenys	30	3	33	9	9	33	B100, Apo(a)	-

1 lentelė. CHYL – chilomikronai; LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai; VTL – vidutinio tankio lipoproteinai; MTL – mažo tankio lipoproteinai; DTL – didelio tankio lipoproteinai; Lp(a) 015 –

lipoproteinas (a); TG – trigliceridai; ChE – cholesterolio esteris; LCh – laisvasis cholesterolis; FL – fosfolipidai; Ch – cholesterolis (7–10).

Egzogeninis lipoproteinų apykaitos kelias. Chilomikronai susidaro plonosios žarnos gaureliuose iš su maistu gautų riebalų ir apolipoproteino B48. Jų šerdyje esantys TG kapiliaruose hidrolizuojami lipoproteinlipazės (LPL), skaidančios TG į riebalų rūgštis ir glicerolį. Susidariusios riebalų rūgštys ir glicerolis patenka į ląsteles ir yra naudojami energijai, o jų perteklius kaupiamas riebaliniame audinyje TG pavidalu. Netekę TG chilomikronai virsta chilomikronų liekanomis, kurios yra pernešamos į kepenis (7,11).

Endogeninis lipoproteinų apykaitos kelias. Didžioji dalis endogeninės kilmės cholesterolio gaminama kepenyse. Tai daugiapakopis procesas, kurio pagrindinis reguliacinis fermentas yra hidroksimetil-glutaril-kofermentoA reduktazė (HMG KoA reduktazė). Kepenų ląstelėse iš lipidų (daugiausiai TG, taip pat cholesterolio ir fosfolipidų) ir apolipoproteino B 100 susidaro labai mažo tankio lipoproteinai (LMTL), kurie yra sekretuojami į kraujotaką. Kraujyje LMTL esantys TG hidrolizuojami LPL į riebalų rūgštis ir glicerolį. Netekę trigliceridų LMTL virsta vidutinio tankio lipoproteinais (VTL), kurių didžioji dalis (65 %) suskaidoma kepenyse, o likusi dalis, veikiant kepenų lipazei, transformuojama į mažo tankio lipoproteinus (MTL). MTL dalelės cirkuliuoja kraujotakoje, o sumažėjus cholesterolio koncentracijai ląstelėse, MTL į jas patenka MTL receptorių nulemtos endocitozės būdu. Apie 80 % MTL dalelių patenka į hepatocitus, kita dalis į periferinių audinių ląsteles. Dėl mažo dydžio, didelio cholesterolio kiekio ir ilgos cirkuliacijos trukmės MTL gali infiltruoti arterijos sienelę ir lemti aterosklerozės vystymąsi (7,11).

Grįžtamoji cholesterolio pernaša – tai procesas, kurio metu didelio tankio lipoproteinai (DTL), sintetinami kepenyse ir žarnyne, surenka laisvąjį cholesterolį iš periferinių audinių ir perneša jį į kepenis. DTL sudėtyje cholesterolis esterifikuojamas. Į kepenis iš DTL dalelių cholesterolis patenka tiesiogiai per SR-BI (angl. *scavenger receptor class B type I*) receptorių arba netiesiogiai, kai, veikiant cholesterolio esterio pernašos baltymui (angl. *cholesterol ester transport protein*, CETP), cholesterolio esteriai yra perduodami TG turtingiems lipoproteinais (LMTL, chilomikronai), ir jų sudėtyje pernešami į kepenis. Tai pagrindinis cholesterolio grįžtamosios pernašos kelias žmogaus organizme. DTL taip pat veikia antiaterogeniškai – slopina uždegimą, trombocitų agregaciją, mažina oksidacinį stresą, aktyvina endotelio NO sintazę (12).

Lipoproteinas (a) (Lp(a)) yra MTL tipo lipoproteinas, kuriame apolipoproteinas (a) yra kovalentiškai susijungęs su ApoB100. Padidėjusi, genetiškai nulemta Lp(a) koncentracija (>50mg/dL) yra nepriklausomas aterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų, įskaitant vainikinių arterijų ligą, insultą, taip pat trombozės ir aortos vožtuvo stenozės rizikos veiksnys. Lp(a) koncentracija per gyvenimą išlieka santykinai stabili, todėl ją pakanka nustatyti vieną kartą gyvenime (10,13).

1.2 Dislipidemija

1.2.1 Apibrėžimas

Dislipidemija – tai būklė, kuriai būdingi lipidų koncentracijos pokyčiai kraujo plazmoje: padidėjusi bendro cholesterolio, MTL-C, trigliceridų ir sumažėjusi DTL-C koncentracija ar šių pokyčių kombinacija (14). Pagal 2019 m. Europos kardiologų draugijos / Europos aterosklerozės draugijos (ESC/EAS) dislipidemijų gydymo gaires, tikslinės lipidų koncentracijos nustatomos atsižvelgiant į paciento kardiovaskulinę riziką. Labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams rekomenduojama siekti ne mažesnio kaip 50 % MTL-C sumažėjimo nuo pradinės vertės ir MTL-C koncentracijos <1,4 mmol/l, didelės rizikos – ne mažesnio kaip 50 % sumažėjimo ir <1,8 mmol/l, vidutinės rizikos – <2,6 mmol/l, o mažos rizikos – <3,0 mmol/l. Kaip antriniai gydymo tikslai nurodoma ne DTL-C koncentracija <2,2, <2,6 ir <3,4 mmol/l bei ApoB <65, 80 ir 100 mg/dl atitinkamai labai didelės, didelės ir vidutinės rizikos pacientams. TG koncentracija <1,7 mmol/l nėra laikoma atskiru gydymo tikslu, tačiau siejama su mažesne kardiovaskuline rizika (2).

1.2.2 Epidemiologija

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2008 metais apie 39 % dvidešimt penkerių metų ir vyresnių asmenų buvo nustatyta padidėjusi bendro cholesterolio koncentracija ($\geq 4,9$ mmol/l) kraujo plazmoje. Padidėjusio bendro cholesterolio paplitimas buvo dažniausias Europoje (54 %) bei Šiaurės ir Pietų Amerikoje (48 %). Mažiausias paplitimas nustatytas Afrikoje ir Pietryčių Azijoje (22,6 % ir 29,0 % atitinkamai). Bendro cholesterolio ir ne DTL-C rodikliai išliko beveik nepakitę nuo 1980 iki 2018 metų. Tačiau didelių pajamų šalyse (Šiaurės-Vakarų Europoje, Šiaurės Amerikoje, Australazijoje) buvo stebimas ženklus plazmos cholesterolio kiekio kritimas, kai mažų ir vidutinių pajamų šalyse (Rytų ir Pietų Azijoje, Lotynų Amerikoje) didėjo tiek cholesterolio, tiek trigliceridų kiekiai kraujyje. Europoje bendras ir ne DTL-C per keturis dešimtmečius sumažėjo 1 mmol/l. Tačiau dislipidemijų dažnis šiame regione išlieka aukštas: Rumunijoje – 67 %, Lenkijoje – 77,2 %, Čekijoje – 77 % vyrų ir 64 % moterų (15,16).

1.2.3 Etiologija

Dislipidemijų etiologija yra daugiaveiksnė ir apima tiek genetinius, tiek aplinkos bei gyvenimo būdo veiksnius. Dislipidemija pagal kilmę skirstoma į pirminę (įgimtą) ir antrinę (įgytą).

Pirminės dislipidemijas lemia genetinės medžiagos pokyčiai. Populiacinuose genetiniuose tyrimuose nustatyta daugiau nei šimtas genų, darančių tiesioginės įtakos lipidų kiekiui kraujyje. Jie veikia bendrojo cholesterolio, MTL-C ir DTL-C bei trigliceridų koncentracijas, taip formuodami sudėtingus fenotipus. Tarp šių genų taip pat išskiriama grupė genų, atsakingų už monogeninių

dislipidemijų išsivystymą. Šių genų variantai daro ryškų poveikį lipidų apykaitai ir siejami su dideliais lipidų kiekio pakitimais bei ankstyvos, greitai progresuojančios aterosklerozės rizika (7,17,18).

Antrinė dislipidemija atsiranda dėl gyvenimo būdo veiksnių arba kitų medicininių būklių, kurios keičia lipidų ir lipoproteinų apykaitą. Dažniausi antrinės dislipidemijos rizikos veiksniai yra rūkymas, gausus alkoholio vartojimas, didelis angliavandenių kiekis mityboje, nutukimas. Antrinė dislipidemija taip pat siejama su tokiais ligomis kaip cukrinis diabetas, hipotirozė, inkstų ir kepenų ligos, su tam tikrų vaistų vartojimu, įskaitant gliukokortikoidus, beta adrenoblokatorius, tiazidinius diuretikus, ciklosporinus ir kai kuriuos psichotropinius vaistus. Pašalinus pagrindinę priežastį, antrinė dislipidemija dažniausiai yra grįžtama (7,17).

1.2.4 Aterosklerozė

Aterosklerozė – tai lėtinė uždegiminė didžiųjų ir vidutinio dydžio arterijų liga, kuriai būdingas aterosklerozinių plokštelių formavimasis kraujagyslių sienelėje. Aterosklerozinės plokštelės siaurina arterijų spindį, gali sąlygoti ir visišką jų užakimą (19). MTL-C padidėjimas priežastiniu ryšiu siejamas su aterosklerozės progresavimu. Kuo ilgiau išlieka padidėjusi MTL-C koncentracija ir kuo didesnė jos ekspozicija per visą gyvenimą, tuo didesnė aterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Šis ryšys yra tiesioginis, kumuliacinis ir priklauso nuo bendros aterogeninių lipoproteinų naštos. Be MTL-C, aterosklerozės vystymuisi reikšmingą įtaką turi ir padidėjusi lipoproteino (a) koncentracija, kuri siejama su didesne vainikinių arterijų ligos, insulto bei aortos vožtuvo stenozės rizika (2).

Aterosklerozės procesas prasideda nuo endotelio pažeidimo, kurį sukelia tokie rizikos veiksniai kaip arterinė hipertenzija, rūkymas, cukrinis diabetas, hipercholesterolemija. Pažeistas endotelis tampa pralaidus aterogeniniams lipoproteinams (MTL, LMTL, VTL, chilomikronų liekanoms), kurie arterijos sienelėje oksiduojami ir fagocituojami makrofagų, virstančių putliosiomis ląstelėmis. Įvykus apoptozei, iš putliųjų ląstelių susidaro lipidinė plokštelės šerdis. Aterosklerozinės plokštelės gali būti stabilios arba nestabilios. Stabilios plokštelės dažniau lemia lėtinį arterijos spindžio susiaurėjimą ir organų išemiją, o nestabilios, turinčios ploną fibrininį dangalą ir didelę lipidinę šerdį, yra labiau linkusios plyšti. Plokštei plyšus, lipidinė šerdis aktyvuoja trombocitų agregaciją ir formuojasi trombas, galintis sukelti arterijos spindžio okliuziją ir lemti miokardo infarktą, insultą ar kitą išeminę ligą (9,19).

Tyrimų duomenimis įrodyta, kad efektyvus aterogeninių lipoproteinų, ypač MTL-C, koncentracijos mažinimas reikšmingai sumažina tiek bendrą, tiek su širdies ir kraujagyslių ligomis susijusį mirtingumą (20).

1.3 Šiuo metu taikomas dislipidemijų medikamentinis gydymas

1.3.1 Statinai

1976 m. Akira Endo, tirdamas *Penicilium citrinum*, atrado kompaktinę (mevastatiną), kuris slopino hidroksimetil-glutaril-kofermentoA reduktazę (HMG KoA reduktazę). 1978 m. Alfred Alberts iš *Aspergillus terreus* išskyrė HMG KoA reduktazės inhibitorių lovastatiną, kuris, 1987 m. buvo pirmasis Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintas statinas. Vėliau buvo sukurti kiti statinai, išskirti iš grybų (simvastatinas, pravastatinas, atorvastatinas) ir sintetiniai – atorvastatinas, rosuvastatinas, fluvastatinas, pitavastatinas (21,22). 2018 m. 83 šalių tyrimo duomenimis, statinai išlieka dažniausiai skiriami cholesterolį mažinantys vaistai. Iš visų lipidus mažinančius vaistus vartojančių žmonių apie 84 % vartoja statinus: iš 172,6 mln. vartotojų 145,8 mln. vartoja statinus (23).

Statinai yra selektyvūs HMG KoA reduktazės inhibitoriai. HMG KoA reduktazė – tai reguliacinis cholesterolio biosintezės fermentas, kurio slopinimas lemia cholesterolio sintezės kepenyse sumažėjimą. Sumažėjus viduląstelinio cholesterolio kiekiui hepatocituose, didėja MTL receptorių ekspresija kepenų ląstelių paviršiuje, prie kurių jungiasi cirkuliuojantys MTL, LMTL. Taip mažėja MTL-C ir kitų ApoB turinčių lipoproteinų kiekis kraujyje (24). Taip pat statinai saikiai mažina TG (10–20 %) ir didina DTL (1–10 %) kiekius kraujo plazmoje, Lp(a) kiekio neveikia.

MTL-C sumažėjimas vartojant statinus priklauso nuo vaisto dozės ir skiriasi tarp skirtingų statinų (žr. 2 lentelę). Didelio intensyvumo terapija apibrėžiama kaip tokia statino dozė, kuri sumažina MTL-C daugiau nei 50 %. Vidutinio intensyvumo terapija apibrėžiama dozė, kuri, tikėtina, sumažins MTL-C 30–50 %. Tačiau svarbu suprasti, kad, vartojant tą pačią vaisto dozę, MTL-C sumažėjimas skirtingiems asmenims gali skirtis (2,22).

Statinas	30–50 % MTL-C sumažėjimas (vidutinis intensyvumas)	≥50 % MTL-C sumažėjimas (didelis intensyvumas)
Simvastatinas	20–80 mg	-
Atorvastatinas	10–40 mg	80 mg
Lovastatinas	40–80 mg	-
Pravastatinas	40–80 mg	-
Fluvastatinas	80 mg	-
Rosuvastatinas	10 mg	20–40 mg
Pitavastatinas	1–4 mg	-

2 lentelė. Lentelėje pateiktos apytikslės statinų dozės, kurios atitinka nurodytą MTL-C sumažėjimą. MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

Statinai taip pat lėtina širdies ir kraujagyslių ligų progresavimą stabilizuodami aterosklerozines plokšteles, slopindami makrofagų proliferaciją, matrikso metaloproteinazių ekspresiją, mažindami prouždegiminių citokinų (TNF-alfa, IL-6, IL-8) ir didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo kiekį. Taip pat statinai gerina endotelio funkciją, mažina trombocitų aktyvumą ir slopina tromboksano A2 sintezę (25).

Pagal 2019 m. ESC/EAS dislipidemijų gydymo gaires, 2018 m. JAV kardiologų kolegijos ir Amerikos širdies asociacijos cholesterolio valdymo gaires ir 2021 m. Kanados kardiologų draugijos dislipidemijų gydymo gaires, statinai yra pirmo pasirinkimo vaistai, skiriami MTL-C mažinimui. Europoje galiojančiose ESC/EAS gairėse rekomenduojama skirti didelio intensyvumo statiną ir didinti dozę iki didžiausios toleruojamos, kad būtų pasiekti pagal kardiovaskulinės rizikos lygį nustatyti MTL-C tikslai. JAV ir Kanadoje galiojančiose gairėse gydymo efektyvumas vertinamas pagal pasiektą MTL sumažėjimo procentą ar slenkstines MTL-C vertes. Jei vartojant statinus nustatytos MTL-C vertės nėra pasiekiamos, rekomenduojama taikyti kombinuotą lipidų mažinimo gydymą (2,26–29).

Dažniausiai aprašomi su statinų vartojimu susiję nepageidaujami poveikiai yra raumenų ir kepenų pažeidimai, kurių dažnis siekia 0,1–0,9 % ir 0,2–2,4 % atitinkamai (30).

Su statinų vartojimu asocijuoti raumenų simptomai (angl. *statin-associated muscle symptoms*, SAMS) yra dažniausias kliniškai reikšmingas nepageidaujamas poveikis, dėl kurio nutraukiamas gydymas statiniais. SAMS klinikinė išraiška yra labai įvairi, EAS ekspertų konsensusas išskiria tris pagrindines kliniškes išraiškas (žr. 3 lentelę). Dažniausiai pasireiškia mialgijos – jos sudaro daugiau nei 80 % SAMS atvejų ir pasireiškia raumenų skausmais be kreatinkinazės padidėjimo arba su nežymiu padidėjimu (31).

SAMS tipas	Klinika	Kreatinkinazės kiekis
Mialgija	Raumenų skausmai, diskomfortas, mėšlungis	Normalus ar nežymiai padidėjęs
Miozitas	Raumenų skausmai, diskomfortas, mėšlungis	Daugiau nei 10 kartų, bet mažiau nei 40 kartų virš normos ribos
Rabdomiolizė	Generalizuotas raumenų skausmas ir silpnumas + inkstų pažeidimas	Daugiau nei 40 kartų virš normos ribos

3 lentelė. SAMS klasifikacija pagal EAS konsensuą.

Su statinų vartojimu siejamas kepenų pažeidimas (angl. *statin – induced liver injury*) dažniausiai pasireiškia per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo statiniais pradžios. Jo vertinimui tiriamas alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, šio fermento aktyvumas padidėja daugiau nei aspartato aminotransferazės (AST). Nedidelis ALT padidėjimas nustatomas 0,5-2,0 % pacientų, ypač vartojant didesnes dozes ar stipresnio poveikio statinus. Tačiau dažniausiai tai nėra hepatotoksiškumo požymis. Maždaug 70 % atvejų rodikliai normalizuojasi tęsiant gydymą – tai laikoma kepenų adaptacine reakcija. Kliniškai reikšmingu ALT padidėjimu laikoma, kai ALT

padidėja ≥ 3 kartus virš viršutinės normos ribos ir tai patvirtinama dviejų iš eilės tyrimų metu (2,30).

Su statinų vartojimu susijusi padidėjusi prediabeto ir 2 tipo cukrinio diabeto (CD) išsivystymo rizika. Šis rizikos padidėjimas siejamas su nedideliu gliukozės koncentracijos padidėjimu kraujyje. Asmenims, be anksčiau nustatyto CD, glikemija vidutiniškai padidėja apie 0,04 mmol/l, o glikuotas hemoglobinas – apie 0,06–0,08 %. Ryškesnis padidėjimas stebimas vartojant didesnio intensyvumo statinų terapiją. Dauguma naujų CD atvejų nustatoma asmenims, kuriems prieš pradedant vartoti statinus buvo nustatyta prediabetinė būklė. Rizika taip pat didesnė vyresniems pacientams ar asmenims, turintiems CD rizikos veiksnių (2,32).

Statinai gali sąveikauti su kitais vartojamais vaistais, o sąveikos gali padidinti su statiniais susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką. Statinų farmakokinetikoje svarbų vaidmenį atlieka jų pernašą į hepatocitus užtikrinantys baltymai, ypač organinių anijonų pernašos polipeptidas (OATP1B1), taip pat vaistų eliminaciją veikiantys baltymai (pvz., krūties vėžio atsparumo baltymas, BCRP ir P-glikoproteinas, P-gp) ir už vaisto metabolizmą kepenyse atsakingi citochromo P450 (CYP) fermentai. Daugelis rinkoje esančių statinų, išskyrus pravastatiną, rosuvastatiną, pitavastatiną, yra metabolizuojami CYP fermentų. Jei kartu vartojami vaistai slopina tą patį metabolinį kelią (pvz., CYP3A4 ar CYP2C9) ar pernašos baltymus, statinas skaidomas ir šalinamas lėčiau, todėl jo koncentracija kraujyje ilgesnį laiką išlieka aukšta ir didėja nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, raumenų pažeidimo rizika. Be to, statinai gali veikti ir kitų vaistų, metabolizuojamų tų pačių fermentų, metabolizmą (2,33,34). Keli vaistų pavyzdžiai, kurie inhibuoja CYP3A4 fermentą ir taip veikia statinų koncentraciją kraujyje: kalcio kanalų blokatoriai (verapamilis, diltiazemas, amlodipinas), makrolidų grupės antibiotikai (eritromicinas, klaritromicinas), priešgrybeliniai vaistai (intrakonazolis, ketokonazolis, posakonazolis), taip pat ciklosporinai, amiodaronas, gemfibrozilis ir greipfrutų sultys (2). Rekomenduojama kiekvieno apsilankymo gydymo įstaigoje metu peržiūrėti paciento vartojamus vaistus, siekiant nustatyti galimas vaistų sąveikas ir prireikus koreguoti dozę ar parinkti alternatyvų vaistinių preparatą (35).

Didesniu statinų vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinų išsivystymo riziką lemia ir genetiniai veiksniai. *SLCO1B1* (angl. *solute carrier organic anion transporter family member 1B1*) genas koduoja statinų pernašą į hepatocitus lemiantį baltymą OATP1B1. Literatūroje plačiausiai aprašomas *rs4149056* (c. 521 T>C) variantas, kurio dažnis europiečių populiacijoje siekia apie 15 % (36). Šis genetinis pokytis lemia pernašos baltymo OATP1B1 funkcijos sumažėjimą, todėl statinai prasčiau pernešami į kepenis ir ilgiau cirkuliuoja kraujyje. Esant homozigotiniam genotipui, statinų sisteminė ekspozicija didėja: 268 % – lovastatinui, 221 % – simvastatinui, 208 % – pitavastatinui, 144 % – atorvastatinui (37). Miopatijos rizika heterozigotinį genotipą turintiems asmenims didėja 1,6 karto, o homozigotinį genotipą turintiems – 2,9 karto (36).

ABCG2 genas priklauso *ATP-binding cassette* pernašos baltymų superšeimai ir koduoja pernašos baltymą BCRP. BCRP yra ekspresuojamas enterocitų ir hepatocitų membranose, taip pat randamas hematoencefaliniame barjere ir placentoje. Šis pernašos baltymas riboja statinų įsisavinimą, grąžindamas juos į žarnos spindį, ir skatina jų šalinimą su tulžimi. *ABCG2* (*rs2231142*, *c.421C > A*) geno varianto dažnis Europos populiacijoje siekia 9 %. In vitro tyrimais nustatyta, kad šis variantas mažina BCRP aktyvumą, todėl didėja statinų, kurie yra BCRP substratai, poveikis organizmui. Homozigotinis genotipas siejamas su maždaug 2,4 karto didesne rosuvastatino ekspozicija ir apie 2 kartus didesne atorvastatino, fluvastatino bei simvastatino ekspozicija; reikšmingo poveikio pitavastatinui ir pravastatinui nestebima (37,38).

CYP2C9 yra citochromo P450 šeimos fermentas, dalyvaujantis įvairių vaistų, įskaitant varfariną, fenitoiną ir statinus, metabolizme. Fluvastatinas yra pagrindinis CYP2C9 metabolizuojamas statinas. Mokslinėje literatūroje aprašomas *CYP2C9* (*rs1057910*, *c.1075A>C*) geno variantas, kuris koduoja 95 % mažesnio aktyvumo fermentą. Nustatyta, kad šis genetinis pokytis siejamas su reikšmingu fluvastatino sisteminiu ekspozicijos padidėjimu (39). Šis alelis labiausiai paplitęs Jungtiniuose Arabų Emyratuose (iki 21,3 %) ir Pietų Azijos šalyse, Europoje dažniausiai nustatomas pietinėse šalyse (iki 10,1 %) (40).

Aprašyti genų variantai yra kliniškai reikšmingi statinų farmakokinetikoje ir didina nepageidaujamų reiškinių išsivystymo riziką. 3 lentelėje pateikiami pagrindiniai tarptautinio klinikinės farmakogenetikos diegimo konsorciūmo (CPIC) gairių akcentai nurodant, kada tikslinga koreguoti statino dozę ar rinktis alternatyvų statiną (41).

Genas	<i>SLCO1B1</i>		<i>ABCG2</i>		<i>CYP2C9</i>	
Fenotipas	Sumažėjusi funkcija	Ženkliai sumažėjusi funkcija	Sumažėjusi funkcija	Ženkliai sumažėjusi funkcija	Sumažėjusi funkcija	Ženkliai sumažėjusi funkcija
Atorvastatinas	↑ ≤40mg	↑ ≤20mg	–	–	–	–
Rosuvastatinas	↑	↑ ≤20mg	↑	↑↑ ≤20mg	–	–
Fluvastatinas	↑	↑	–	–	↑ ≤40mg	↑↑ ≤20mg
Lovastatinas	↑ ≤20mg*	↑ VENGTI	–	–	–	–
Pitavastatinas	↑ ≤2mg	↑ ≤1mg	–	–	–	–
Pravastatinas	↑	↑	–	–	–	–
Simvastatinas	↑ <20mg*	↑↑ VENGTI	–	–	–	–

3 lentelė. ↑ – padidėjusi statino ekspozicija, ↑↑ – ženkliai padidėjusi statino ekspozicija. ≤X/ <X – dozė per dieną, kurios rekomenduojama neviršyti. Jei dozės riba nenurodyta, pabrėžiama padidėjusi ekspozicija, tačiau konkreti didžiausia dozė gairėse nepateikiama. VENGTI – rekomenduojama

rinktis alternatyvų statiną ar kitą lipidų mažinimo strategiją. – – nėra specifinės rekomendacijos. * – skirti tik esant būtinybei.

CPIC gairės teigia, kad kol kas trūksta perspektyvinių įrodymų, kad išankstinis genotipavimas sumažintų SAMS dažnį. Taip pat galimos genotipavimo klaidos ar neįtraukti reti variantai gali lemti neteisingą fenotipo priskyrimą ir nepagrįstą statino vengimą ar nutraukimą (41). Nyderlandų farmakogenetikos darbo grupės (DPWG) gairėse teigiama, kad išankstinis *SLCO1B1* genotipavimas svarbus skiriant simvastatiną 80 mg/d., gali būti naudingas skiriant simvastatiną iki 40 mg/d. ir potencialiai naudingas parenkant atorvastatiną ar rosuvastatiną (42).

Apibendrintą statinų netoleravimo apibrėžimą pateikia Tarptautinė lipidų ekspertų grupė (ILEP). Pagal šį apibrėžimą netoleravimas nustatomas, kai nepageidaujami reiškiniai pasireiškia vartojant bent du skirtingus statinus: vienas jų netoleruojamas skiriant mažiausią patvirtintą kasdienę dozę, o kitas – bet kokią dozę. Netoleravimas siejamas su kliniškai reikšmingais su statinais susijusiais simptomais ir/arba laboratorinių rodiklių pokyčiais, o, sumažinus dozę ar nutraukus statino vartojimą, šie simptomai ar rodiklių pokyčiai reikšmingai sumažėja ar tampa normalūs. Taip pat pabrėžiama, kad šie reiškiniai neturi būti susiję su kitais veiksniais, pavyzdžiui, vaistų tarpusavio sąveikomis ar gretutinėmis būklėmis, kurios didina netoleravimo riziką. Nacionalinė lipidų asociacija taip pat išskiria visišką netoleravimą, kai nepageidaujami reiškiniai pasireiškia nepriklausomai nuo dozės ar vartojimo režimo, ir dalinį netoleravimą, kai pacientas toleruoja tik mažesnę statino dozę nei reikia gydymo tikslams pasiekti (43). Kanados konsensuso darbo grupė pabrėžia, kad netoleravimas turi būti nustatomas „*challenge-dechallenge-rechallenge*“ principu, bandant bent du statinus ir atmetus vaistų sąveikas bei kitus nekoreguotus rizikos veiksnius (44).

1.3.2 Ezetimibas

Ezetimibo pradėtas tirti 90-ojo dešimtmečio pradžioje, kai eksperimentų su žiurkėmis metu buvo nustatyta, kad žymėtas ezetimibas organizme patenka į enterocitų gaurelius, o vėliau patvirtintas ir jo gebėjimas slopinti cholesterolio absorbciją žarnyne. (45).

Ezetimibas mažina MTL-C, slopindamas Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) baltymą. NPC1L1 yra cholesterolio pernašos baltymas, ekspresuojamas enterocitų apikaliniam paviršiui proksimalinėje plonosios žarnos dalyje, kur jis perneša su maistu gautą cholesterolį į enterocitus. Šis baltymas taip pat aptinkamas hepatocituose, kur lemia cholesterolio reabsorbciją iš tulžies (46). Ezetimibas inhibuodamas NPC1L1 mažina sterolių absorbciją žarnyne, riboja cholesterolio kaupimąsi enterocituose. Į kepenis patenka mažiau laisvųjų riebalų rūgščių ir neesterifikuoto cholesterolio. Be to, slopinama cholesterolio reabsorbcija iš tulžies, didėja LMTL ekskrecija ir aktyvuojami MTL receptoriai, todėl mažėja MTL-C koncentracija kraujyje (45).

Klinikiniai tyrimai rodo, kad 10 mg ezetimibo monoterapija sumažina MTL-C koncentraciją maždaug 15–22 %, kartu apie 3 % padidina DTL-C ir apie 8 % sumažina TG kiekį. Pridėjus ezetimibą prie gydymo statinais, MTL-C koncentracija papildomai sumažėja dar 21–27 %. Pagal 2019 m. ESC/EAS dislipidemijų gydymo gaires, ezetimibas yra pirmo pasirinkimo vaistas, skiriamas, kai MTL tikslai nėra pasiekiami vartojant maksimalią toleruojamą statinų dozę (2).

Ezetimibas yra gerai toleruojamas ir reikšmingai nedidina nepageidaujamų reiškinių dažnio (47). Vaistui būdinga enterohepatinė recirkuliacija, todėl jis pakartotinai patenka į veikimo vietą – žarnyną. Tai lemia ribotą periferinių audinių ekspoziciją, ir pakanka nedidelės vaisto paros dozės (10mg/d.) veiksmingumui užtikrinti. Kadangi ezetimibo metabolizme nedalyvauja CYP fermentai, jam nebūdingos kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais medikamentais. Tačiau, vartojant ezetimibą kartu su ciklosporinu, gali padidėti abiejų vaistų koncentracijos, todėl pacientams, gydomiems ciklosporinu, rekomenduojama ciklosporinų koncentracijos kraujo plazmoje stebėseną (46).

1.3.3 Fibratai

Fibratai klinikinėje praktikoje naudojami nuo 1960-ųjų metų. Pirmasis šios klasės vaistas buvo klofibratas, tačiau šiuo metu jis yra nebenaudojamas dėl didelės nepageidaujamų reakcijų rizikos. Fibratams priskiriami fenofibratas, gemfibrozilis, bezafibratas, ciprofibratas ir pemaifibratas. Pagrindinis jų poveikis – TG koncentracijos mažinimas (48).

Fibratai – tai sintetiniai peroksisomų proliferatoriaus aktyvinamų alfa receptorių (PPAR-alfa) ligandai. PPAR-alfa receptorių aktyvinimas lemia didesnę kraujagyslių endotelio paviršiuje esančio fermento LPL ekspresiją ir aktyvumą. LPL hidrolizuoja TG į laisvasias riebalų rūgštis, kurias pasisavina audiniai ar jos yra metabolizuojamos (49).

Fibratai sumažina serumo TG 20 – 40 %. Poveikio dydis priklauso nuo pradinės TG koncentracijos – esant ryškiai hipertrigliceridemijai, sumažėjimas būna didesnis. Taip pat vartojant fibratus 5 – 20 % didėja DTL-C. Poveikis MTL-C priklauso nuo hipertrigliceridemijos dydžio – esant ženkliai hipertrigliceridemijai ($TG > 4,5 - 5,6$ mmol/l), MTL-C gali padidėti, o kai TG nėra ryškiai padidėję, MTL-C sumažėja apie 10 – 30 % (48,49).

Pagal ESC/EAS 2019 m. rekomendacijas, pirmo pasirinkimo gydymas hipertrigliceridemijos gydymui yra statinai. Fenofibratas ar bezafibratas skiriami kaip papildoma priemonė ir svarstyti tik kartu su gydymu statinais, kai tikslinis MTL pasiektas, tačiau TG išlieka $>2,3$ mmol/l. Nors fibratai TG mažina labiau nei statinai, statinai išlieka pirmo pasirinkimo vaistais, nes pagrindinis gydymo tikslas yra širdies ir kraujagyslių ligų rizikos mažinimas, o fibratų klinikinių baigčių tyrimų duomenys nėra vienareikšmiai (2,50). Lietuvoje galima įsigyti tik fenofibratą.

Fibratų nepageidaujamų reakcijų dažnis Kinijos populiacijoje siekia 11,43 %, tačiau jie skiriasi ir tarp atskirų vaistų: Europos klinikiniuose tyimuose fenofibrato sukeliama reakcijų dažnis siekia 6 %, o gemfibrozilio – net 19,9 % (51). Dažniausiai pasireiškia virškinimo sistemos simptomai (<5 %), odos bėrimai (2 %), rečiau – miopatija, kepenų fermentų padidėjimas, tulžies pūslės akmenligė, grįžtamas kreatinino ir homocisteino padidėjimas. Derinant su statiniais, didėja miopatijos rizika, ypač vartojant gemfibrozilį, kuris slopina statinų metabolizmą ir didina jų koncentraciją, todėl šis derinys yra laikomas nesaugiu deriniu. Fenofibratui ši farmakokinetinė sąveika nebūdinga, todėl miopatijos rizika yra ženkliai mažesnė (2,52).

1.3.4 Omega-3 riebalų rūgštys

Omega-3 riebalų rūgštys – eikozapentaeno rūgštis (EPA) ir dokozaheksaeno rūgštis (DHA) – dislipidemijų gydyme dažniausiai vartojamos farmakologinėmis dozėmis (2 – 4 g/d.) TG koncentracijai mažinti. Omega-3 riebalų rūgščių veikimo mechanizmas nėra iki galo aiškus. Manoma, kad jos veikia per PPAR receptorius ir keičia lipidų apykaitą kepenyse. Mažina TG sintezę, slopina lipogenezę reguliuojančius baltymus, skatina ApoB degradaciją. Dėl to sumažėja TG turtingų lipoproteinų sekreciją iš kepenų (2,53).

EPA+DHA derinys farmakologinėmis dozėmis reikšmingai mažina TG koncentraciją (20–30 %). Esant labai didelėms TG koncentracijoms, TG sumažėjimas gali viršyti 30 %. Tačiau klinikinių baigčių tyrimai reikšmingą kardiovaskulinių įvykių sumažėjimą parodė tik skiriant EPA tyrime REDUCE-IT, o sudėtinis EPA+DHA preparatas STRENGTH tyrime tokios naudos nepatvirtino, todėl, pagal 2019 m. ESC/EAS dislipidemijų gydymo gaires, EPA gali būti svarstoma skirti kaip papildomą gydymą su statinu didelės ar labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams, kurių TG koncentracija išlieka 1,5 – 5,6 mmol/l, nepaisant pasiektos tikslinės MTL-C vertės (2,54). Lietuvos rinkoje EPA preparatų nėra, tačiau galima įsigyti EPA+DHA derinius.

Omega-3 riebalų rūgščių preparatai yra saugūs ir gerai toleruojami, ir dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukia <5 % pacientų. Preparatai yra tinkami ir jūros gėrybėms alergiškiems asmenims, nes jų sudėtyje yra naudojami aliejai yra labai išgryninti. Galimi šalutiniai poveikiai – žuvies skonis burnoje, pykinimas, viduriavimas (53).

1.4 Naujos vaistų grupės dislipidemijų gydymui

1.4.1 MTL-C mažinantys medikamentai

1.4.1.1 PCSK9 veikiantys medikamentai

PCSK9 yra proteolitiškai aktyvus fermentas, kuris netiesiogiai reguliuoja MTL-C koncentraciją kraujyje. Jis tai daro veikdamas MTL receptorių kiekį hepatocitų paviršiuje. PCSK9 daugiausiai ekspresuojamas kepenyse, tačiau taip pat aptinkamas ir inkstuose, žarnyne ir centrinėje nervų sistemoje. Kai PCSK9 prisijungia prie MTL receptoriaus dar prieš šiam susijungiant su kraujyje cirkuliuojančia MTL dalele, susidaro kompleksas, kuris endocitozės būdu patenka į hepatocitą. Tokiu atveju receptorių neatsiskiria nuo MTL dalelės ir abu yra suskaidomi, todėl MTL receptorių nebėra grąžinamas į ląstelės paviršių. Jeigu MTL receptorių prisijungia tik prie MTL dalelės, o PCSK9 neprisijungia, kompleksas taip pat patenka į hepatocitą. Tačiau ląstelės viduje jie atsiskiria – MTL dalelė patenka į lizosomą ir yra suskaidoma, o MTL receptorių grąžinamas į hepatocito paviršių ir gali būti pakartotinai naudojamas. Vienas MTL receptorių per savo gyvavimo laiką gali pernešti apie 150 MTL dalelių. Taigi, PCSK9 skatina ankstyvą MTL receptorių degradaciją. Dėl to sumažėja jų kiekis hepatocitų paviršiuje ir mažiau MTL-C yra pašalinama iš kraujo.

Sumažinus PCSK9 kiekį arba gebėjimą jungtis prie MTL receptorių, mažėja receptorių skaidymas. Daugiau MTL receptorių išlieka hepatocitų paviršiuje, todėl efektyviau MTL-C pašalinamas iš kraujo ir mažėja jų koncentracija kraujo serume (55,56).

1.4.1.1.1 PCSK9 inhibavimas monokloniniais antikūnais

Evolokumabas ir alirokumabas yra žmogaus monokloniniai antikūnai, kurie specifiskai jungiasi prie laisvo PCSK9. Šie antikūnai užblokuoja PCSK9 prisijungimo vietą prie MTL receptoriaus. Todėl prie MTL receptoriaus PCSK9 nebegali prisijungti. Taip sumažinama MTL receptorių skaidymas ir receptorių gali būti grąžinamas į ląstelės paviršių (55).

Abu monoklininiai antikūnai yra skiriami poodinėmis injekcijomis. Evolokumabas vartojamas 140 mg kas 2 savaites arba 420 mg kas mėnesį, o alirokumabas skiriamas 75–150 mg kas 2 savaites arba 300 mg kas mėnesį (57).

Evolokumabas ir alirokumabas, vartojami atitinkamomis dozėmis (140 mg ir 150 mg kas 2 sav.), pasižymi panašiu aktyvumu mažinant MTL-C. Skiriant kartu su statinu, abu preparatai mažina MTL-C apie 55–65 % nuo pradinio lygio. Taip pat teigiamai veikia kitus lipidų rodiklius (žr. 4 lentelėje) (55).

Lipidų frakcija

Poveikis

Ne DTL-C ir ApoB	-48-51 %
TG	-8-15 %
DTL-C	+6-10 %
Lp(a)	-20-30 %

4 lentelė. PCSK9 inhibitorių alirokumabo ir evolokumabo poveikis skirtingoms lipidų frakcijoms. Ne DTL-C – ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; ApoB – apolipoproteinas B; TG – trigliceridai; DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; Lp(a) – lipoproteinas (a).

Evolokumabo ir alirokumabo klinikinė nauda įrodyta didelės apimties randomizuotuose tyrimuose FOURIER ir ODYSSEY OUTCOMES, kuriuose vertintas ne tik MTL sumažėjimas, bet ir kardiovaskulinių įvykių dažnis. FOURIER tyrime evolokumabas, lyginant su placebo, reikšmingai sumažino pirminės sudėtinės baigties (kardiovaskulinė mirtis, MI, insultas, hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos ar koronarinė revaskuliarizacija) riziką maždaug 15% ir pagrindinės antrinės baigties (kardiovaskulinė mirtis, MI, insultas) riziką apie 20 %. ODYSSEY OUTCOMES tyrime alirokumabas taip pat reikšmingai sumažino pirminės sudėtinės baigties (mirtis dėl išeminės širdies ligos, miokardo infarktas, išeminis insultas, hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos) riziką apie 15 %. Detalesni šių tyrimų rezultatai pateikiami 5 lentelėje (58–60).

Rodiklis		FOURIER	ODYSSEY OUTCOMES
Tirtas preparatas		Evolokumabas	Alirokumabas
Tyrimo populiacija		Stabilus ASCVD	Po ūKS
Įtraukimo kriterijai		MTL $\geq$ 1,8 mmol/l arba ne DTL $\geq$ 2,6 mmol/l	MTL $\geq$ 1,8 mmol/l arba ne DTL $\geq$ 2,6 mmol/l arba ApoB $\geq$ 80 mg/dl
Foninis mažinantys gydymas	lipidus	Didelio intensyvumo statinas $\pm$ ezetimibas	Gydymas maksimaliomis toleruojamomis didelio intensyvumo statinų dozėmis
Dalyvių skaičius		27 564	18 924
Dozė		140 mg kas 2 sav. arba 420 mg kas mėn.	75 mg kas 2 sav., titravimas pagal MTL-C tikslą
Stebėjimo trukmė		2,2 m.	2,8 m.
MTL sumažėjimas		~ 59 %	~ 55-63 %
Pirminė baigtis		9,8 % vs 11,3 %; HR 0,85	9,5% vs 11,1 %; HR 0,85
Pagrindinė baigtis	antrinė	5,9 % vs 7,4 %; HR 0,80	-
ARR		1,5 %	1,6 %
NNT		~ 67	~ 63

5 lentelė. FOURIER ir ODYSSEY OUTCOMES tyrimų pagrindiniai rezultatai. ASCVD – aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga; ūKS – ūminis koronarinis sindromas; MTL-C – mažo

tankio lipoproteinų cholesterolis; ApoB – apolipoproteinas B; HR – santykinė rizika (angl. *hazard ratio*); ARR – absoliutus rizikos sumažėjimas (angl. *absolute risk reduction*); NNT – pacientų skaičius, kurį reikia gydyti, norint išvengti vieno įvykio (angl. *number needed to treat*)

Abu monokloniniai antikūnai yra laikomi saugiais, o dažniausias nepageidaujamas poveikis yra injekcijos vietos reakcijos (niežulys, paraudimas ir patinimas), kurios dažniausiai būna lengvos ir praeina savaime. Kitų nepageidaujamų reiškinių dažnis reikšmingai nesiskyrė nuo placebo (58–60).

PCSK9 inhibitoriai monokloniniai antikūnai skiriami kaip papildoma gydymo priemonė, kai nepavyksta pasiekti tikslinio MTL-C lygio gydant maksimalia toleruojama statino doze kartu su ezetimibu, taip pat jie gali būti skiriami pacientams, kurie netoleruoja statinų arba atsisako juos vartoti (2). Evolokumabą galima įsigyti Lietuvoje su vardiniu receptu, vaistas yra nekompensuojamas. Alirokumabo Lietuvoje nėra.

1.4.1.1.2 PCSK9 genų ekspresijos slopinimas

Inklisiranas – tai dvigrandė trumpoji interferuojanti ribonukleorūgštis (siRNR). Jis yra konjuguotas su N-acetilgalaktozaminu (GalNAc), kuris lemia selektyvų prisijungimą prie hepatocitų paviršiuje esančių asialoglikoproteinų receptorių (ASGPR) ir vaisto patekimą į hepatocitą. Patekęs į hepatocitą, inklisiranas prisijungia prie RNR sukeliama nutildymo komplekso (RISC). Šis baltymų kompleksas pagal prisijungusią siRNR grandinę atpažįsta reikiamą informacinę RNR (mRNR) ir ją suskaido – šiuo atveju mRNR, koduojančią PCSK9 baltymą. Dėl to sumažėja PCSK9 baltymo gamyba, padidėja MTL receptorių kiekis kepenų ląstelių paviršiuje ir sumažėja MTL-C koncentracija kraujyje (61,62). Svarbu paminėti, kad RISC išlieka aktyvus ir po tikslinės mRNR sunaikinimo, tai užtikrina ilgalaikį inklisirano poveikį (61).

Inklisiranas skiriamas poodinėmis injekcijomis – 284 mg dozė suleidžiama pirmąją gydymo dieną, pakartotinai – po 90 dienų, o vėliau – kas 6 mėnesius (62). Remiantis ORION-9, ORION-10 ir ORION-11 tyrimų duomenimis, inklisiranas sumažina PCSK9 koncentraciją apie 80,9 % ir lemia 50,7 % MTL-C koncentracijos sumažėjimą. Be to, jis teigiamai veikia ir kitus lipidų rodiklius: bendrą cholesterolį sumažina 32,4 %, Apo B – 41,7 %, ne DTL-C – 46,3 %, TG – 13,3 %, Lp (a) – 19,5 %, o DTL-C padidina apie 7,7 % (63). Nors inklisirano MTL mažinimo efektyvumas yra mažesnis nei monokloninių PCSK9 inhibitorių (50 % ir 60 %, atitinkamai), kitus kraujo lipidų rodiklius jis veikia panašiai. Pagrindinis inklisirano pranašumas yra retesnis dozavimas – injekcijos reikalingos tik du kartus per metus, lyginant su monokloninių antikūnų skyrimu kas 2 savaites ar kartą per mėnesį. Tikima, kad retesnis vaisto vartojimas gali pagerinti gydymo režimo laikymąsi (58,61).

Klinikiniuose tyrimuose inklisiranas buvo gerai toleruojamas, o nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus į placebo grupės. Inklisirano grupėje injekcijos vietos reakcijos buvo

nustatytos dažniau nei placebo grupėje – atitinkamai 5% ir 0,7%. Dažniausiai pasireiškė lengvos ar vidutinio sunkumo reakcijos, tokios kaip bėrimas, paraudimas, skausmas. Be to, inklsirano grupėje bronchitas buvo nustatytas šiek tiek dažniau nei placebo grupėje – atitinkamai 4,3% ir 2,7%. Kepenų fermentų, raumenų pažeidimo žymenų, inkstų funkcijos ir kraujo rodiklių reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta (62,63).

Inklisiranas yra patvirtintas tiek Europos vaistų agentūros (EMA), tiek JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) pirminei hipercholesterolemijai ir mišriai dislipidemijai gydyti bei yra prieinamas klinikinėje praktikoje. Šį vaistą galima įsigyti Lietuvoje, jis yra nekompensuojamas. Vis dėlto naujausiose dislipidemijų gydymo gairėse jo vieta nėra apibrėžta, nes šis vaistas neturi paskelbtų galutinių kardiovaskulinių išeičių tyrimų rezultatų. Šiuo metu vykdomi du didelės apimties kardiovaskulinių išeičių tyrimai: ORION-4 ir VICTORION-2 PREVENT. Tyrimų pirminių baigčių duomenys numatomi 2026–2027 metais (2,50,58,61).

1.4.1.2 Bempedono rūgštis

Bempedono rūgštis yra neaktyvus provaistas, kuris yra aktyvuojamas prijungus kofermentą A. Šią reakciją katalizuoja kepenų fermentas acil-KoA sintetazė-1 (ACSV1L) ir susidaro farmakologiškai aktyvi forma – bempedono rūgštis KoA, kuri selektyviai slopina adenoizino trifosfato citrato liazę (ACLY). ACLY yra citozolyje esantis fermentas, katalizuojantis iš mitochondrijų gauto citrato skilimą į acetil-KoA ir oksaloacetatą. Acetil-KoA yra pagrindinis de novo cholesterolio ir riebalų rūgščių sintezės substratas, taip pat svarbi metabolizmo grandis, jungianti gliukozės apykaitą su lipidų sinteze. Inhibuojant ACLY, yra slopinama riebalų rūgščių ir cholesterolio sintezė kepenyse, skatinama riebalų rūgščių oksidacija, gerėja glikemijos kontrolė ir mažėja riebalų kaupimasis kepenyse (64–66).

Bempedono rūgštis skiriama 180 mg dozės tabletėmis. Remiantis keturių III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, bempedono rūgštis statinų netoleruojantiems pacientams sumažina MTL-C vidutiniškai 24,5 %, o, skiriant bempedono rūgštį statinus vartojantiems pacientams, sumažėjimas siekia apie 17,8 % (detaliau žr. 6 lentelę) (67–70). Mažesnę poveikio dydį derinyje lemia tai, kad abu medikamentai veikia tą patį cholesterolio sintezės kelią – bempedono rūgšties inhibuojamas fermentas ACLY yra dviem žingsniais anksčiau už HMG-KoA reduktazę, kurią veikia statinai (65,66). Taip pat bempedono rūgštis reikšmingai mažina bendrą cholesterolį 14,94 %, ne DTL-C – 19,17 %, Apo B – 15,18 %, DTL-C – 5,83 % ir didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo koncentraciją – 27,03 %. Reikšmingo poveikio TG, LMTL nenustatyta (71).

Tyrimas	Populiacija	Gydymas	MTL-C pokytis
CLEAR Wisdom	ASCVD ir/arba HeFH, MTL >1,8mmol/l gydomi didžiausia	Bempedono rūgštis + maksimali toleruojama statino dozė ± LMV	-17,4 %

CLEAR Harmony	toleruojama statinų doze ± LMV		Bempedono rūgštis + įvairaus intensyvumo gydymas statinais ± LMV	-18,1 %
	CLEAR Tranquility	Statinų netoleruojantys pacientai su	Bempedono rūgštis + LMV	-28,5 %
CLEAR Serenity	hipercholesterolemija	Bempedono rūgštis	-21,4 %	

6 lentelė. MTL-C pokytis III fazės CLEAR klinikiniuose tyrimuose. ASCVD – aterosklerozinė širdies ir kraujagyslių liga; HeFH – heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija; MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; LMV – nestatininiai lipidus mažinantys vaistai.

2023 m. CLEAR Outcomes tyrime bempedono rūgštis sumažino kardiovaskulinių įvykių (kardiovaskulinės mirties, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ir vainikinių arterijų revaskuliarizacijos) riziką 13 % . Poveikio kardiovaskuliniam mirtingumui nenustatyta. Šis rizikos sumažėjimas buvo stebimas nepriklausomai nuo gliukozės apykaitos būklės (normoglikemija, prediabetas, CD), o nutukusiems asmenims poveikis buvo ryškesnis – apie 23 % (72). 2025 m. gairių papildyme, atnaujinančiame 2019 m. ESC/EAS dislipidemijų gydymo rekomendacijas, bempedono rūgštis įtraukta kaip pirmo pasirinkimo nestatininis gydymas statinų netoleruojantiems pacientams, taip pat kaip papildomas gydymas prie maksimalaus toleruojamo gydymo statinais su ezetimibu ar be jo, kai nepasiekiamos tikslinės MTL reikšmės (50). Šį vaistą galima įsigyti Lietuvoje, tačiau jis nėra kompensuojamas.

CLEAR Outcomes tyrime bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis vartojusiems bempedono rūgštį reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės. Bempedono rūgštis silpnai slopina OAT2 pernašos baltymą, todėl sumažėja šlapimo rūgšties ir kreatinino sekrecija inkstų kanalėliuose. Dėl to bempedono rūgšties grupėje dažniau nustatyta hiperurikemija nei placebo grupėje – atitinkamai 10,9 % ir 5,6%, taip pat dažniau pasireiškė podagra palyginus su placebo grupe – atitinkamai 3,1% ir 2,1%. Taip pat bempedono rūgšties grupėje šiek tiek dažniau nustatyta tulžies pūslės akmenligė – 2,2%, palyginti su 1,2% placebo grupėje, bei nedidelis kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas kraujyje (72,73). Be to, pastebėta, kad, vartojant bempedono rūgštį su simvastatinu ar pravastatinu, didėja šių statinų poveikis (simvastatino – apie 1,5–2 kartus, pravastatino – apie 2 kartus), todėl rekomenduojama vengti simvastatino >20 mg ir pravastatino >40 mg dozių. Kitų statinų koncentracijos kliniškai reikšmingai nekinta (73). Skirtingai nei taip pat endogeninio cholesterolio sintezę veikiantys statinai, bempedono rūgštis nesukelia su raumenimis susijusių simptomų, nedidina glikemijos.

1.4.1.3 Homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos gydymas

Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija (HoFH) yra reta genetinė liga, kuriai būdinga labai padidėjusi MTL-C koncentracija kraujyje dėl sutrikusio MTL-C šalinimo iš kraujotakos. MTL-C padidėjimas pasireiškia nuo gimimo ir lemia ankstyvą aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligos vystymąsi. Dažniausiai šią ligą lemia MTL receptoriaus geno pokyčiai, rečiau – ApoB ar PCSK9 genų variantai. Kadangi įprastai skiriamų vaistų hipercholesterolemijai gydyti (statinų, ezetimibo, PCSK9 inhibitorių) veiksmingumas priklauso nuo funkcionuojančių MTL receptorių, HoFH pacientams, ypač esant visiškam receptorių funkcijos praradimui, nepavyksta pasiekti tikslinių MTL-C verčių. Todėl šiems pacientams reikalingas nuo MTL receptorių funkcijos nepriklausomas gydymas (74,75).

1.4.1.3.1 Evinakumabas

Evinakumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas, selektyviai slopinantis ANGPTL3, kuris slopina LPL ir endotelio lipazę – fermentus, dalyvaujančius TG turtingų lipoproteinų hidrolizėje, DTL metabolizme bei kitų kraujo lipidų apykaitoje. Slopinant ANGPTL3, padidėja LPL ir endotelio lipazės aktyvumas, todėl intensyvėja TG turtingų lipoproteinų ir DTL katabolizmas, mažėja jų kiekis kraujyje. Suaktyvėjus LMTL lipolizei, didėja ir LMTL liekanų klirensas iš kraujotakos. Kadangi šios liekanos yra MTL dalelių pirmtakai, sumažėjus jų kiekiui, mažėja ir MTL-C koncentracija kraujyje. Šis MTL-C mažėjimas vyksta nepriklausomai nuo MTL receptorių funkcijos (74–76). Šis vaistas yra indikuotinas pacientams, sergantiems šeimine homozigotine hipercholesterolemija (74).

Evinakumabas skiriamas 15 mg/kg infuzija į veną kas 4 savaites (74). Pagal ELIPSE HoFH tyrimo rezultatus, evinakumabas reikšmingai mažina MTL-C tiek esant visiškam MTL receptorių funkcijos praradimui (-43,4 %, palyginus su placebo +16,2 %), tiek išlikus dalinei receptorių funkcijai (-49,1 %, palyginus su placebo -3,8 %). Taip pat mažėja TG (55 %), DTL-C (29,6 %), Lp(a) (5,5 %), Apo B, ne DTL-C ir bendras cholesterolis (76).

Evinakumabas daugelyje pasaulio šalių yra patvirtintas kaip papildomas gydymas kartu su kitais MTL-C mažinančiais vaistais vyresniems nei 5 metų pacientams su HoFH (50,74). Europos vaistų agentūra 2021 m. patvirtino šį vaistą pacientams nuo 12 metų, o 2023 m. patvirtinimas buvo papildytas, leidžiant skirti ir 5–11 metų vaikams (74). Kadangi šis vaistas yra skiriamas labai retai ligai (HoFH) gydyti, klasikiniai kardiovaskulinių išiečių tyrimai nėra atliekami (77). Vaisto Lietuvoje įsigyti kol kas nėra galima.

Nepageidaujamų reiškinių dažnis evinakumabo grupėje buvo panašus kaip placebo grupėje. Evinakumabą vartojusiems pacientams dažniau pasireiškė pykinimas, galūnių skausmai, galvos svaigimas ir į gripą panašūs simptomai (74).

1.4.1.3.2 Lomitapidas

Lomitapidas slopina mikrosominio trigliceridų pernašos baltymo (angl. *microsomal triglyceride transfer protein*) veikimą. Šis baltymas ekspresuojamas kepenyse ir žarnyne, kur yra svarbus TG ir fosfolipidų pernašai iš endoplazminio tinklo ir susijungimui su ApoB. Taip jis dalyvauja LMTL susidaryme kepenyse ir chilomikronų formavimesi žarnyne. Slopinant šį procesą, sumažėja ApoB turinčių lipoproteinų – chilomikronų ir LMTL, bei iš LMTL susidarančio MTL-C koncentracija kraujyje (78,79).

Vaistas vartojamas per burną vieną kartą per parą, o dozė, atsižvelgiant į toleravimą, dozė titruojama nuo 5 mg iki 60 mg per parą. MTL-C koncentracijos sumažėjimas priklauso nuo vaisto dozės ir siekia 25-51%, TG koncentracija sumažėja 36-65%. Taip pat nustatyta, kad lomitapidas sumažina MTL aferezių poreikį HoFH sergantiems pacientams – maždaug vienas iš trijų pacientų gali sumažinti aferezių dažnį ar jas nutraukti. Šis vaistas yra patvirtintas EMA ir FDA HoFM gydymui (78,80). Jį galima įsigyti ir Lietuvoje.

Dažniausi su lomitapido vartojimu susiję nepageidaujami reiškiniai yra laikini ir nuo dozės priklausomi virškinamojo trakto simptomai, tokie kaip viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas. Be to, vartojant lomitapidą gali didėti riebalų kiekis kepenyse ir kepenų transaminazių aktyvumas. Skiriant šį vaistą reikalinga kepenų funkcijos stebėseną (80).

1.4.2 TG mažinantys medikamentai

1.4.2.1 Apolipoproteiną C-III veikiantys vaistai

Apo C-III yra glikoproteinas, daugiausiai sintetinamas kepenyse, mažesniais kiekiais – žarnyne. Jis atlieka svarbų vaidmenį TG turtingų lipoproteinų metabolizme. Apo C-III slopina fermento LPL aktyvumą, todėl suskaidoma mažiau chilomikronų ir kitų TG turtingų lipoproteinų. Kepenyse Apo C-III skatina LMTL sintezę ir patekimą į kraujotaką. Be to, šis apolipoproteinas mažina TG turtingų lipoproteinų šalinimą iš kraujotakos, nes sutrikdo prisijungimą prie kepenų MTL receptorių ir su MTL receptoriais susijusio baltymo 1. Apo C-III yra svarbus terapinis taikinyssiekiant sumažinti TG koncentraciją kraujyje, nes, sumažėjus Apo C-III kiekiui, didėja LPL aktyvumas, slopinama LMTL sintezė kepenyse ir sekrecija į kraują, taip pat TG turtingi lipoproteinai iš kraujotakos efektyviau patenka į kepenis (48,81–83).

Šis terapinis taikinyss ypač svarbus gydant šeiminę chilomikronemiją. Tai labai reta genetinė liga, kurią dažniausiai sukelia abiejų LPL geno alelių pokyčiai, dėl kurių smarkiai didėja chilomikronų ir TG (iki 50 mmol/l) kiekis ir išauga ūmaus pankreatito rizika (60–80 %). Šios ligos gydymo galimybės ilgą laiką buvo ribotos, nes įprasti TG mažinantys medikamentai yra neveiksmingi, o pagrindinis gydymas yra griežta mažai riebalų turinti dieta, kurios pacientams sunku laikytis ir daugeliu atvejų TG mažinimas išlieka nepakankamas. Apo C-III slopinantys vaistai

– volanesorsenas, olezarsenas ir plozasiranas – yra naujas gydymas, skirtas pacientams su sunkia šeiminės chilomikronemijos sukelta hipertrigliceridemija. Šie medikamentai ženkliai mažina TG koncentraciją ir ūminio pankreatito riziką (84).

Volanesorsenas yra priešprasminis oligonukleotidas, kuris specifiskai prisijungia prie Apo C-III mRNR ir sutrikdo jos koduojamo baltymo transliaciją, lemia ribonukleazės H1 medijuotą mRNR suskaidymą. Dėl to sutrikdoma Apo C-III baltymo sintezė, mažėja jo koncentracija kraujyje. Volanesorsenas skiriamas 285 mg poodinėmis injekcijomis kartą per savaitę pirmus 3 mėnesius, vėliau dozė mažinama iki 285 mg kas 2 savaites. Tolimesnės dozės koreguojamos atsižvelgiant į gydymo efektyvumą ir nepageidaujamas reakcijas (48,85).

Olezarsenas, kaip ir volanesorsenas, yra priešprasminis oligonukleotidas, taip pat slopinantis Apo C-III sintezę, prisijugdamas prie atitinkamos mRNR ir skatindamas jos suskaidymą. Nors olezarsenas turi tokią pačią nukleotidų seką ir cheminę struktūrą kaip volanesorsenas, jis papildomai yra konjuguotas su GalNAc, kas padidina vaisto selektyvumą. Olezarsenas skiriamas 80 mg poodinėmis injekcijomis kas mėnesį (86,87).

Plozasiranas yra dvigrandė siRNR, kuri, patekusi į hepatocitus, įsijungia į RISC. Šis kompleksas atpažįsta komplementarią mRNR ir ją suskaido, šiuo atveju – koduojančią Apo C-III baltymą. RISC išlieka aktyvus ir po tikslinės mRNR degradacijos, tai lemia ilgesnę šio siRNR Apo C-III veikiančio vaisto nei Apo C-III veikiančių priešprasminių oligonukleotidų (volanesorseno, olezarseno) veikimo trukmę. Be to, plozasiranas, kaip ir olezarsenas, yra konjuguotas su GalNAc, kuris užtikrina selektyvų vaistų patekimą į hepatocitus. Dėl to terapinis poveikis pasiekiamas vartojant 20-30 kartų mažesnes dozes – sumažėja vaisto sisteminė ekspozicija, todėl mažėja nepageidaujamų reakcijų rizika, lyginant su nekonjuguotu volanesorsenu (83,86). Plozasiranas skiriamas 25 mg injekcijomis į poodį kas 3 mėnesius (88).

Efektyvumas lyginamas remiantis III fazės klinikinių tyrimų, atliktų su šeimine chilomikronemija sergančiais pacientais, duomenimis. Didžiausias TG koncentracijos sumažėjimas nustatytas vartojant plozasiraną (80,0 %) ir volanesorseną (76,5 %), o mažesnis – olezarseną. Tokia pati tendencija stebėta ir Apo C-III koncentracijos sumažėjime. Kita vertus, volanesorsenas ir plozasiranas susiję su ryškesniu MTL-C cholesterolio padidėjimu (135,6 % ir 105,0 %, atitinkamai). Visi vaistai buvo susiję ir su reikšmingu ne – DTL-C cholesterolio sumažėjimu (detaliau žr. 7 lentelėje) (83,84,87). Ženklių MTL-C padidėjimą galima paaiškinti tuo, kad šeimine chilomikronemija sergantiems pacientams būdingas izoliuotas chilomikronų padidėjimas, o kitų lipoproteinų koncentracijos būna sumažėjusios. Todėl, nors vartojant volanesorseną MTL-C koncentracija reikšmingai padidėjo, ji padidėjo nuo labai žemos pradinės vertės ir po gydymo išliko normos ribose (84,89).

Rodiklis	Volanesorsenas	Olezarsenas	Plozasiranas
-----------------	-----------------------	--------------------	---------------------

TG	-76,5 %	-59,4 %	-80,0 %
Apo C-III	-84,2 %	-73,7 %	-93,0 %
MTL-C	+135,6 %	+65,0 %	+105,0 %
Ne – DTL-C	-45,9 %	-18,0 %	-48,2 %

7 lentelė. Apo C-III inhibitorių poveikio lipidų rodikliams palyginimas III fazės klinikiniuose tyrimuose (APPROACH, BALANCE, PALISADE). Pateikiamas procentinis pokytis nuo pradinės reikšmės. TG – trigliceridai; Apo C-III – apolipoproteinas C-III; MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; Ne – DTL-C – ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

Klinikiniais tyrimais taip pat nustatyta, kad šie vaistai mažina ūminio pankreatito riziką – olezarsenas apie 88 %, o volanesorsenas ir plozasiranas – apie 80 % (83,87,90,90). Taip pat volanesorsenas sumažina riebalų kiekį kepenyse. Kitų šios klasės vaistų poveikis dar nėra pakankami ištirtas (91). Vaistų poveikis kardiovaskulinėms išėtimis nėra nustatytas, tačiau epidemiologiniais tyrimais nustatyta, kad padidėjusi Apo C-III koncentracija yra susijusi su didesne kardiovaskulinių įvykių rizika – jį koduojančio geno *APOC3* funkcijos netekimo variantai siejami su mažesne TG koncentracija ir mažesne širdies ir kraujagyslių ligų rizika (48).

Volanesorsenas EMA buvo patvirtintas 2019 m., tačiau FDA patvirtinimo negavo. Olezarsenas FDA buvo patvirtintas 2024 m., o EMA – 2025 m. Plozasiranas FDA patvirtintas 2025 m., tačiau EMA kol kas nėra patvirtintas. Visi šie vaistai indikuotini kaip papildomas gydymas suaugusiems, sergantiems šeimine chilomikronemija, trigliceridų koncentracijai mažinti. Su Olezarsenu šiuo metu yra aktyviai vykdomi III fazės klinikiniai tyrimai ESSENCE, CORE, CORE2 ir CORE – OLE kuriuose vertinamas vaisto veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems sunkia hipertrigliceridemija, šeimine chilomikronemija ar turintiems padidėjusią kardiovaskulinę riziką, taip plečiant vaisto indikacijas. Su plozasiranu vykdomi III fazės klinikiniai tyrimai PALISADE, SHASTA – 3, MUIR – 3, tiriantys vaistų efektyvumą ir saugumą pacientams sergantiems šeimine chilomikronemija, sunkia hipertrigliceridemija ir mišria dislipidemija. Planuojamas CAPITAN tyrimas kardiovaskulinėms baigtims vertinti (92–94). Nei volanesorseno, nei olezarseno, nei plozasirano įsigyti Lietuvoje kol kas galimybės nėra.

Gydymas volanesorsenu siejamas su lengvomis ar vidutinio stiprumo injekcijos vietos reakcijomis ir trombocitopenija. APPROACH klinikiniame tyrime trombocitopenija nustatyta 24 % placebo grupės ir 76 % volanesorseno grupės pacientų. Vis dėlto svarbu pažymėti, kad šeiminei chilomikronemijai būdingi natūralūs trombocitų kiekio svyravimai – 15 metų trukusiam stebėjimo tyrime trombocitopenija bent kartą nustatyta 55 % pacientų (84). Gydymas olezarsenu siejamas su dažnesnėmis lengvomis injekcijos vietos reakcijomis, o reikšmingų kepenų ar inkstų funkcijos bei kraujo rodiklių pokyčių nenustatyta (87). Gydant plozasiranu, nustatytas nedidelis praeinant AST

ir ALT aktyvumo padidėjimas ir nedidelis glikemijos padidėjimas pacientams, sergantiems CD ar prediabetu (83).

1.4.3 Lipoproteinų(a) mažinantys medikamentai

Populiariųjų tyrimų duomenimis, apie 20 % asmenų nustatoma padidėjusi Lp(a) koncentracija (>50 mg/dL). Tai laikoma viena dažniausių monogeninių būklių pasaulyje. Lp(a) kiekis organizme yra beveik visiškai nulemtas genų, todėl gyvensenos veiksniai, tokie kaip mityba ar fizinis aktyvumas, turi labai mažą įtaką Lp(a) kiekiui (95). Šiuo metu rinkoje nėra specifinio patvirtinto medikamentinio gydymo, skirto mažinti Lp(a) (96). Įprasti lipidų kiekį mažinantys vaistai Lp(a) koncentraciją veikia nežymiai ir netiesiogiai (žr. 8 lentelėje), o šio poveikio klinikinė reikšmė išlieka neaiški (95–98). Vis dėlto šiuo metu vyksta III fazės klinikiniai tyrimai su naujais preparatais, veikiančiais apo(a) mRNR (96). Šiuo metu nustatius Lp(a) >50 mg/dL, nesant specifinio Lp(a) koncentraciją mažinančio gydymo, rekomenduojama koreguoti kitus širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius, o atrinktiems pacientams gali būti taikoma reguliarios aferezės, kurios sumažina Lp(a) 70–75 % (50,99).

Gydymo metodas	Poveikis Lp(a) koncentracijai
Statinai	+ 10 %
Ezetimibas	Reikšmingo poveikio nenustatyta
Fibratai	-25 %
Bempedono rūgštis	+ 2 – 3 %
PCSK9 inhibitoriai	-20–30 %
Aferezė	Po vienos procedūros: 70 %–75 %; Vidutinis ilgalaikis sumažėjimas: 25 %–40 %

8 lentelė. Lipidų kiekį mažinančių gydymo metodų poveikis Lp(a) koncentracijai. Lp(a) – lipoproteinas (a).

Šiuo metu vyksta III fazės klinikiniai tyrimai su apolipoproteino(a) mRNR veikiančiais preparatais – priešprasminiu oligonukleotidu pelakarsenu ir siRNR vaistais olpasiranu bei lepodisiranu. Visi jie skiriami injekcijomis po oda ir yra konjuguoti su GalNAc, kuris didina vaistų selektyvumą (99). II fazės klinikiniame tyrime skiriant pelakarseną, buvo stebimas nuo dozės priklausantis Lp(a) koncentracijos mažėjimas nuo 35 % iki 80 %, vartojant 20–60 mg dozes (97,100). Šiuo metu laukiama III fazės baigčių tyrimo Lp(a) HORIZON rezultatų, kurių tikimasi 2026 metais. Taip pat vyksta dar vienas II fazės klinikinis tyrimas Lp(a) FRONTIERS CAVS, skirtas įvertinti pelakarseno poveikį kalcifikuotos aortos vožtuvo stenozės progresavimui. Šio tyrimo pabaiga numatoma 2029 metais (97). II fazės klinikiniame tyrime skiriant olpasiraną, buvo

stebimas nuo dozės priklausomas Lp(a) koncentracijos mažėjimas iki 101 %, skiriant 225 mg dozę kas 12 savaičių (101). Šiuo metu vyksta III fazės baigčių tyrimas OCEAN(a) – Outcomes, kurio pabaiga numatoma 2026 metų gruodį (97). I fazės klinikiname tyrime lepodisiranas didžiausias vaisto dozes gavusių tiriamųjų grupėje Lp(a) koncentraciją sumažino 97 %, šis poveikis išliko 48 savaites po pirmos injekcijos (102). Šiuo metu vyksta III fazės baigčių tyrimas ACCLAIM-LP(a), kurio pabaiga numatoma 2029 metų kovą (97).

1.4.4 DTL-C veikiantys medikamentai

DTL dalelės dalyvauja lipidų apykaitos procesuose: apsaugo MTL nuo oksidacijos, pasižymi priešuždegiminiu veikimu. Dėl šių savybių DTL ilgą laiką buvo laikomas apsauginiu veiksmu širdies ir kraujagyslių ligų atveju. Tačiau naujausi tyrimai rodo, kad ryšys tarp DTL koncentracijos ir kardiovaskulinės rizikos nėra toks paprastas. Nustatyta, kad didesnė kardiovaskulinių ligų rizika gali būti susijusi tiek su per mažu, tiek su per dideliu DTL kiekiu (103,104). Vaistų klinikuose tyrimuose DTL didinantys preparatai, tokie kaip niacinas, fibratai ir cholesterolio esterių pernašos baltymai, neturi reikšmingo poveikio kardiovaskuliniam mirštamumui, insulto dažniui ir bendram mirštamumui (105). Todėl vis dažniau manoma, kad svarbiau ne pats DTL kiekis, o DTL dalelių funkcinis aktyvumas. Šiuo metu tiriamos naujos terapijos, tokios kaip ApoA1 mimetiniai peptidai, rekombinantinės DTL formos, kurios galėtų gerinti DTL apsauginę funkciją. Vis dėlto iki šiol nėra aišku, kaip skirtingi DTL didinimo būdai veikia jo apsaugines savybes ir kokią realią naudą gali turėti širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai (2,104,106).

1.5 Gydymas vaistų deriniais

Europoje atlikti tyrimai DAVINCI ir SANTORINI parodė, kad atitinkamai 67 % ir 68 % pacientų nepasiekia MTL-C tikslinių verčių. Abiejuose tyrimuose buvo dažniausiai skiriama monoterapija statiniais, DA VINCI – 84 %, SANTORINI – 50 %. Kanadoje retrospektyvinis stebėjimo tyrimas parodė, kad 60,6% asmenų, gydomų lipidus mažinančiais preparatais, buvo skiriama monoterapija statinu, iš kurių 33,9 % nepasiekė tikslinio MTL-C. Šie rezultatai rodo, kad monoterapija statiniais dažnai yra nepakankama siekiant tikslių MTL-C verčių (107). 2019 metų ESC/EAS ir 2026 metų Amerikos kardiologų asociacijos ir Amerikos širdies asociacijos (ACC/AHA) dislipidemijų gydymo gairės rekomenduoja gydymą vaistų deriniais, kai, skiriant pirmo pasirinkimo vaistą, nėra pasiekiami gydymo tikslai (2,108). Gydymas vaistų deriniais yra pranašus tuo, kad skirtingų vaistų veikimo mechanizmų derinimas leidžia pasiekti didesnę efektą lipidų metabolizmui. Tyrimais nustatyta, kad gydymas vaistų deriniais net tris kartus padidina

pacientų, pasiekiančių tikslines MTL-C vertes, skaičių (107). Vidutinis MTL-C sumažėjimas, skiriant monoterapijas ar vaistų derinius, pateiktas 9 lentelėje (50).

Gydymas	MTL-C sumažėjimas
VI statinas	30 %
DI statinas	50 %
EZE	20 %
BA	23 %
PCSK9 mAK	60 %
DI statinas + EZE	60 %
DI statinas + BA	58 %
DI statinas+ EZE+ BA	68 %
EZE + BA	38 %
PCSK9 mAk + EZE	70 %
PCSK9 mAk + EZE + BA	75 %
DI statinas+ PCSK9 mAk	75 %
DI statinas + EZE+ PCSK9 mAk	80 %
DI statinas + EZE + BA + PCSK9 mAk	86 %

9 lentelė. Skirtingų lipidus mažinančių medikamentų ir jų derinių poveikis MTL-C koncentracijai.

MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; VI statinas – vidutinio intensyvumo statinų terapija; DI statinas – didelio intensyvumo statinų terapija; EZE – ezetimibas; BA – bempedono rūgštis (angl. *bempedoic acid*); PCSK9 mAk – PCSK9 monokloniniai antikūnai.

Pagal 2019 metų ESC/EAS dislipidemijų gydymo gaires, pirmo pasirinkimo gydymas MTL-C mažinimui yra didelio intensyvumo statinų terapija didžiausiomis toleruojamomis dozėmis. Jei tikslinių MTL-C reikšmių pasiekti nepavyksta, rekomenduojama pridėti ezetimibą. Labai didelės rizikos pacientams pirminėje prevencijoje, jei gydymas išlieka nepakankamai veiksmingas, galima svartyti PCSK9 inhibitorių monokloninių antikūnų skyrimą. Antrinėje prevencijoje labai didelės rizikos pacientams ar sergantiems šeimine hipercholesterolemija, kai gydant statinu ir ezetimibu norimas lipidų kontrolės lygis nėra pasiekiamas, rekomenduojama skirti gydymą PCSK9 inhibitoriais monokloniniais antikūnais (2). 2025 metų ESC/EAS gairių papildyme nurodoma, kad bempedono rūgštis gali būti skiriama kartu su didžiausia toleruojama statinų doze, su ezetimibu ar be jo, kai tikslinės MTL-C vertės nėra pasiekiamos. Taip pat pacientams nuo 5 metų, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija, kai taikant kitą gydymą MTL-C išlieka padidėjęs, rekomenduojama skirti evinakumabą (50). Pagal 2026 metų ACC/AHA dislipidemijų gydymo gaires, esant sunkiai hipercholesterolemijai, MTL-C > 4,9 mmol/l, kaip alternatyvą PCSK9 inhibitoriams monokloniniams antikūnams galima skirti siRNR inkliisiraną. Be to, esant homozigotinei šeiminei hipercholesterolemijai, jei skyrus evinakumabą MTL-C išlieka > 2,6 mmol/l, galima papildomai skirti lomitapidą (108).

Gydymas vaistų deriniais yra taikomas ir gydant hipertrigliceridemijas. Pagal 2019 m. ESC/EAS dislipidemijų gydymo gaires, statinai yra pirmo pasirinkimo vaistai didelės

kardiovaskulinės rizikos pacientams, kai TG koncentracija viršija 2,3 mmol/l. Jei, nepaisant gydymo statiniais, TG koncentracija išlieka 1,5–5,6 mmol/l, kartu su statinu galima svartyti EPA skyrimą. Jei MTL-C tikslinės reikšmės yra pasiektos, tačiau TG koncentracija išlieka daugiau nei 2,3 mmol/l, galima svarstyti fenofibrato ar bezafibrato derinį su statinu (2). Pagal 2025 metų ESC/EAS gairių papildymą, esant sunkiai trigliceridemijai dėl šeiminės chilomikronemijos, turėtų būti svarstomas volanesorseno skyrimas (50). 2026 metų ACC/AHA gairėse šiai būklei vietoj volanesorseno rekomenduojamas olazarseno skyrimas (108).

2 KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Aprašomas pacientas – 46 metų vyras, gyvenantis Jungtinėje Karalystėje. Pacientas buvo tirtas ir gydytas ne Lietuvoje. Pirmą kartą ryškiai padidėjusi cholesterolio koncentracija (MTL-C >19 mmol/l) jam nustatyta 35 metų amžiaus.

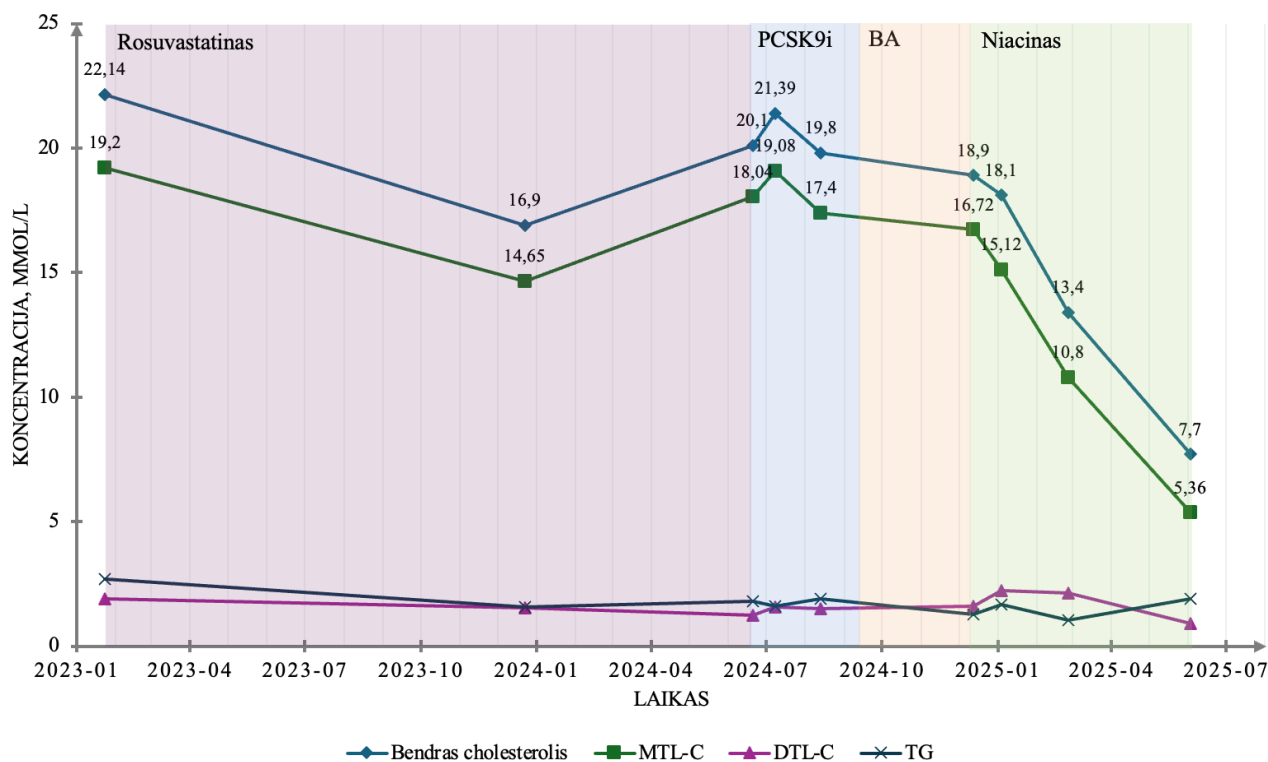
Gyvenimo anamnezėje teigiama, kad pacientas laikosi griežtos keto (mėsos) dietos, kuri, paciento nuomone, lemia gerą fizinę ir psichinę būseną. Padidinus angliavandenių suvartojimą iki 150 g per dieną, cholesterolio kiekio pokyčių nestebėta. Be to, pacientas taiko protarpinį badavimą (16 val. badavimo ir 8 val. valgymo režimą 2 kartus per savaitę). Pacientas nuolat užsiima fizine veikla, lanko jėgos treniruotes ir plaukimą. Kūno masė yra stabili – 70–72 kg (KMI 22,8 – 23,5 kg/m²). Pacientas miego sutrikimais nesiskundžia, išmiega apie 8 valandas. Nerūko, neigia alkoholio vartojimą. Neigia stiprų psichologinį stresą. Paciento šeimoje nėra nustatyta šeiminės hipercholesterolemijos ar kitų su lipidų apykaita susijusių ligų. Genetiniai tyrimai šeimos nariams nebuvo atlikti. Paciento teigimu, jo mamos ir sesers cholesterolio koncentracija yra šiek tiek padidėjusi. Atliktas paciento išsamus kardiologinis ištyrimas. Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos angiografijoje vainikinių arterijų kalcio balas lygus nuliui, vainikinių arterijų stenozių nenustatyta. Antrinių dislipidemijos priežasčių taip pat nenustatyta.

Siekiant išsiaiškinti galimą genetinę hipercholesterolemijos priežastį, pacientui buvo atliktas genetinis tyrimas naujos kartos DNR sekoskaitos metodu. Buvo ištirti 772 genai, įskaitant pagrindinius su hipercholesterolemija susijusius genus (*LDLR*, *APOB*, *APOE*, *PCSK9*, *LDLRAP1*). Patogeninių ar tikėtinais patogeninių genų variantų nenustatyta. Esant sunkiai hipercholesterolemijai, pacientas papildomai tirtas specializuotame centre Nyderlanduose. Buvo nustatyti du heterozigotinio genotipo patogeniniai variantai – *APOE p.(Leu72Pro)* ir *SLCO1B1 c.521T>C (p.Val174Ala)*.

2015 metais pacientui pirmą kartą nustatyta ryškiai padidėjusi bendro cholesterolio ir MTL-C koncentracija (bendras cholesterolis > 22 mmol/l, MTL-C > 19 mmol/l). Atsižvelgiant į nustatytą *SLCO1B1 c.521T>C (p.Val174Ala)* genetinį variantą, didinantį statinų nepageidaujamų reakcijų riziką, gydymas pradėtas nedidele rozusastatino doze – 5 mg per dieną. Vėliau dozė

palaipsniui didinta iki 20 mg per dieną. Ši didelio intensyvumo statinų terapija nesukėlė reikšmingo bendro cholesterolio ar MTL-C koncentracijos sumažėjimo: bendras cholesterolis sumažėjo iki 16,9 mmol/l, MTL-C iki 14,65 mmol/l. Taip pat vėliau buvo papildomai skirtas ezetimibas, tačiau gydymas juo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių – dažno galvos skausmo.

2024 m. birželio mėnesį pacientas pradėtas gydyti PCSK9 inhibitoriumi monokloniniu antikūnu evolokumabu (140 mg kas 2 savaites). Per 3 mėnesius skirtos 6 injekcijos, tačiau MTL-C koncentracija reikšmingai nekito, todėl gydymas buvo nutrauktas. 2024 metų spalio mėnesį buvo pradėtas gydymas bempedono rūgštimi (180 mg dozė per parą), tačiau po 3 mėnesių, nesant reikšmingo poveikio MTL-C koncentracijai, gydymas taip pat buvo nutrauktas. Nutraukus gydymą bempedono rūgštimi, pacientui skirtas niacinas 3000 mg per parą. Gydymo niacinu metu buvo stebimas dalinis, tačiau nuoseklus MTL-C koncentracijos mažėjimas. Pacientui buvo siūlyta atlikti MTL-C aferezės, tačiau pacientas gydymo atsisakė. Lipidų koncentracijos pokyčiai gydymo eigoje pateikti 1 grafike.



1 grafikas. Lipidų koncentracijų dinamika gydymo eigoje. Skirtingomis spalvomis grafike pažymėti skirtingų vaistų skyrimo laikotarpiai: rosuvastatino, PCSK9i – PCSK9 inhibitoriaus evolokumabo, BA – bempedono rūgšties (angl. *bempedoic acid*), niacino vartojimas. TG – trigliceridai; MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

2.1 Diskusija

Šiame klinikiniam atvejuje pristatomas retas, iki šiol mokslinėje literatūroje neaprašytas genetinių variantų derinys – *APOE p.(Leu72Pro)* ir *SLCO1B1 c.521T>C (p.Val174Ala)*, lemiantis sunkią hipercholesterolemiją.

APOE geno koduojamas apolipoproteinas E (ApoE) atlieka svarbų vaidmenį lipoproteinų metabolizme ir yra randamas chilomikronuose, LMTL, VTL, MTL, DTL ir Lp(a). Jis veikia kaip ligandas, užtikrinantis lipoproteinų prisijungimą prie audinių paviršiuje esančių receptorių (pvz., MTL receptorių, LMTL receptorių ir kt.), taip sudarydamas sąlygas jų patekimui į audinius ir pašalinimui iš kraujotakos. *APOE p.(Leu72Pro)* yra *missense* tipo geno variantas, sukeliantis struktūrinius baltymo pokyčius ir sutrikdantis jo sąveiką su lipoproteinų receptoriais. Dėl to sutrinka lipoproteinų patekimas į audinius, didėja jų koncentracija kraujyje (109). Klasikinės šeiminės hipercholesterolemijos atveju, hipercholesterolemiją lemia sumažėjęs MTL receptorių skaičius ar sutrikusi jų funkcija (MTL receptoriaus, PCSK9 variantai), o retai pasitaikantys *APOE* geno variantai sukelia panašų fenotipą, sutrikdydami lipoproteinų prisijungimą prie receptorių (109–111). Šis mechanizmas paaiškina, kodėl aprašytu atveju buvo neveiksmingi skirtingais mechanizmais veikiantys MTL-C koncentraciją mažinantys vaistai – statinai, PCSK9 inhibitoriai ir bempedono rūgštis. Statinai ir bempedono rūgštis slopina cholesterolio sintezę kepenyse ir taip didina MTL receptorių kiekį hepatocitų paviršiuje, o PCSK9 inhibitoriai pailgina šių receptorių veikimo laiką. Tačiau, esant sutrikusiam lipoproteinų prisijungimui prie receptorių, padidėjęs šių receptorių kiekis neužtikrina MTL-C pašalinimo iš kraujotakos.

SLCO1B1 genas koduoja kepenų pernašos baltymą OATP1B1, kuris atsakingas už statinų patekimą į hepatocitus – pagrindinę jų veikimo vietą. *SLCO1B1 c.521T>C (p.Val174Ala)* variantas lemia sumažėjusią šio pernašos baltymo funkciją, todėl sutrinka statinų patekimas į kepenis. Dėl to didėja statinų koncentracija kraujyje ir jų sisteminė ekspozicija, o kartu ir nepageidaujamų reakcijų rizika, todėl, esant šiam pakitimui, rekomenduojama vengti didelių statinų dozių (112). Taip pat sumažėja ir statinų koncentracija hepatocituose, silpnėja jų lipidus mažinantis poveikis. Moksliniai tyrimai rodo, kad šis geno variantas yra susijęs su mažesniu MTL-C ir bendro cholesterolio koncentracijos sumažėjimu gydymo metu (113).

Aprašytu atveju sunkią hipercholesterolemiją lėmė du heterozigotiniai genetiniai variantai: *APOE p.(Leu72Pro)*, dėl kurio sutrinka lipoproteinų patekimas į audinius, ir *SLCO1B1 c.521T>C (p.Val174Ala)*, kuris slopina statinų patekimą į hepatocitus. Šie genetiniai pakitimai galėjo lemti įprastinio MTL-C koncentraciją mažinančio gydymo neveiksmingumą (statinams, PCSK9 inhibitoriams, bempedono rūgščiai). Tačiau, nutraukus per MTL receptorius veikiančius vaistus ir skyrus dideles niacino dozes, buvo stebimas 68 % MTL-C sumažėjimas nuo gydymo niacinu pradžios. Niacinas slopina LMTL sekreciją kepenyse, tai lemia mažesnius VTL ir MTL dalelių

kiekius kraujo plazmoje. Niacino veiksmingumas šiam pacientui aiškinamas tuo, kad jis mažina MTL-C koncentraciją nuo MTL receptorių nepriklausomu keliu (114). Vis dėlto, nepaisant reikšmingo santykinio sumažėjimo, absoliuti MTL-C koncentracija išliko didelė ir siekė 5,36 mmol/l. Taip pat svarbu paminėti, kad didelės niacino dozės dažnai sukelia nepageidaujamas reakcijas. Ir klinikiniais tyrimais nustatyta, kad niacino vartojimas negerina kardiovaskulinių išeičių (115).

Mokslinėje literatūroje taip pat aprašomi sunkios hipercholesterolemijos atvejai, kai atsakas į įprastą lipidų kiekį mažinantį gydymą yra nepakankamas. 2025 m. aprašytame klinikiniame atvejuje aprašoma pacientė, kuriai šeiminė hipercholesterolemija buvo nustatyta 33 metų amžiaus, o 43 metų ji patyrė ūminį miokardo infarktą. Gydymas statiniais ir ezetimibu buvo neveiksmingas, o, pridėjus evolokumabą, MTL-C koncentracija vis tiek išliko didelė – nuo 11,4 mmol/l sumažėjo iki 8,4 mmol/l. Vėliau prie gydymo pridėjus lomitapidą, kuris mažina LMTL sintezę ir veikia nuo MTL receptorių nepriklausomu būdu, MTL-C koncentracija sumažėjo iki 5,2 mmol/l, tačiau vis tiek išliko didesnė už siektiną. MTL aferezių pacientė atsisakė. Pacientei genetinio tyrimo metu nustatyta abiejuose aleliuose esantys heterozigotiniai *missense* variantai MTL receptoriaus gene (116).

Kitas mokslinėje literatūroje rastas klinikinis atvejis aprašytas 2022 metais. Klinikiniame atvejuje pristatoma 48 metų moteris, kuriai nustatyti du skirtingi MTL receptoriaus koduojančio geno pakitimai. Pacientė sirgo ankstyva koronarine širdies liga, jai buvo atlikta vainikinių arterijų šuntavimo operacija. Gydant statinu ir ezetimibu, MTL-C koncentracija siekė 9,4 mmol/l. Pradėjus gydymą evolokumabu, MTL-C koncentracija sumažėjo iki 6,8 mmol/l, tačiau išliko didelė. Vėliau buvo pradėta skirti bempedono rūgštis, o evolokumabas pakeistas atitinkama aliokumabo doze, tačiau reikšmingų lipidų pokyčių nenustatyta. Pradėjus gydymą evinakumabu, MTL-C koncentracija sumažėjo iki 4,9 mmol/l. Nepaisant gydymo penkių rūšių vaistais, MTL-C išliko padidėjęs, todėl buvo pradėta taikyti MTL aferezes, po kurių MTL-C sumažėjo iki 0,7 mmol/l (117).

Tiek anksčiau aprašytas klinikinis atvejis, tiek mokslinėje literatūroje rasti atvejai parodo, kad dėl genetinių pokyčių sutrikus MTL receptorių funkcijai ar lipoproteinų jungimuisi su jais, daugelis įprastai skiriamų lipidų kiekį mažinančių vaistų tampa neveiksmingi. Dėl išliekančios didelės MTL-C koncentracijos šie pacientai patenka į labai didelės kardiovaskulinės rizikos grupę. Tokie atvejai pabrėžia, kad dabartinės gydymo galimybės neretai yra nepakankamos ir išlieka poreikis ieškoti naujų terapinių taikinių ir kurti pažangesnes gydymo strategijas.

IŠVADOS

1. Hipercholesterolemijos gydymą papildo nauji vaistai: proproteino subtilizino/keksino tipo 9 konvertazės inhibitoriai – monokloniniai antikūnai evolokumabas ir alirokumabas, trumpoji interferuojanti ribonukleorūgštis inklisiranas, kurio klinikinių baigčių tyrimo rezultatų dar laukiama, ir bempedono rūgštis. Šie vaistai papildo hipercholesterolemijos gydymo galimybes, kai tikslinės mažo tankio lipoproteinų cholesterolio reikšmės nėra pasiekiamos gydant statiniais ir ezetimibu, taip pat jie gali būti skiriami pacientams, kurie netoleruoja statinų arba atsisako juos vartoti.
2. Kuriami nauji medikamentai, skirti retoms ir įprastiniam gydymui atsparioms dislipidemijoms. Angiopoetino tipo baltymą 3 slopinantis evinakumabas ir mikrosominį trigliceridų pernešimo baltymą slopinantis lomitapidas skiriami kaip papildomas gydymas kartu su kitais mažo tankio lipoproteinų cholesterolį mažinančiais vaistais pacientams, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija. Apolipoproteiną C-III slopinantys vaistai – volanesorsenas, olezarsenas ir plozasiranas – skiriami kaip papildomas gydymas suaugusiems, sergantiems šeiminės chilomikronemijos sukelta sunkia hipertrigliceridemija. Olezarsenas ir plozasiranas šiuo metu tiriami III fazės klinikiniuose tyrimuose.
3. Šiuo metu atliekami III fazės klinikinių baigčių tyrimai su pirmaisiais specifiniais lipoproteino (a) koncentraciją mažinančiais vaistais – pelakarsenu, olpasiranu ir lepodisiranu – leidžia tikėtis, kad artimiausiais metais pacientams, kuriems nustatyta padidėjusi lipoproteino (a) koncentracija, bus prieinamas tikslinis gydymas.

REKOMENDACIJOS

1. Rekomenduojama tirti lipoproteino (a) koncentraciją, nes, remiantis populiacinių tyrimų duomenimis, padidėjusi lipoproteino (a) koncentracija nustatoma maždaug kas penktam asmeniui. Ją nustačius, galima koreguoti kitus kardiovaskulinės rizikos veiksnius, o sunkių formų atvejais – atlikti aferezės. Šiuo metu laukiama specifinio gydymo klinikinių baigčių tyrimų rezultatų.
2. Rekomenduojama nuosekliai stebėti dislipidemijų gydymo efektyvumą ir, nepasiekus gydymo tikslų skiriant monoterapiją, laiku intensyvinti gydymą skiriant vaistų derinius pagal gairėse nurodytus algoritmus, kadangi skirtingai veikiantys vaistai leidžia efektyviau mažinti aterogeninių lipoproteinų koncentracijas.
3. Gydymo statiniais metu pasireiškus su raumenimis susijusiems simptomams arba stebint nepakankamą vaisto veiksmingumą, esant galimybėms, yra tikslinga atlikti genetinį ištyrimą, vertinant genus, susijusius su šių vaistų metabolizmu. Genetinis ištyrimas taip

pat rekomenduojamas pacientams, kuriems nustatoma itin sunki, ankstyvos pradžios ar gydymui atspari dislipidemija.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024 Jan 25;19(1):11. doi:10.5334/gh.1288
2. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.
3. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2021 Oct 22;43(4):611–53. doi:10.1210/endrev/bnab037 PubMed PMID: 34676866; PubMed Central PMCID: PMC9277652.
4. Burger PM, Dorresteijn JAN, Koudstaal S, Holtrop J, Kastelein JJP, Jukema JW, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: A meta-analysis of 60 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2024 Sep 1;396. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.118540 PubMed PMID: 39126771.
5. Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: The year in cardiovascular disease – the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci AMS*. 2023 Nov 2;19(6):1602–15. doi:10.5114/aoms/174743 PubMed PMID: 38058712; PubMed Central PMCID: PMC10696981.
6. Hu X, Jia X, Wang X. Recent Advances in Medications for Reducing Lipid Levels. *Cardiol Rev*. 10.1097/CRD.0000000000001020. doi:10.1097/CRD.0000000000001020
7. Plisienė J, Čėponienė I, Stanienė G. Dislipidemijos. In: Aldujeli A, editor. *Kardiologijos pagrindai*. Kaunas: LSMU Akademinė leidyba; 2024. p. 196–207.
8. Semenkovich CF, Goldberg AC, Goldberg IJ. Disorders of Lipid Metabolism. In: *Williams Textbook of Endocrinology* [Internet]. Elsevier; 2016 [cited 2026 Jan 22]. p. 1660–700. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978032329738700037X> doi:10.1016/B978-0-323-29738-7.00037-X

9. Peter O. Kwiterovich Jr., editor. Fundamental aspects of dyslipidemia and atherosclerosis. In: Johns Hopkins Textbook of Dyslipidemia. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 1–57.
10. Formisano P, Vianello E, Dozio E, Tacchini L, Romani L, Frati L, et al. Lp(a) in the Horizon of Diagnostics and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2025 Dec 27;27(1):290. doi:10.3390/ijms27010290 PubMed PMID: 41516166; PubMed Central PMCID: PMC12785701.
11. Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol.* 2000 Dec;86(12):5–10. doi:10.1016/S0002-9149(00)01461-2
12. Rader DJ. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Loscalzo J, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21st ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022. p. 3135–49.
13. Farzam K, Zubair M, Senthilkumaran S. Lipoprotein A. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2026 Jan 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570621/> PubMed PMID: 34033383.
14. Merćep I, Vujević A, Strikić D, Radman I, Pećin I, Reiner Ž. Present and Future of Dyslipidaemia Treatment—A Review. *J Clin Med.* 2023 Sep 8;12(18):5839. doi:10.3390/jcm12185839
15. 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
16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Taddei C, Zhou B, Bixby H, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature.* 2020 Jun 4;582(7810):73–7. doi:10.1038/s41586-020-2338-1
17. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Jan 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/> PubMed PMID: 32809726.
18. García-Giustiniani D, Stein R. Genetics of Dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106:434–8. doi:<https://doi.org/10.5935/abc.20160074>
19. Douglas G, Channon KM. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine (Baltimore).* 2014 Sep;42(9):480–4. doi:10.1016/j.mpmed.2014.06.011

20. Mohamed-Yassin MS, Baharudin N, Abdul-Razak S, Ramli AS, Lai NM. Global prevalence of dyslipidaemia in adult populations: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021 Dec 3;11(12):e049662. doi:10.1136/bmjopen-2021-049662 PubMed PMID: 34862282; PubMed Central PMCID: PMC8647546.
21. Ray S. Role of statins in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J*. 2024 Mar;76:S33–7. doi:10.1016/j.ihj.2023.11.267
22. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2026 Feb 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/> PubMed PMID: 27809434.
23. Blais JE, Wei Y, Yap KKW, Alwafi H, Ma TT, Brauer R, et al. Trends in lipid-modifying agent use in 83 countries. *Atherosclerosis*. 2021 Jul;328:44–51. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.016
24. Sizar O, Khare S, Patel P, Talati R. Statin Medications. In: *StatPearls* [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2026 Feb 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/> PubMed PMID: 28613690.
25. Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA Reductase Inhibitors. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Feb 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/> PubMed PMID: 31194369.
26. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021 Aug;37(8):1129–50. doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016
27. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25). doi:10.1161/CIR.0000000000000625

28. Tokgözoğlu L, Casula M, Pirillo A, Catapano AL. Similarities and differences between European and American guidelines on the management of blood lipids to reduce cardiovascular risk. *Atheroscler Suppl.* 2020 Dec;42:e1–5. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2021.01.001
29. Aygun S, Tokgozoglu L. Comparison of Current International Guidelines for the Management of Dyslipidemia. *J Clin Med.* 2022 Dec 6;11(23):7249. doi:10.3390/jcm11237249 PubMed PMID: 36498823; PubMed Central PMCID: PMC9737468.
30. Zacharia G, Jacob A, Karichery M, Sasidharan A. Impact of statins in the liver: A bane or a boon? *Can Liver J.* 7(4):490–9. doi:10.3138/canlivj-2023-0028 PubMed PMID: 40677525; PubMed Central PMCID: PMC12269231.
31. Rallidis LS. A practical algorithm for the management of patients with statin-associated muscle symptoms. *Hellenic J Cardiol.* 2020 Mar;61(2):137–40. doi:10.1016/j.hjc.2019.09.001
32. Reith C, Preiss D, Blackwell L, Emberson J, Spata E, Davies K, et al. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 May;12(5):306–19. doi:10.1016/S2213-8587(24)00040-8
33. Shi Z, Han S. Personalized statin therapy: Targeting metabolic processes to modulate the therapeutic and adverse effects of statins. *Heliyon.* 2025 Jan;11(1):e41629. doi:10.1016/j.heliyon.2025.e41629
34. Zeng W, Deng H, Luo Y, Zhong S, Huang M, Tomlinson B. Advances in statin adverse reactions and the potential mechanisms: A systematic review. *J Adv Res.* 2025 Oct;76:781–97. doi:10.1016/j.jare.2024.12.020
35. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Nov 22;134(21). doi:10.1161/CIR.0000000000000456
36. Turongkaravee S, Jittikoon J, Lukkunaprasit T, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Thakkestian A. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of SLCO1B1 gene and statin-induced myopathy. *Pharmacogenomics J.* 2021 Jun;21(3):296–307. doi:10.1038/s41397-021-00208-w

37. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med*. 2019 Dec 20;9(1):22. doi:10.3390/jcm9010022
38. Lehtisalo M, Taskinen S, Tarkiainen EK, Neuvonen M, Viinamäki J, Paile-Hyvärinen M, et al. A comprehensive pharmacogenomic study indicates roles for *SLCO1B1* , *ABCG2* and *SLCO2B1* in rosuvastatin pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Jan;89(1):242–52. doi:10.1111/bcp.15485
39. Zheng E, Madura P, Grandos J, Broncel M, Pawlos A, Woźniak E, et al. When the same treatment has different response: The role of pharmacogenomics in statin therapy. *Biomed Pharmacother*. 2024 Jan;170:115966. doi:10.1016/j.biopha.2023.115966
40. Zhou Y, Nevosadová L, Eliasson E, Lauschke VM. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Hum Genomics*. 2023 Feb 28;17(1):15. doi:10.1186/s40246-023-00461-z
41. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1* , *ABCG2* , and *CYP2C9* genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 May;111(5):1007–21. doi:10.1002/cpt.2557
42. Wolthuis DFGJ, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between *SLCO1B1* and statins and *CYP2C9* and sulfonylureas. *Eur J Hum Genet*. 2025 Apr;33(4):413–20. doi:10.1038/s41431-024-01769-7
43. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Ciffone N, Jacobson TA, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol*. 2022 Jul;16(4):361–75. doi:10.1016/j.jacl.2022.05.068
44. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016 Jul;32(7):S35–65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003

45. Olmastroni E, Scotti S, Galimberti F, Xie S, Casula M. Ezetimibe: Integrating Established Use with New Evidence - A Comprehensive Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2025 Dec;27(1):10. doi:10.1007/s11883-024-01248-w
46. Bays HE. Cholesterol-lowering drugs: Focus on Ezetimibe: Cholesterol-lowering drugs: Focus on ezetimibe. *Eur Atheroscler J.* 2022 Apr 5;1(1):14–24. doi:10.56095/eaj.v1i1.8
47. Wang Y, Zhan S, Du H, Li J, Khan SU, Aertgeerts B, et al. Safety of ezetimibe in lipid-lowering treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ Med.* 2022 May;1(1):e000134. doi:10.1136/bmjmed-2022-000134
48. Feingold KR. Triglyceride Lowering Drugs. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2025 [cited 2026 Feb 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425699/> PubMed PMID: 28402615.
49. Canfora I, Pierno S. Hypertriglyceridemia Therapy: Past, Present and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024 Sep 8;25(17):9727. doi:10.3390/ijms25179727
50. Kronenberg F, Borén J, Ray KK. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias - Advancing evidence-based care through innovation. *Atherosclerosis.* 2025 Oct;409:120487. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120487
51. Tsui L, Chen L, Ye P, Xu S, Wu SJ, Chen SCI, et al. Adverse drug reactions of non-statin antihyperlipidaemic drugs in China from 1989 to 2019: a national database analysis. *BMJ Open.* 2023 May;13(5):e068915. doi:10.1136/bmjopen-2022-068915
52. Singh G, Correa R. Fibrate Medications. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Feb 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547756/> PubMed PMID: 31613536.
53. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Sep 17;140(12). doi:10.1161/CIR.0000000000000709
54. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):11–22. doi:10.1056/NEJMoa1812792

55. Roth EM, Davidson MH. PCSK9 Inhibitors: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety. *Rev Cardiovasc Med*. 2018 Jan 20;19(S1):31. doi:10.3909/ricm19S1S0002
56. Page, MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors – mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2016 Oct;39(5):164–7. doi:10.18773/austprescr.2016.060 PubMed PMID: 27789927; PubMed Central PMCID: PMC5079795.
57. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul;72(3):314–29. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.054
58. Merćep I, Strikić D, Slišković AM, Reiner Ž. New Therapeutic Approaches in Treatment of Dyslipidaemia—A Narrative Review. *Pharmaceuticals*. 2022 Jul 7;15(7):839. doi:10.3390/ph15070839 PubMed PMID: 35890138; PubMed Central PMCID: PMC9324773.
59. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097–107. doi:10.1056/NEJMoa1801174
60. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713–22. doi:10.1056/NEJMoa1615664
61. Zhang Y, Chen H, Hong L, Wang H, Li B, Zhang M, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol*. 2023 Oct 13;14:1260921. doi:10.3389/fphar.2023.1260921
62. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs*. 2021 Feb;81(3):389–95. doi:10.1007/s40265-021-01473-6
63. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar;77(9):1182–93. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.058
64. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, et al. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Jul;79:2–11. doi:10.1016/j.pcad.2023.03.001

65. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep*. 2022 Oct;24(10):791–801. doi:10.1007/s11883-022-01054-2
66. Ferri N, Colombo E, Corsini A. Bempedoic Acid, the First-in-Class Oral ATP Citrate Lyase Inhibitor with Hypocholesterolemic Activity: Clinical Pharmacology and Drug–Drug Interactions. *Pharmaceutics*. 2024 Oct 26;16(11):1371. doi:10.3390/pharmaceutics16111371
67. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Nov 12;322(18):1780–8. doi:10.1001/jama.2019.16585
68. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1022–32. doi:10.1056/NEJMoa1803917
69. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018 Oct 1;277:195–203. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002 PubMed PMID: 29910030.
70. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2019 Mar 29;8(7):e011662. doi:10.1161/JAHA.118.011662 PubMed PMID: 30922146; PubMed Central PMCID: PMC6509724.
71. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M, on behalf of the Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. Wierzbicki A, editor. *PLOS Med*. 2020 Jul 16;17(7):e1003121. doi:10.1371/journal.pmed.1003121
72. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023 Apr 12;388(15):1353–64. doi:10.1056/NEJMoa2215024

73. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Aug;35(4):853–64. doi:10.1007/s10557-021-07147-5
74. Dingman R, Bihorel S, Gusarova V, Mendell J, Pordy R. Evinacumab: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024 Jun;17(6):e13836. doi:10.1111/cts.13836
75. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J.* 2024 Jul 12;45(27):2422–34. doi:10.1093/eurheartj/ehae325
76. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020 Aug 20;383(8):711–20. doi:10.1056/NEJMoa2004215
77. European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations [Internet]. London: European Medicines Agency; 2006. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
78. Rayan RA, Patel P, Sharma S. Lomitapide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2026 May 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560849/> PubMed PMID: 32809684.
79. Nasser M, Mohammed HE, Haseeb ME, Darwish MK, Hanen G, Abdelaziz NA, et al. Lomitapide, a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor, in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2025 Aug 26. doi:10.1007/s10557-025-07764-4
80. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid.* 2019 Jul;Volume 14:19–30. doi:10.2147/CE.S174169
81. Calcaterra I, Lupoli R, Di Minno A, Di Minno MND. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest.* 2022 Nov;52(11):e13841. doi:10.1111/eci.13841
82. Mahmoud A, Abdelsayed K, Mohamed AA, Najah Q, Abdulkader A, Ali K, et al. Safety and efficacy of antisense oligonucleotides on triglyceride, apolipoprotein C-III, and other lipid

- parameters levels in hypertriglyceridemia; a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2025 Mar 22;24(1):109. doi:10.1186/s12944-024-02389-2
83. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, Goldberg IJ, Gallo A, Mertens A, et al. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. *N Engl J Med.* 2025 Jan 9;392(2):127–37. doi:10.1056/NEJMoa2409368
 84. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Aug 8;381(6):531–42. doi:10.1056/NEJMoa1715944
 85. Watts LM, Karwowska-Prokopczuk E, Hurh E, Alexander VJ, Balogh K, O’Dea L, et al. Treatment with Volanesorsen, a 2’-O-Methoxyethyl-Modified Antisense Oligonucleotide Targeting APOC3 mRNA, Does Not Affect the QTc Interval in Healthy Volunteers. *Nucleic Acid Ther.* 2020 Aug 1;30(4):198–206. doi:10.1089/nat.2019.0837 PubMed PMID: 32589506; PubMed Central PMCID: PMC7415887.
 86. Chebli J, Larouche M, Gaudet D. APOC3 siRNA and ASO therapy for dyslipidemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024 Apr;31(2):70–7. doi:10.1097/MED.0000000000000857
 87. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2024 May 16;390(19):1781–92. doi:10.1056/NEJMoa2400201
 88. U.S. Food and Drug Administration. Redemplo (plozasiran) injection, for subcutaneous use: Prescribing Information [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2025 [cited 2026 Mar 7]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219947s000lbl.pdf
 89. Lazarte J, Hegele RA. Volanesorsen for treatment of familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021 Aug 3;19(8):685–93. doi:10.1080/14779072.2021.1955348
 90. Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen to Prevent Acute Pancreatitis in Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2024 Jan 31;390(5):476–7. doi:10.1056/NEJMc2306575
 91. Prohaska TA, Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, Tami J, Xia S, Witztum JL, et al. *APOC3* inhibition with volanesorsen reduces hepatic steatosis in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2023 May 1;17(3):406–11. doi:10.1016/j.jacl.2023.04.007

92. Syed YY. Olezarsen: First Approval. *Drugs*. 2025 Apr 1;85(4):571–6. doi:10.1007/s40265-025-02166-0
93. Syed YY. Plozasiran: First Approval. *Drugs*. 2026 Mar 6. doi:10.1007/s40265-026-02293-2
94. Paik J, Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs*. 2019. doi:10.1007/s40265-019-01168-z
95. Anchouche K, Thanassoulis G. Lp(a): A Rapidly Evolving Therapeutic Landscape. *Curr Atheroscler Rep*. 2025 Dec;27(1):7. doi:10.1007/s11883-024-01252-0
96. Razi B, Eslami M, Aslani S, Alizadeh S, Hatami A, Almahmeed W, et al. The impact of lipid apheresis on changes of lipoprotein(a): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2026 Feb 24;zwag089. doi:10.1093/eurjpc/zwag089
97. Jean-Gilles M, Gencer B. Therapeutic advances in the Lp(a) battle: what do we know and what are the most awaited novelties in the field? *Curr Opin Lipidol*. 2025 Jun;36(3):130–7. doi:10.1097/MOL.0000000000000981
98. Tselepis AD. Treatment of Lp(a): Is It the Future or Are We Ready Today? *Curr Atheroscler Rep*. 2023 Oct;25(10):679–89. doi:10.1007/s11883-023-01141-y
99. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2024 Mar;26(3):75–82. doi:10.1007/s11883-024-01187-6
100. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopeczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):244–55. doi:10.1056/NEJMoa1905239
101. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, López JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022 Nov 16;387(20):1855–64. doi:10.1056/NEJMoa2211023
102. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Dec 5;330(21):2075–83. doi:10.1001/jama.2023.21835
103. Zhang G, Guo J, Jin H, Wei X, Zhu X, Jia W, et al. Association between extremely high-density lipoprotein cholesterol and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and

- meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jun 27;10:1201107. doi:10.3389/fcvm.2023.1201107
104. Al Zein M, Khazzeka A, El Khoury A, Al Zein J, Zoghaib D, Eid AH. Revisiting high-density lipoprotein cholesterol in cardiovascular disease: Is too much of a good thing always a good thing? *Prog Cardiovasc Dis.* 2024 Nov;87:50–9. doi:10.1016/j.pcad.2024.10.009
 105. Riaz H, Khan SU, Rahman H, Shah NP, Kaluski E, Lincoff AM, et al. Effects of high-density lipoprotein targeting treatments on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Mar 1;26(5):533–43. doi:10.1177/2047487318816495 PubMed PMID: 30861690.
 106. Madaudo C, Bono G, Ortello A, Astuti G, Mingoia G, Galassi AR, et al. Dysfunctional High-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *J Pers Med.* 2024 Sep 19;14(9):996. doi:10.3390/jpm14090996
 107. Parhofer KG, Aguiar C, Banach M, Drexel H, Gouni-Berthold I, Pérez De Isla L, et al. Expert opinion on the integration of combination therapy into the treatment algorithm for the management of dyslipidaemia: the integration of ezetimibe and bempedoic acid may enhance goal attainment. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* 2025 Jul 7;11(4):367–79. doi:10.1093/ehjcvp/pvaf007
 108. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia. *JACC.* 2026 Mar;S0735109725102544. doi:10.1016/j.jacc.2025.11.016
 109. Khalil YA, Rabès JP, Boileau C, Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2021 Jul 1;328:11–22. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007 PubMed PMID: 34058468.
 110. Heidemann BE, Koopal C, Baass A, Defesche JC, Zuurbier L, Mulder MT, et al. Establishing the relationship between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the APOE gene. *Clin Genet.* 2022 Oct;102(4):253–61. doi:10.1111/cge.14185 PubMed PMID: 35781703; PubMed Central PMCID: PMC9543580.
 111. Rashidi OM, H.Nazar FA, Alama MN, Awan ZA. Interpreting the Mechanism of APOE (p.Leu167del) Mutation in the Incidence of Familial Hypercholesterolemia; An In-silico

- Approach. Open Cardiovasc Med J. 2017 Sep 14;11:84–93. doi:10.2174/1874192401711010084 PubMed PMID: 29204218; PubMed Central PMCID: PMC5688386.
- 112.Ramsey LB, Gong L, Lee S been, Wagner JB, Zhou X, Sangkuhl K, et al. PharmVar GeneFocus: SLCO1B1. Clin Pharmacol Ther. 2023 Apr;113(4):782–93. doi:10.1002/cpt.2705 PubMed PMID: 35797228; PubMed Central PMCID: PMC10900141.
 - 113.Romaine SPR, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. Pharmacogenomics J. 2010 Feb;10(1):1–11. doi:10.1038/tpj.2009.54
 - 114.Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of Action of Niacin. Am J Cardiol. 2008 Apr;101(8):S20–6. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.029
 - 115.Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, et al. Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. Am J Med. 2017 Feb 1;130(2):173–87. doi:10.1016/j.amjmed.2016.07.038 PubMed PMID: 27793642.
 - 116.Fornengo P, Mattivi S, Rinaudo E, Lepore F, Iemmolo I, Bracciamà V, et al. Resistance to conventional drug therapy and good response to lomitapide allowed the identification of a novel bi-allelic semi-dominant monogenic HoFH: a case report. Curr Med Res Opin. 2025 Feb 1;41(2):209–17. doi:10.1080/03007995.2025.2465615 PubMed PMID: 39931866.
 - 117.Weintraub SF, Schillow JA, Azari BM, Hirsh BJ. Implementation of Novel Lipid Therapies in a Refractory Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patient With Atherosclerotic Disease. JACC Case Rep. 2022 Oct 19;4(20):1327–30. doi:10.1016/j.jaccas.2022.06.021 PubMed PMID: 36299643; PubMed Central PMCID: PMC9588451.

Paciento sutikimas dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais

Įvadas

VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, registruotos adresu Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, yra asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikianti įstaiga (toliau tekste vadinamos „VUL SK“ arba „mes“), kurioje gydymo, mokymo ir mokslo tiriamasis darbas vyksta tuo pačiu metu. VUL SK yra nuolat vykdomi moksliniai projektai, biomedicininiai ir klinikiniai vaistų bei medicinos prietaisų tyrimai, taip pat mokslininkų grupių, doktorantų ir studentų mokslo tiriamieji darbai. Mokymo procese bei medicinos mokslo pažangai labai svarbūs duomenys apie asmens sveikatą, be šių duomenų nebūtų įrodymais pagrįstų gydymo metodų tobulinimo bei įdiegimo klinikinėje praktikoje, naujų vaistų atsiradimo. VUL SK rūpestingai prižiūri, kad mūsų pacientų asmens duomenys būtų tvarkomi pagal galiojančius įstatymus. Mes renkame ir tvarkome tik tą informaciją, kurios mums reikia žemiau nurodytiems tikslams pasiekti.

Šioje formoje pateikiama Jums skirta informacija dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą. Jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, visus iškilusius klausimus būtinai užduokite gydytojui, pateikusiam šią formą. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

Kokius asmens duomenis apie Jus renkame ir kodėl

Pagrindinis mokslinių tyrimų tikslas – gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje padėtų kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai. Siekiant medicinos mokslo pažangos bei užtikrinant medicinos specialistų mokymo procesą, VUL SK yra reikalingi sveikatos duomenys. Prašome Jūsų sutikimo leisti naudoti **nuasmenintus** Jūsų sveikatos duomenis, kurie būtų surinkti iš VUL SK esančių dokumentų. Jūsų sveikatos duomenis, priklausomai nuo Jūsų sutikimo, kurį bet kada galėsite atšaukti, mes tvarkysime toliau nurodytais tikslais: medicinos studentų mokymo procese, rengiant studentų mokslinius baigiamuosius darbus, publikuojant klinikinio atvejo aprašymą periodiniuose moksliniuose medicinos leidiniuose. Nuasmeninti duomenys reiškia, kad surinkti duomenys apie Jūsų sveikatą ar medicininiai vaizdai bus naudojami tokia apimtimi, kad pagal juos nebus galima nustatyti Jūsų tapatybės, tai yra, **nebus** naudojami Jūsų vardas, pavardė, tiksli gimimo data, adresas ar kita kontaktinė informacija.

Pasirašydamas patvirtinu, kad informacija apie sutikimą buvo paaiškinta man suprantamais terminais. Patvirtinu, kad sutikimą dėl sveikatos duomenų naudojimo duodu laisva valia.

☒ **Sutinku** / ☐ **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai).

☒ **Sutinku** / ☐ **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami mokymo procese mokymo tikslais, rengiant studentų baigiamuosius darbus.

☒ **Sutinku** / ☐ **Nesutinku**, kad būtų naudojami nuasmeninti instrumentinių tyrimų vaizdai medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai), rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Jūsų asmens duomenų saugojimas ir laikymas

VUL SK taikys tinkamas technines ir organizacines priemones, kad apsaugotų Jūsų asmens duomenis pagal taikomus duomenų apsaugos įstatymus.

Jūsų teisės

Jūs galite duoti sutikimą nuasmeninti ir tvarkyti Jūsų sveikatos duomenis arba jo neduoti. Pažymime, kad savo sutikimą Jūs galite bet kada atšaukti – vadovaujantis galiojančių įstatymų sąlygomis ir

reikalavimais, Jūs galite prieštarauti, kad mes tvarkytume Jūsų sveikatos duomenis ir pareikalauti, kad VUL SK nedelsiant ištrintų Jūsų duomenis ir / ar apribotų tokių duomenų tvarkymą. Jūs taip pat galite susisiekti su VUL SK ir paprašyti pateikti mūsų tvarkomus duomenis apie Jus bei paprašyti, kad mes ištaisytume netikslius duomenis ir / ar papildytume neišsamius duomenis.

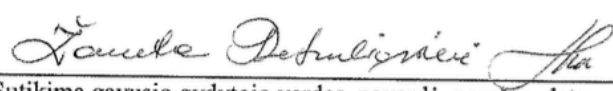
Norėdami pasinaudoti savo teisėmis, susisiekite su VUL SK duomenų apsaugos pareigūnu pateikdami užklausą el. paštu duomeniu.sauga@santa.lt, telefonu 869771503 arba pašto adresu VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Santariškių g. 2, 08661 Vilnius. VUL SK turėtų atsakyti į prašymą dėl Jūsų duomenų per 30 dienų.

Jūsų teisių įgyvendinimo tvarką visada galite rasti tinklalapyje www.santa.lt. Jei nerimaujate dėl Jūsų duomenų tvarkymo būdo, galite kreiptis į savo gydytoją arba Valstybinę duomenų apsaugos inspekciją.

PACIENTAS

Vardas ir pavardė, gimimo metai Jonas Molis 15/06/1979

Paciento parašas, data  21/04/2026

 2026/04/21
Sutikimą gavusio gydytojo vardas, pavardė, parašas, data