

Ģimenes hiperholesterinēmija

Gustavs Latkovskis,

Dr.med., LU profesors, kardiologs, LU MF Internās medicānas katedra, LU Kardioloģijas un reģeneratīvās medicānas institūta vadotais pētnieks, P. Stradiņa KUS

Īsumā

Ierasts runāt par paaugstinātu holesterīnu kā nelabvēlīga dzīvesveida sekām, tomēr daļai pacientu holesterīna līmenis saglabājas ļoti augsts, lai gan ir perfekts dzīvesveids, un tas norāda uz iespējamu ģenētiski determinētu un pārmantojamu slimību – ģimenes hiperholesterinēmiju. Tā ir 5–10 reizes biežāka nekā tādas ģenētiski pārmantotas slimības kā dominantā otoskleroze, pieaugušo policistisko nieru slimība, neirofibromatoze vai cistiskā fibroze. [1, 2] Tomēr ģimenes hiperholesterinēmija ir biežākā ģenētiskā slimība, kas izraisa agrīnu pieaugušu cilvēku nāvi, tā netiek atpazīta, un profesionāļu un sabiedrības zināšanas par slimību ir ļoti vājas, tāpēc netiek veikta agrīna diagnostika un prevencija. Arī objektīvu iemeslu dēļ ģimenes hiperholesterinēmijas diagnostika ir sarežģītāka, nekā sākmā varētu likties. Raksta mērķis ir īsumā izklāstīt slimības biomolekulāros mehānismus, klīniskās pazīmes, diagnostikas principus, skrīninga metodes un ārstēšanas principus.

Tomēr sākmā jāatbild uz būtisku jautājumu – kāpēc ir tik svarīgi atšķirt ģimenes hiperholesterinēmiju no citiem augsta holesterīna iemesliem? Lūk, argumenti [2–4]:

- ja slimība apstiprinās, tad kardiovaskulārais (KV) risks ir automātiski vismaz augsts un riska kalkulācija pēc SCORE nav indicēta;
- mērķa zema blīvuma lipoproteīnu holesterīnu (ZBLH) nav iespējams sasniegt ar dzīvesveida izmaiņām vien;
- pieaugušam pacientam ar ģimenes hiperholesterinēmiju nekavējoties jāsāk ilgtermiņa profilakse ar statīniem (bieži kombinācijā ar citiem medikamentiem) jau no 18–21 gada vecuma;
- mērķa ZBL holesterīns ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem ir:
 - < 1,8 mmol/L pieaugušajiem, ja ir papildu riska pazīmes (diagnosticēta KV slimība vai cukura diabēts, vai slimība diagnosticēta pēc 40 gada vecuma);
 - < 2,5 mmol/L primārajā profilaksē pieaugušiem;
 - < 3,5 mmol/L bērniem (par medikamentozās terapijas indikācijām jāņem vērā pediatru un pilnīgi individuāli);
- tā kā slimība ir autosomāli dominantā pārmantota, ļoti svarīgi ir sākt proaktīvu ģimenes hiperholesterinēmijas kaskādes skrīningu ģimenes locekļiem, jo pastāv 50% varbūtība, ka ģimenes hiperholesterinēmija ir arī pirmās pakāpes asinsradniekiem, un tas ir izmaksu ziņā efektī-

vākais jaunu slimības gadījumu diagnostikas veids.

Lai gan slimība ir ģenētiski pārmantota, tās diagnostika nav vienkārša – tiek izmantotas speciālas skalas, kas balstās pārsvarā uz klīniski fenotipiskajām pazīmēm, un ģenētiskie testi ir noderīgi palīgdiagnostikas, kas praksē gan nav plaši pieejami. Diagnoze vairāk balstās uz fenotipiskajām izpausmēm, un diagnozes izvērtēšanai nepieciešams pieredzējis speciālists.

Etioloģija, molekulārā bioloģija un patoģenēze

Tiek uzskatīts, ka pirmo reizi ģimenes hiperholesterinēmiju aprakstījis norvēģu zinātnieks Karls Millers (*Carl Müller*), kas 1938. gadā ziņoja par iedzimtu *vielmaiņas kļūdu*, kas noved pie augsta holesterīna līmeņa asinīs un miokarda infarkta jauniem cilvēkiem. [5] Viņš arī atzina, ka raksturīga šo pacientu pazīme ir ksantomas, un jau toreiz izteica pieņēmumu, ka ģimenes hiperholesterinēmija ir autosomāli dominantā pārmantota. [5] Interesanti, ka ksantomas kā slimība pirmo reizi tika aprakstīta jau 1873. gadā. [6] Nepilnus 30 gadus vēlāk pēc Millera publikācijas 1964. gadā A. Kahadurjans (*A.K. Khachadurian*) no Amerikas Universitātes Beirūtā aprakstīja, ka ģimenes hiperholesterinēmija eksistē divās formās: heterozigota ģimenes hiperholesterinēmija (HeGH) un īpaši smaga, bet ievērojami retāka forma – homozigota ģimenes

Lekcija par šo tēmu nolasīta

LAB starpdisciplinārajā konferencē *Vesela sirds* 2015. gada 26. septembrī un 28. novembrī.

hiperholesterinēmija (HoGH). [7] Būtisks pāvērsiens slimības izpratnē notika septiņdesmitajos gados, pateicoties divu ASV zinātnieku Jozefa Goldšteina (*Jospeh L. Goldstein*) un Maikla Brauna (*Michael S. Brown*) atklājumam, ka zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) jeb angl. LDL – *low-density lipoprotein*) daļiņu atpakaļuzņemšana hepatocītos notiek caur **ZBL receptoriem** (ZBLR) jeb angl. LDLR) un ģimenes hiperholesterinēmijas gadījumā pastāv šo receptoru deficīts vai funkcionāls defekts, kā rezultātā notiek ZBLH akumulēšanās asinīs. [8] Par šo darbu abi zinātnieki saņēma Nobela prēmiju medicīnā 1985. gadā. Kopš tā laika ir aprakstītas vairāk nekā 1200 LDLR mutācijas, un tās visas var nosacīt iedalīt divās lielās grupās: LDLR deficīta mutācijas (nulles alēles, kas nerada LDLR proteīnu) un LDLR defekta mutācijas (ģēna varianti, kas ietekmē LDLR funkciju). [2, 9, 10] Bez LDLR pašlaik ir zināmi vēl trīs citi kandidātgēni, kuru mutācijas var būt iemesls ģimenes hiperholesterinēmijas fenotipam: apolipoproteīns B100 (ApoB-100), proproteīna konvertāzes subtilizīna/keksīna 9 tips (PCSK9) un ZBLR adaptorproteīns-1 (ZBLRAP1 jeb LDLRAP1). [2, 9]

ApoB-100 ir vienīgais ZBL daļiņās esošais apolipoproteīns, un tā pamatfunkcija ir saistīties pie LDLR, lai nodrošinātu ZBL daļiņu atpakaļuzņemšanu aknās. Ģenētiski determinētas ApoB-100 strukturālas izmaiņas vājina afinitāti pret LDLR, kas kavē ZBL klīrensu un paaugstina ZBLH līmeni plazmā. Šo slimību nereti izdala kā atsevišķu slimību un dēvē par ģimenes defektīvu ApoB (angl. FDB – *Familial defective ApoB*). Lai gan ģimenes defektīvo ApoB var izraisīt dažādas mutācijas, pārsvarā prevalē raksturīgā Arg3500Gn mutācija. [2, 11]

Stāsts par **PCSK9** proteīnu ir ilustratīvs mūsdienu translācijas medicānas triumfa piemērs: no līdz tam nezināma proteīna retu mutāciju atklāšanas brīža nepilnu 10 gadu laikā ir attīstīta efektīva ģimenes hiperholesterinēmijas ārstēšanas alternatīva. Pirmais ziņojums par PCSK9 proteīna funkciju paaugstinošām (*gain-of-function*) mutācijām

kā trešo iespējamo ģimenes hiperholesterinēmijas iemeslu tika publicēts tikai 2003. gadā. [12] Proteīnam ir svarīga loma holesterīna vielmaiņas regulācijā, jo tas saistās ar LDLR un kavē receptora atjaunošanos caur otrreizējo pārstrādi, tādējādi veicinot tā intracelulārā degradāciju endosomālās/lizosomālās, līdz ar to samazinot LDLR skaitu uz hepatocīta virsmas. [13, 14] Jo augstāka ir PCSK9 aktivitāte pret LDLR, jo mazāk receptoru atjaunojas un attiecīgi – mazāk ZBLH daļiņu tiek piesaistītas no plazmas, un augstāks kļūst ZBLH. Ģenētiski determinētā PCSK9 funkcija apgriezti korelē ar kopējā holesterīna (KH) un ZBLH līmeņiem un ar KSS risku – pozitīvi. [14] Uz šo novērojumu pamata ir izstrādātas monoklonālās antivielas, kas efektīvi pazemina KH un ZBLH līmeni.

Ļoti retos gadījumos ģimenes hiperholesterinēmijas fenotips ir iespējams LDLR adaptorproteīna-1 mutāciju homozigotiem, ko nereti dēvē arī par autosomāli recesīvo hiperholesterinēmiju (ARH) pretstāt situācijām, kad kauzālā mutācija atrodas *LDLR*, *ApoB-100* vai *PCSK9* gēnā, kuru gadījumā reizēm tiek lietots kopīgs apzīmējums *autosomāli dominantā hiperholesterinēmija* (ADH). [15]

Lai gan kauzālo mutāciju spektrs ļoti atšķiras starp reģioniem, kopumā no visām heterozigotās ģimenes hiperholesterinēmijas zināmajām mutācijām sadalījums ir apmēram šāds: > 90% LDLR, ap 5% *ApoB-100* un ap 1% *PCSK9* mutāciju. [16] Tomēr ģimenes hiperholesterinēmijas biomolekulāro mehānismu izpēti joprojām ir perspektīva, jo līdz pat 70% pacientu ar aizdomām par ģimenes hiperholesterinēmiju neizdodas atrast nekādus ģenētiskos iemeslus. [17] Ja neselektīvi analizē pacientus, kam ZBLH pārsniedz 4,9 mmol/L, tikai 1,7% gadījumu ir atrodama ģimenes hiperholesterinēmijas raksturīga mutācija. [18] Arī Latvijas pieredze liecina, ka starp pacientiem ar aizdomām par ģimenes hiperholesterinēmiju (bet ne augstu ģimenes hiperholesterinēmijas varbūtību) starptautiski zināmo kauzālo mutāciju prevalence ir zema, lai gan jāuzsver, ka ļoti svarīgi ir pacientu atlases kritēriji, kas būtiski ietekmē pirmstesta varbūtību. [19]

Klīniskā aina

Lai gan klasiskās ģimenes hiperholesterinēmijas triādes (augsts holesterīna līmenis, cīpslu ksantomas un agrīna KSS) pozitīvu prognostiskā vērtība ir tuvu 100%, slimības diagnosticēšana ar šo triādi vien ir

tālu no praktiski lietderīgas. Iemesli tam ir vairāki, piemēram, vairākumam pacientu ksantomas nekad neattīstās, bet gaidīt, ka mēr pacientam attīstīsies agrīna koronāra manifestācija, kas nereti ir pēkšņa nāve, būtu taktika ar apšaubāmu ētisko pusi. Tādēļ diagnostiskā ļoti liels uzsvars liekams ne tikai uz personisko, bet arī ģimenes anamnēzi. Būtiska nianse ir ZBLH līmeņa interpretācija atbilstoši vecuma un dzimuma grupas references procentilem.

Holesterīns un citi lipīdi

Heterozigotās ģimenes hiperholesterinēmijas gadījumā pieaugušiem ZBLH līmenis parasti ir 5–13 mmol/L. Attiecīgi KH līmenis parasti pārsniedz 8 mmol/L, bet aizdomas var izteikt jau tad, ja KH > 7 mmol/L. Ja ZBLH pārsniedz 13 mmol/L, var izteikt aizdomas par homozigoto ģimenes hiperholesterinēmiju, ko gan var apstiprināt tikai ar ģenētiskiem testiem. [2] Jāpiebilst gan, ka, piemēram, Nīderlandē tikai 50% pacientu ar HoGH ZBLH pārsniedza 13 mmol/L, īpaši, ja mutācijas pamatā nav LDLR neesamība. [20]

Tāpat arī HeGH pacientiem ir pilnīgi iespējami ZBLH < 5 mmol/L, piemēram, jaunie cilvēkiem ar veselīgu dzīvesveidu. Būtiski ir ņemt vērā, ka jaunie cilvēkiem un bērniem ZBLH līmeni normā ir zemāki. Piemēram, 20–24 gadus veciem vīriešiem un sievietēm ZBLH 95. procentile ir attiecīgi 3,82 mmol/L un 4,13 mmol/L. Savukārt 10–14 gadus veciem zēniem un meitenēm: attiecīgi 3,43 mmol/L un 3,54 mmol/L. [21] Ja tam netiek pievērsta uzmanība, ģimenes hiperholesterinēmijas diagnoze bērniem un jauniešiem var paslīdēt garām nepamanīta.

Ģimenes hiperholesterinēmijai nav raksturīga triglicerīdu (TG) paaugstināšanās, un nereti literatūras avotos (arī pie Nīderlandes kritērijiem) TG > 2,3 mmol/L tiek minēts kā arguments pret ģimenes hiperholesterinēmijas diagnozi. Tomēr pacientiem ar ļoti augstu KH un ZBLH un paaugstinātiem TG jāievēro sabalansēta diagnostiskā pieeja. Aptaukošanās, metaboliskā sindroma un/vai slikti kompensēta cukura diabēta gadījumā iespējama viegla vai mērena hipertrigliceridēmija arī pacientiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju, un tāpēc to nevar uzskatīt par kontrapazīmi. [2, 9, 22] Tomēr, ja augsts KH līmenis kombinējas ar izteiktu hipertrigliceridēmiju (> 4,5–5 mmol/L), īpaši, ja ir normāls ķermeņa svars un nav slikti kompensēta cukura diabēta, vairāk jādomā

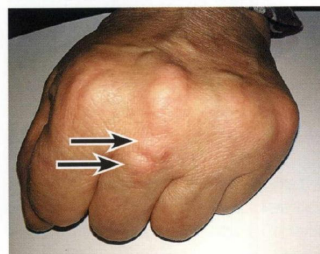
par cita veida primārām hiperlipidēmijām (IIb, III, IV vai retāk – V tipa hiperlipoproteinēmija – pēc Fredriksona klasifikācijas). [23] Zems ABLH nav raksturīga ģimenes hiperholesterinēmijas pazīme, tomēr ir iespējams un norāda uz papildu paaugstinātu KV risku. [22]

Cīpslu ksantomas un arcus cornealis

Cīpslu ksantomas tiek uzskatītas par patognomu ģimenes hiperholesterinēmijas pazīmi jebkurā vecumā. [2] Tie ir blīvi mezgliņi, kas parasti atrodas uz cīpslām ar raksturīgu lokalizāciju vienā no ekstensoru grupām: plaukstas ekstensori (skat. 1. attēlu), *m. triceps brachii* distālā cīpsla virs elkoņa, Ahilleja cīpsla vai subpatelāri. Jaunībā ksantomu konsistence var būt mīkstāka, tomēr vairākumam pacientu pēc 40 gadiem tās ir cietas struktūras. No pieredzes var teikt, ka ļoti svarīgi ir cīpslu ksantomas mērķtiecīgi meklēt visās minētajās lokalizācijās bilaterāli, turklāt liela nozīme ir tieši palpācijai, pacientam lūdzot veikt nelielas amplitūdas kustības attiecīgajās locītavās. Šābu gadījumos var izmantot ultrasonoskopiju, bet rutinā tā netiek ieteikta.

Cīpslu ksantomas nav bīdāmas, toties specifiska heterozigotās ģimenes hiperholesterinēmijas pazīme, kas mērķtiecīgi jāmeklē cetrās ekstensoru grupās, izmantojot arī palpāciju

1. attēls



Autora foto

Bērniem ar reto homozigoto ģimenes hiperholesterinēmijas formu patognomas ir **ādas ksantomas**, kas parasti ir lokalizētas uz plaukstu dorsālajām virsmām vai virs elkoņiem (skat. 2. attēlu). Tās parasti liecina par agresīvu HoGH gaitu, tāpat kā aortas stenozes attīstīšanās (raksturīga bērniem). [9]

Arcus cornealis jeb arcus senilis (skat. 3. attēlu) ir mazāk specifiska pazīme un tiek uzskatīta par norādi uz ģimenes hiperholesterinēmiju tikai vecumā līdz 45 gadiem. Arī

2. attēls

Ādas ksantomas ir raksturīgas bērniem ar homozigoto ģimenes hiperholesterinēmiju, kad ZBLH līmenis pārsniedz 13 mmol/L [9]



3. attēls

Arcus cornealis norāda uz ģimenes hiperholesterinēmiju, ja tiek konstatēts līdz 45 gadu vecumam



Autora foto

ši pazīme mērķtiecīgi jāinspicē, jo agrīnās stadijās loka iezīmes parādās tikai radzenes augšējā un apakšējā polā, un pilnībā cirkulārs loks var izveidoties tikai pēc gadiem.

Jāuzsver, ka ap acīm nereti novērotās ksantelazmas nav ģimenes hiperholesterinēmijas specifiska pazīme, lai gan ir nācies novērot smagas ksantelazmas relatīvi jauniem sievietēm ar drošu ģimenes hiperholesterinēmijas diagnozi.

Koronārā sirds slimība

Kā pirmā aterosklerozes manifestācija ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem ir raksturīga tieši koronārā sirds slimība, nevis citas lokalizācijas arteriālē baseinā, tomēr paaugstināts ir arī insultu risks. [24] Pirmsstatīnu ērā ģimenes hiperholesterinēmijas

pacientiem mediānais vecums, kad attīstās pirmais miokarda infarkts, bija apmēram 50 gadi vīriešiem un 60 gadi sievietēm. [9] Tomēr vidējais vecums, kad attīstās jebkādas pirmās kardiovaskulārās izpausmes, ir vēl agrāk – vecumā no 40 gadiem vīriešiem un no 50 gadiem sievietēm. [25] Lai gan pirmajā brīdī šāda statistika varētu šķist ne visai ekstraordināra, tomēr KV risks ir izteikti augsts – 20–29 gadu vecuma grupā kardiovaskulārās mirstības risks sievietēm ar ģimenes hiperholesterinēmiju ir palielināts 125 reizes un vīriešiem 48 reizes! [26] Apmēram 5% ģimenes hiperholesterinēmijas pacientu miokarda infarkts (MI) attīstās līdz 40 gadu vecumam, un miokarda infarkta relatīvais risks šajā vecuma grupā ir ap 24,0. [24]

Tāpēc koronārā sirds slimība vai pēkšņa kardiālā nāve pirmās pakāpes asinsradiniekos vīriešiem < 55 gadiem un sievietēm < 65 gadiem tiek pieskaitīta pie ģimenes hiperholesterinēmijas diagnostiskajiem kritērijiem (skat. turpmāk). [2] Otrās pakāpes asinsradiniekos attiecīgie vecumi, ko var uzskatīt par pozitīvu ģimenes anamnēzi, ir < 50 gadiem vīriešiem un < 55 gadiem sievietēm. [2] Tomēr diagnostiskajās skalās informācija tiek ņemta vērā tikai par pirmās pakāpes radinieku kardiovaskulāro anamnēzi.

Nereti tiek izteikta skepse, vai ir tik svarīgi precizēt, ka paaugstinātā holesterīna līmeņa iemesls tiešām ir ģimenes hiperholesterinēmijas, nevis citu iemeslu (poligēnas hiperholesterinēmijas, dzīvesveida u.c.) dēļ, jo varētu pieļaut, ka risku nosaka tikai paaugstinātais KH un ZBLH līmenis, nevis tā patoģenēzes mehānismi. Šo viedokli atspēko vairākas publikācijas, kurās apstiprinās, ka ģimenes hiperholesterinēmija ir saistīta ar ievērojami augstāku kardiovaskulāro risku, visticamāk, tāpēc, ka holesterīna ekspozīcija jeb *slogs* uzkrājas visas dzīves laikā, sākot jau no bērnības. [18, 27] Vienā no pētījumiem pacientiem ar ZBLH > 4,9 mmol/L un atrastu ģimenes hiperholesterinēmijas mutāciju KSS varbūtība bija 22 reizes augstāka, salīdzinot ar personām ar ZBLH < 3,4 mmol/L. [18] Turpretim pacientiem ar ZBLH > 4,9 mmol/L, kam neatrada ģimenes hiperholesterinēmijas mutācijas, KSS risks bija tikai 6 reizes paaugstināts. [18] Dānijā pacientiem ar drošu/ticamu ģimenes hiperholesterinēmiju, kas neļetoja holesterīnu pazeminošo terapiju, KSS risks bija 13 reizu lielāks un 10 reizu lielāks, pat lietojot šādu terapiju, nekā citiem pacientiem. [28]

Diagnostika pārbaudāmajām personām un radiniekiem

Heterozigotā ģimenes hiperholesterinēmija

Pasaulē tiek izmantotas trīs specializētas skales, ar kuru palīdzību var aprēķināt ģimenes hiperholesterinēmijas varbūtību [2, 29]:

- Pasaules Veselības organizācijas (PVO)/MedPed skala (organizācijas nosaukums ir abreviātūra no *Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths* jeb “diagnostiķē agrīni, lai novērstu agrīnas nāves”), kas vēsturiski ir izmantota visplašāk;
- Saimona Brūma (*Simon Broome*) reģistra skala, kas pārsvarā tiek izmantota Apvienotajā Karalistē, vai
- Nīderlandes Lipīdu klīniku tīkla (*Dutch Lipid Clinic Network*) skala.

PVO/MedPed un Nīderlandes skales lielos vilcienos atšķiras tikai ar to, ka pēdējā tiek iekļautas arī gēnu mutācijas. Eiropas Aterosklerozes biedrība iesaka lietot Nīderlandes kritērijus, un tie tiek izmantoti arī Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistrā, kas darbojas kopš 2015. gada sākuma. [2] Kā redzams no 1. tabulas, slimības varbūtība tiek vērtēta pēc piecām pazīmju grupām: ģimenes anamnēze, klīniskā anamnēze, fizikālā izmeklēšana, ZBLH līmenis un DNS analīze (ja atrastas zināmas kausālās mutācijas). Jāuzsver, ka vienā sadaļā punkti nesummējas un tiek rēķināts tikai maksimālais iegūtais punktu skaits. Piemēram, ja pacienta pirmās pakāpes radiniekiem ir diagnosticētas cipslu ksantomas (2 punkti) un anamnēzē ir bijis agrīns miokarda infarkts (1 punkts), tad no šīs kategorijas punktiem tiek rēķināti tikai 2 punkti. Saskaitot punktus, tiek iegūta slimības varbūtība: droša (≥ 9 punkti), ticama (6–8 punkti), iespējama (3–5 punkti) un nav ģimenes hiperholesterinēmijas (0–2 punkti). Starptautiskos ziņojumos un klīniskajā praksē par klīniski diagnosticētu ģimenes hiperholesterinēmiju parasti uzskata gadījumus, kad atbilstoši Nīderlandes kritērijiem slimības varbūtība ir droša vai ticama. [2]

Īpaši jāuzsver, ka Nīderlandes un citi kritēriji tiek lietoti tikai pirmreizēju gadījumu (pārbaudāmo personu jeb probandu) diagnostikai! Ja pacientiem ar drošu/ticamu ģimenes hiperholesterinēmiju tiek veikts kaskādes skrīnings, tad pirmās pakāpes radiniekiem punktu skaits pēc šīm skalām nav jāreķina, bet diagnozi var formulēt, vadoties pēc viena no diviem kritērijiem:

1. tabula | **Nīderlandes Lipīdu klīniku tīkla kritēriji ģimenes hiperholesterinēmijas diagnostikai pirmreizējiem pacientiem (probandiem)**

	Kritēriji	Punkti*
1. Ģimenes anamnēze	Pirmās pakāpes radnieks ar zināmu agrīnu KSS (vīrietim < 55 gadiem, sievietei < 60 gadiem) VAI	1
	Pirmās pakāpes radnieks ar ZBLH > 95. percentile VAI	1
	Pirmās pakāpes radnieks ar cīpslu ksantomām un/vai <i>arcus cornealis</i> VAI	2
	Bērni jaunāki par 18 gadiem ar ZBLH > 95. percentile	2
2. Klīniskā anamnēze	Pacientam ir agrīna KSS (V. < 55 g., S. < 60 g.)	2
	Pacientam ir agrīna smadzeņu vai perifēro artēriju slimība (V. < 55 g., S. < 60 g.)	1
3. Fizikālā izmeklēšana	Cīpslu ksantomas	6
	<i>Arcus cornealis</i> personām < 45 gadiem	4
4. ZBLH (ar TG < 2,3 mmol/L)*	> 8,5 mmol/L	8
	6,5–8,4 mmol/L	5
	5,0–6,4 mmol/L	3
	4,0–4,9 mmol/L	1
5. DNS analīze	Atrasta kauzāla mutācija LDLR, APOB vai PCSK9 gēnā	8
Kopā punkti		
Droša ģimenes hiperholesterinēmija		≥ 9
Ticama ģimenes hiperholesterinēmija		6–8
Iespējama ģimenes hiperholesterinēmija		3–5
Nav ģimenes hiperholesterinēmijas		0–2

Klīniskā ģimenes hiperholesterinēmijas diagnoze tiek noteikta, ja pacients atbilst drošai vai ticamai ģimenes hiperholesterinēmijai.

NB! No katras pazīmju grupas izmanto tikai vienu kritēriju, kam ir visaugstākais punktu skaits.

* Skat. diskusiju tekstā.

- apstiprinās tā pati mutācija, kas probandam, vai
- tiek konstatēts izteikti augsts ZBLH (> 95. percentile atbilstoši vecuma un dzimuma grupai).

Abu pieeju gadījumā Latvijā, tāpat kā citur pasaulē, sastopamies ar izaicinājumiem. Pirmām kārtām kandidātģēnu sekvenēšana probandiem ir dārga (orientējoši ap 250–300 eiro vienam pacientam), un mutācijas tiek atrastas apmēram 30% pacientu. Tomēr labā ziņa ir tā, ka noskaidrotu probandā mutāciju gadījumā pirmās pakāpes radniekiem to diagnostika ir krietni lētāka (zem 20 eiro) un, kas ir ļoti svarīgi, mutācijas konstatēšanas gadījumā nav šaubu par ģimenes locekļa diagnozi. Mutāciju ir daudz un katrā populācijā to izplatība ir atšķirīga, tāpēc genotipēšanas metode nav mērķtiecīga. Otrs izaicinājums ir datu par Latvijas iedzīvotāju lipīdu līmeni dažādās vecuma un dzimuma grupās neesamība. Ar to neesam unikāli, turklāt jārēķinās, ka jebkurā populācijā lipīdu spektrs mainās līdz ar laiku. Šo iemeslu dēļ sekojam Nīderlandes piemēram

un kā references procentiles izmantojam to pašu literatūras avotu kā Nīderlandes ģimenes hiperholesterinēmijas reģistrs. [21]

Homozigotā ģimenes hiperholesterinēmija

Eiropas Aterosklerozes biedrības akceptētie homozigotās ģimenes hiperholesterinēmijas diagnostikas kritēriji ir apkopoti 2. tabulā. [30]

Skrīnings

Nemot vērā, ka slimības norise pirmajos dzīves gadu desmitos ir pilnībā asimptomātiska, ģimenes hiperholesterinēmijas agrīna diagnostika ir īpaši svarīga, jo pirmās klīniskās izpausmes var būt fatālas. Izšķirami vairāki ģimenes hiperholesterinēmijas skrīninga veidi, un no tiem svarīgākie ir [2]:

- oportūnistiskais skrīnings;
- kaskādes skrīnings;
- reversais skrīnings;
- universālais skrīnings.

Oportūnistiskā skrīninga nosaukums jau ir pašizskaidrojošs. Pacientam ar iespējamu

2. tabula | **Eiropas Aterosklerozes biedrības ieteiktie homozigotās ģimenes hiperholesterinēmijas formas diagnostiskie kritēriji [30]**

- Ģenētiski apstiprinātas divas mutāciju alēles LDLR, APOB, PCSK9 vai LDLRAP1 gēnos vai
 - Neārstēts ZBLH > 13 mmol/L (500 mg/dl) vai ārstēts ZBLH ≥ 8 mmol/L (300 mg/dl)*
- kopā ar vismaz vienu no šīm pazīmēm:**
- Ādas ksantoma vai cīpslu ksantoma vecumā < 10 gadiem vai
 - Neārstēti ZBLH līmeņi, kas atbilst heterozigotai ģimenes hiperholesterinēmijai abiem vecākiem

* Norādītie ZBLH līmeņi ir tikai orientējoši, jo zemākas vērtības neizslēdz HoGH, īpaši bērniem un ārstētiem pieaugušiem.

ģimenes hiperholesterinēmiju nonākot ārstniecības personu redzeslokā, nepieciešams slimības varbūtības izvērtējums pēc diagnostiskajām skalām. Šajā ziņā ļoti svarīgas ir jebkura ārsta pamatzināšanas par gadījumiem, kādos jārodas aizdomām par ģimenes hiperholesterinēmiju, lai pacientu tālāk izmeklētu un nosūtītu uz specializēto centru slimības izvērtēšanai un tālākai aprūpei, tostarp kaskādes skrīninga veikšanai (skat. 3. tabulu).

Kaskādes skrīnings starptautiski ir atzīts kā prioritārais un izmaksu efektīvākais ģimenes hiperholesterinēmijas skrīninga veids. [2, 4, 9, 17, 29] Tā būtība ir slimības meklēšana pārējiem ģimenes locekļiem, ņemot vērā, ka ģimenes hiperholesterinēmija ir autosomāli dominanta slimība ar augstu penetranci un slimības varbūtība ir 50% pirmās pakāpes radniekiem un 25% otrās pakāpes radniekiem. Ja pacientam tiek konstatēta (fenotipiski vai ģenētiski apstiprināta) ģimenes hiperholesterinēmija pēc diagnostikas kritērijiem, tiek sākota viņa kā probanda pirmās pakāpes radnieku mērķtiecīga pārbaude, lai apstiprinātu vai izslēgtu ģimenes hiperholesterinēmiju. Pozitīvas atrades gadījumā kaskādes skrīnings tiek tālāk turpināts radnieka citiem ģimenes locekļiem, kas nav probanda pirmās pakāpes radnieki (piemēram, probanda brāļa bērniem, ja brālim apstiprinās ģimenes hiperholesterinēmiju). Pasaulē ar kaskādes skrīningu nodarbojas specializēti centri, reģistri. Tomēr, ja ģimenes ārstam, kardiologam vai citiem speciālistiem rodas tikai aizdomas par ģimenes hiperholesterinēmiju augstā holesterīna līmeņa dēļ (> 7–8 mmol/L), ļoti svarīgi ir neaizmirst rekomendēt lipīdu pārbaudi arī pirmās pakāpes radniekiem.

Indikācijas ģimenes hiperholesterinēmijas skrīningam – diagnozes izvērtēšanai un nosūtīšanai uz konsultāciju pie Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistra speciālista [2]

3. tabula

Aizdomām par ģimenes hiperholesterinēmiju jārodas, ja ir vismaz viena no šīm pazīmēm:

- izteikti paaugstināts kopējais holesterīns pacientam un/vai asinsradniekam ($KH > 8 \text{ mmol/L}$ vai $ZBLH > 5 \text{ mmol/L}$ pieaugušiem vai $KH > 6 \text{ mmol/L}$ bērniem)
- agrīna koronāra sirds slimība pacientam vai ģimenes loceklim (vīriešiem < 55 gadiem un sievietēm < 60 gadiem)
- cīpslu skantomas pacientam vai ģimenes loceklim
- pirmās pakāpes radniekam ir diagnosticēta ģimenes hiperholesterinēmija
- pirmās pakāpes radniekam ir bijusi agrīna pēkšņa kardiāla nāve

Tiek izšķirts *fenotipiskais* un *ģenētiskais* kaskādes skrīnings. Ģimenēs, kur probandam ar ģimenes hiperholesterinēmijas diagnozi ģenētiskā mutācija nav atrasta vai finansālu iemeslu dēļ ģenētiskā izmeklēšana nav bijusi pieejama, tiek veikts tikai fenotipiskais kaskādes skrīnings – radniekiem tiek vērtēti lipīdu līmeņi un citas ģimenes hiperholesterinēmijas fizikālās pazīmes. Jāatgādina, ka pirmās pakāpes radniekiem, veicot fenotipisko skrīningu, pietiek ar augstu ZBLH, lai diagnosticētu ģimenes hiperholesterinēmiju. Ja ģenētiskā mutācija ir zināma, tad ieteicams veikt pirmās pakāpes radnieku ģenētisko skrīningu, ja mērķtiecīgi meklējot konkrēto ģenētisko variāciju, bet lipīdu vielmaiņas izvērtēšanas nepieciešamība tāpat paliek spēkā. Klasiskais piemērs ģenētiskās kaskādes skrīninga modeļa efektivitātei ir Nīderlande, kur piecpadsmit gadu laikā, īstenojot speciālu programmu, jauni ģimenes hiperholesterinēmijas gadījumi tika identificēti, tiešā veidā komunicējot ar radniekiem un veicot genotipēšanu. Rezultātā Nīderlandē ir procentuāli visaugstākais diagnosticēto ģimenes hiperholesterinēmijas pacientu skaits. [2] Šāda pieeja Eiropas Savienībā vairs nav iespējama, jo, respektējot privātumu, netiek atļauta radnieku pirmreizēja kontaktsaņemšana nepastarpnātā veidā. Arī Latvijā šis princips tiek stingri ievērots, aicinot probandus informēt ģimenes locekļus par iespējām un nepieciešamību pārbaudīties un cerot uz pašu radnieku atsaucību uz šādiem aicinājumiem.

Reversais skrīnings ir ģimenes hiperholesterinēmijas meklēšana vecākiem, ja bērnam tiek konstatēts augsts holesterīna līmenis, īpaši, ja ZBLH pārsniedz 95. procentili vai

$KH > 6 \text{ mmol/L}$. [2] Zināmā mērā tas ir kaskādes skrīnings, kas tiek sāks no bērna kā probanda. Nereti tieši šādā veidā tiek konstatēta ģimenes hiperholesterinēmijas diagnoze vecākiem, kam attiecīgajā laika momentā kardiovaskulārās profilakses jautājums ir nesalīdzināmi svarīgāks nekā bērnam.

Universālais skrīnings nozīmē diagnozes meklēšanu visiem valsts iedzīvotājiem, parasti noteiktā vecuma grupā nosakot holesterīna līmeni un izvērtējot arī citus kritērijus. Lai gan tas varētu šķist visefektīvākais veids ģimenes hiperholesterinēmijas visu gadījumu identificēšanai, tā sekmīgu ieviešanu ierobežo vairāki apstākļi, vispirms jau nepieciešamie lielle finansālie un cilvēkresursi, kas padara šo pieeju izmaksu ziņā mazefektīvu. Turklāt universālu skrīningu mērķtiecīgāk ir plānot noteiktā vecuma grupā, optimāli bērniem ap 5–10 gadu vecumā, kad vielmaiņu vēl tik lielā mērā nav skārusis iespējamās dzīvesveida nelabvēlīgās ietekmes un paaugstināts holesterīna līmenis ar lielu varbūtību norāda uz ģimenes hiperholesterinēmiju. Pašlaik universālais skrīnings no visām pasaules valstīm tiek realizēts tikai Slovēnijā bērniem 5 gadu vecumā. [31] Rutīns ģenētiskais universālais skrīnings netiek veikts nevienā pasaules valstī. Jāpiemin, ka Latvijas Veselības ministrijas izstrādātajā un Ministru kabineta apstiprinātajā *Sirds un asinsvadu veselības uzlabošanas rīcības plānā 2013.–2015. gadam* bija paredzēts sirds un asinsvadu slimību profilakses skrīnings 11 gadus veciem bērniem, kam vajadzētu ietvert arī lipīdu (vismaz kopējā holesterīna) mērījumu. [32] Tā nozīme ir ne tikai laikus atpazīt ilgtermiņa risku jau bērna vecumā, bet arī nodalīt gadījumus, kas varētu būt ģenētiski determinēti un, ne mazāk svarīgi, rast iespēju reversajam skrīningam.

Rezumējot jāteic, ka pašlaik praksē visvairāk tiek lietota kombinēta pieeja – oportūnistiskais skrīnings, kam atbilstoši indikācijām seko kaskādes skrīnings.

Prevalence

Ģimenes hiperholesterinēmija ir biežākā ģenētiskā slimība, kas izraisa pieauguša cilvēka agrīnu nāvi. Agrāk tika uzskatīts, ka ģimenes hiperholesterinēmijas sastopamība ir apmēram 1 : 500, bet nesēn Dānijā veiktā populācijas pētījumā tika secināts, ka ģimenes hiperholesterinēmijas izraisošās mutācijas ir sastopamas krietni biežāk – 1 : 217 vai pat 1 : 137. [27, 28] Starptautiskajā literatūrā pašlaik pārsvarā tiek minēts, ka sa-

stopamība ir ap 1 : 250 jeb 4 no 1000 iedzīvotājiem. Pateicoties molekulārās diagnostikas attīstībai, ir mainījušies priekšstati arī par HoGH prevalenci, kas līdz šim lēsta ap 1 gadījumam uz 1 miljonu. [2] Nīderlandē veiktā pētījumā secināja, ka homozigotās autosomāli dominantas hiperholesterinēmijas prevalence varētu būt ap 1 : 300 000. [20]

Ja pēc optimistiskām aplēsēm pieņemam, ka Latvijā iedzīvotāju skaits vēl ir tuvu pie 2 miljoniem, varam spekulēt, ka mūsu valstī dzīvo līdz 8000 cilvēku ar HoGH un 6–7 ar GoGH, ja vien nav jau nomiruši nedignāstie. Atsevišķās citu valstu populācijās prevalences ir vēl biežākas, kas ir sekas tā sauktajam priekšteču fenomenam (*founders effect*), piemēram, Dienvidāfrikas afrikāņiem, kas ir holandiešu iecelotāju pēcteči, libāņiem u.c.

Tā kā biežākā ģimenes hiperholesterinēmijas klīniskā izpausme un komplikācija ir koronārā sirds slimība (KSS), ģimenes hiperholesterinēmija ir bieži novērojama starp koronāriem pacientiem. Eiropas Kardiologu biedrības veiktajā pētījumā EUROASPIRE-4, kurā tika izvērtēta KSS profilakses efektivitāte Eiropā, vidēji 8,3% bija iespējama ģimenes hiperholesterinēmija, bet starp Latvijas pacientiem pat 9,9% no visiem KSS pacientiem. [33] Nesēn publicētā pētījumā pierādīja, ka ģimenes hiperholesterinēmijas mutācijas nesātājiem **KSS risks ir augstāks neatkarīgi no aktuālā holesterīna līmeņa**. [18]

Izmeklējumi

Jebkuram pacientam ar pirmreizēji diagnosticētu hiperlipidēmiju nepieciešams divas reizes noteikt visas četras lipīdu frakcijas (KH, ZBLH, ABLH, TG), lai pārliecinātos, ka pirmais mērījums nav bijusi kļūda, kas gan gadās reti. Jāatgādina, ka KH līmenis, nosakot tukšā dūšā vai pēc ēšanas, nemainās. Lēmums, pēc cik ilga laika lipīdu frakcijas pārbaudāmas otro reizi, lemjams individuāli, un ir jāņem vērā psiholoģiskais faktors, ka pacientam ir jālauj aprast ar domu, ka tik tiešām ir nepieciešams sākt statīnu terapiju dzīves garumā. Jauniem cilvēkiem (līdz 30 gadu vecumam) bez citiem riska faktoriem izņēmuma kārtā var pieļaut nogaidīšu taktiku līdz 3–6 mēnešiem, šajā laika periodā aicinot pacientu ievērot veselīgu dzīvesveidu. Tomēr ar terapijas sākšanu nevajadzētu īpaši kavēties, un visbiežāk atkārtots analīzes nosakām jau pēc nedēļas vai mēneša, it īpaši, ja nav šaubu par ģimenes hiperholesterinēmijas diagnozi.

Gadījumi, kad, pēc raksta autora domām,

nevajadzētu vilcināties ar atkārtotas analīzes veikšanu un statīnu lietošanas sākšanu, ir:

- ļoti augsts holesterīna līmenis pirmajā analīzē (piemēram, KH > 8–9);
- vecums > 30 gadiem vīriešiem un > 40 gadiem sievietēm;
- ģimenē agrīns KV notikums;
- pacientam ir citi riska faktori, piemēram, smēķēšana vai augsts asinsspiediens, nemaz nerunājot par cukura diabētu;
- konstatētas cīpslu ksanomas vai agrīns *arcus cornealis*.

Tomēr, ja pacientam ir **ļoti augsta riska pazīmes**, piemēram, cukura diabēts vai zināma aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība, statīnu terapija sākama nekavējoties bez atkārtotu lipīdu analīžu veikšanas.

Papildus četrām lipīdu frakcijām ieteicami vēl šādi izmeklējumi:

- AIAT, AsAT, kreatīnkināze (CK) vai kreatīnfosfokināze (KFK) kā standarts pirms statīnu lietošanas sākšanas, un tos ieteicams monitorēt arī statīnu terapijas laikā (vismaz AIAT un KFK), pirmo reizi pēc 4–6 ned. kopā ar lipīdu frakciju kontroli;
- glikoze, kreatinīns;
- tireotropais hormons (TSH), lai izslēgtu hipotireozi (var veicināt hiperholesterinēmiju un arī paaugstina statīnu miopātijas risku);
- kopējais olbaltums, albumīni, urīna analīze (ieteicams, lai izslēgtu nefrotisko sindromu kā iespējamu hiperlipoproteinēmijas iemeslu, kas gan gadās reti, turklāt tad parasti ir paaugstināti arī triglicerīdi, kā arī raksturīgas klīniskās izpausmes);
- lipoproteīns (a) (papildu riska izvērtēšanai);
- asinsspiediena paškontrolē vai 24 h ambulatorais mērījums, ja ir aizdomas par īstu vai maskētu arteriālo hipertensiju;
- ieteicama brachiocefālo artēriju ultrasonoskopija, lai diagnosticētu vai izslēgtu subklīnisku aterosklerozi;
- elektrokardiogramma un (vēlams) ehokardiogramma;
- asimptomātiskiem pacientiem atsevišķos gadījumos apsverama koronāro artēriju datortomogrāfija, lai diagnosticētu vai izslēgtu koronāro aterosklerozi, piemēram, pacientiem > 40 gadiem, ja pirmreizējā diagnoze ir noteikta vēlini šajā vecumā vai pastāv šaubas, vai sasniegtie ZBLH līmeņi nodrošina pietiekamu KV protekciju;
- slodzes testi un/vai digitālā koronārā angiogrāfija pacientiem ar aizdomām par stenokardiju. Pacientiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju un cukura diabētu

slodzes vai citi neinvazīvie stresa testi ieteicami arī asimptomātiskos gadījumos, ņemot vērā, ka išēmijas klīnika nereti ir atipiska.

Ārstēšana

Ieteicamie ZBLH mērķi pacientiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju ir atkarīgi no pacienta vecuma un citiem riska faktoriem [2]:

- bērniem – < 3,5 mmol/L;
- pieaugušajiem bez citām augsta riska pazīmēm – < 2,5 mmol/L;
- pieaugušajiem ar diagnosticētu aterosklerotisku KVS vai cukura diabētu vai tad, ja ārstēšana tiek pirmo reizi sāta pēc 40 gadu vecuma – < 1,8 mmol/L.

Šie terapijas mērķi ir vienādi gan heterozigotiem, gan homozigotiem ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem, tiesa gan, HoGH gadījumā tos sasniegt ir ļoti grūti. Lai gan pasaulē daudzās valstīs, piemēram, Nīderlandē, Čehijā, Spānijā, Norvēģijā un citur, HeGH ārstēšana ar statīniem nereti tiek sāta jau **pusaudžu** gados (īpaši, ja ir agrīnu KV notikumu anamnēze vecākiem) un nav līdz šim gūti pārliecinoši pierādījumi par statīnu lietošanas drošuma riskiem šajā vecumā, bērnam ZBLH > 3,5 mmol/L nekādā gadījumā nenozīmē automātiskas indikācijas statīna terapijai. [1, 2] Personiskā komunikācija ar kolēģiem ārvalstīs liecina, ka statīnu nelielas devas pusaudžiem ir ļoti labi un ar statīnu lietošanu saistītie muskuļu simptomi tiek novēroti reti. Tomēr jāuzsver, ka lēmumam par statīnu lietošanu bērniem jābūt individuālam un tas ir jāpieņem un terapija jānovēro pediatram. Raksta autora viedoklis ir, ka ar statīnu terapiju līdz pilngadībai daudzos gadījumos nevajag steigties, tomēr indikāciju gadījumā no tās nav jābaidās. Daudz lielākam uzsvaram ir jābūt uz bērna un vecāku izglītošanu par dzīvesveidu, ar īpašu uzsvaru uz pareizu uzturu, regulārām fiziskām aktivitātēm, izvairīšanos no liekā svara, asinsspiediena kontroli un – pusaudžiem jo īpaši – smēķēšanas (arī pasīvās) īpašo kaitīgumu.

Pieaugušiem cilvēkiem ar apstiprinātu ģimenes hiperholesterinēmijas diagnozi kardiovaskulārais risks ir pietiekami augsts, lai nekavējoties sāktu ne tikai pārmaiņās dzīvesveidā (ar kurām vienām pašām parasti nepietiek), bet arī farmakoterapiju – statīnu lietošanu. [2–4] Ja pieaugušo vecumā ir jau atklāta aterosklerotiska KV slimība vai pacientam ar ģimenes hiperholesterinēmiju ir diagnosticēts cukura diabēts, risks ir ļoti augsts, un ZBLH terapijas mērķim ir jābūt < 1,8 mmol/L. [2–4] Ņemot vērā, ka pa-

cienti ar ģimenes hiperholesterinēmiju ir pakļauti ievērojami lielākam kopējam holesterīna slogam visas dzīves laikā (patiesībā jau sākot ar intrauterīno periodu), pacientiem, kam nērstēta ģimenes hiperholesterinēmija tiek pirmo reizi diagnosticēta ≥ 40 gadu vecumā, arī tiek ieteikts uzturēt ZBLH < 1,8 mmol/L. [2]

Visiem pacientiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju tiek rekomendētas izmaiņas dzīvesveidā atbilstoši vispārpieņemtiem preventīvas principiem. [3] Īpaši svarīgi ir nepieļaut smēķēšanu, mazkustīgumu, lieko svaru, cukura diabētu un laikus ārstēt arteriālo hipertensiju. Paradoksālā kārtā ne mazums **pacientu ar ģimenes hiperholesterinēmiju patiesībā varētu tikt demonstrēti kā pareiza dzīvesveida etaloni**. Ir arī aprakstīts, ka ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem retāk nekā viņu radniekiem novēro 2. tipa cukura diabētu, kas varētu būt gan pareizāka dzīvesveida, gan iespējamās patoģenētiskās apģieztas saistības dēļ. [34] Autoram pat ir nācies dažus no pacientiem pierunāt nepārspīlēt ar ekstrēmām uztura ierobežojumiem, kad, piemēram, pilnībā tiek izslēgti piesātinātie tauki un gaļas produkti utt., jo KH tāpat nav pazeminājies zem 9 mmol/L. Tomēr jāaska, ka pastāv plaša interindividuāla variabilitāte dzīvesveida ietekmē uz lipīdiem, un ārstu pienākums ir sabalansētā veidā pacientus motivēt tos ievērot, jau iepriekš brīdinot, ka šīs slimības gadījumā ideāls rezultāts attiecībā uz lipīdiem, visticamāk, netiks sasniegts, bet ieguvums veselībai jebkurā gadījumā būs. Ļoti svarīgs visā diagnostikas, skrīninga un ārstēšanas procesā ir psiholoģiskais aspekts – nedrīkst pieļaut, ka preventīvo pasākumu process pacientam rada papildu trauksmi, kā arī to jāpārt atbilstoši atpazīt un novērst. Lai gan slimība nav izārstējama, tā ir ārstējama, un ar modernu terapiju, regulāri lietojot zāles, vairākus pacientus ir iespējams dzīvot pilnvērtīgu dzīvi, un prognozejamais dzīves ilgums bez kardiovaskulāriem notikumiem ir ievērojami optimistiskāks nekā iepriekšējam paaudžam. [2, 35]

Statīni

Pieaugušajiem ģimenes hiperholesterinēmijas ārstēšanas izvēles līdzekļi un stūrkmens neapšaubāmi ir statīni, turklāt obligāti jāizmanto spēcīgākie grupas pārstāvji ar labākajiem pierādījumiem kardiovaskulārajā prevencijā – atorvastatīns un rosuvastatīns. Kā likums, pacientiem ir nepieciešamas maksimālās statīnu devas (atorvastatīns 80 mg vai rosuvastatīns 40 mg), kas ir sākamas nekavējo-

ties. [2] Citi statīni ir krietni vājāki, un simvastatīna 80 mg neiesaka lietot augstā miopātijas riska dēļ. Izņēmuma gadījumi, kad pirmās 4–8 nedēļas var sākt ar pusdevu un tālāk titrēt līdz maksimālajām devām, ir pacientī, kam indiciēta primārā profilakse, bet pastāv bažas par iespējamo līdzestību vai panesību. Galvenie iemesli, kāpēc rutīnā tiek rekomendētas maksimālās tolerējamās devas, ir:

- retāk nekā vienā gadījumā no 20 izdodas sasniegt terapijas mērķi ar statīnu monoterapiju,
- vairākumam nepieciešama ZBLH samazināšana par vismaz 50%, ko nodrošina tikai lielās devas. [2]

Pēc terapijas sākšanas efektivitātes (četrus lipīdu frakciju un drošuma (klīniska, AIAT, ASAT, KFK) pārbaude ieteicama pēc 4–6 nedēļām. [2]

Statīnu priekšrocības ir vairākas, tostarp spēcīgs ZBLH pazeminošs efekts, laba panesība un ilgtermiņa drošuma profils, kā arī – pats svarīgākais – ir pierādījumi gan primārā, gan sekundārā profilaksē pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku. [3, 4, 36] Lai gan nejausinātu ilgtermiņa klīnisko iznākumu pētījumu ar statīniem izolēti ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem nav, tie tiek uzskatīti par neētiskiem, novērojošie pētījumi ar ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem apstiprina statīnu efektivitāti. [2, 35]

Ezetimibs

Ezetimibs ir selektīvs holesterīna absorbcijas inhibitors enterocītos un monoterapijā ir samērā vājās holesterīnu pazeminošs līdzeklis bez pierādījumiem, ka monoterapija ietekmētu klīnisko notikumu risku. Tomēr tas samērā labi papildus pazemina ZBLH, ja tiek pievienots statīniem, – kopā ar maksimālām potenciālām statīnu devām ir iespējams panākt ZBLH pazeminājumu līdz pat par 60–70%, kas arī ne visiem pacientiem ļauj sasniegt mērķi, tomēr tiek ieteikts kā otrā soļa papildu terapija, ja ar statīniem vien nepietiek. [2] No klīniskiem kombināciju pētījumiem ezetimibam ir tikai viens pētījums (IMPROVE-IT), kurā pacientiem pēc akūta koronārā sindroma septiņu gadu laikā bija papildu KV riska mazinājums, ja papildus simvastatīnam pacienti saņēma arī ezetimību. [37] Ezetimība pozitīvā īpašība ir izcili labs panesības profils.

Žultsskābju sekvestranti jeb žultsskābi saistošie sveķi (rezīni)

Šī medikamentu grupa (holestīramīns, kolestipols un jaunākās paaudzes pārstā-

vis – kolesevelams) pašlaik Latvijā nav pieejama. To darbības mehānisms ir žultsskābju neatgriezeniska absorbcija zarnu lūmenā un izvade no zarnu trakta neuzsūcoties. Tā rezultātā pieaug žultsskābju sintēze, kam nepieciešams holesterīns. Grupai raksturīgas biežas blaknes (galvenokārt gastrointestinālo simptomu dēļ), pastāv citu žāļu un taukos šķīstošo vitamīnu nepietiekamas uzsūkšanās riski, kā arī ir iespējama triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās. Kolesevelams ir labāk panesams nekā holestīramīns un kolestipols, tomēr tā cena, ja tiek pasūtīts no citām valstīm, pārsniedz 100 eiro mēnesī.

Fenofibrāts

Var izmantot tikai gadījumos, kad TG līmenis ir augsts (> 3–5 mmol/L), nav sasniegts mērķa ZBLH un ne-ABLH un tikai kombinācijā ar statīnu (parasti arī ar ezetimību). Jāsaka gan, ka ģimenes hiperholesterinēmijas pacientiem TG reti pārsniedz 2,3 mmol/L, it īpaši statīna terapijas fona, un, ja vien nav smags metaboliskais sindroms vai slikti kompensēts cukura diabēts, TG > 5 mmol/L nav raksturīgi ģimenes hiperholesterinēmijai. Savukārt, ja TG ir normāli, indikācijas fenofibrātam ir apšaubāmas. Ja tiek izlēmts kombinēt statīnu ar fenofibrātu, blakņu monitorings nepieciešams agrāk un biežāk, un sākumā vēlams statīna devu reducēt līdz pusdevai un tikai pēc tam atkal kāpināt līdz pilnam apjomam. [2]

Niacīns

Latvijā nav pieejams, un arī citās Eiropas valstīs tā pieejamība ir stipri ierobežota pēc vairākiem neveiksmīgiem pētījumiem. Jāņem vērā biežas blaknes un iespējama glikozes vielmaiņas pasliktināšanās. Devu diapazons no 500 mg līdz 3 g dienā. [2]

ZBL aferēze

Vēsturiski galvenā terapija pacientiem ar homozigoto ģimenes hiperholesterinēmiju, īpaši, ja ir pilnīgs ZBL receptoru deficīts, jo šādos gadījumos statīnu efektivitāte ir minimāla. Reizēm var lietot arī pacientiem ar HeGH, ja netiek sasniegti terapijas mērķi ar medikamentiem, īpaši statīnu nepanesības gadījumā. Tiek veikta reizi divās nedēļās specializētos centros ar mērķi pazemināt ZBLH līmeni par vismaz 50–75%. [2] Latvijā šāds regulārs serviss pacientiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju nav lietots, lai gan ir izmantota plazmaferēze hipertrigliceridēmijas pacientiem.

PCSK-9 inhibitori

Par apvērsumu ģimenes hiperholesterinēmijas un arī citas ģenēzes hiperholesterinēmiju terapijā ir uzskatāma jaunā žāļu grupa – PCSK9 inhibitori. Tās ir monoklonālas antivielas, kas selektīvi inaktivē asinīs cirkulējošo PCSK9, tādējādi palielinot ZBL receptoru daudzumu uz hepatocīta virsmas un pazeminot ZBLH un KH līmeni. Žāļu grupa pazemina ZBLH līmeni par vidēji 60% pat jau saņemtas statīnu terapijas fonā. [38] Lietojami kā subkutānas injekcijas vienu reizi vai divas reizes mēnesī ilgstoši. Kā trīs pārstāvi minami evolokumabs, alirokumabs un bokoizumabs. Panesība ir samērā laba. Pacientiem ar statīnu izraisītu miopātiju evolokumaba panesība bija līdzīga ezetimībam, bet ZBLH pazemināšanās bija ievērojami labāka (-55% salīdzinājumā ar -17%). [39] Šā gada beigās KĻUS ziņāmi evolokumaba klīniskā pētījuma FOURIER dati, kas tiek gaidīti ar lielu nepacietību, lai gūtu apstiprinājumu, vai bez ZBLH pazemināšanās tiek panākta arī kardiovaskulāro notikumu prevencija. [40] OSLER pētījumā, kura primārais mērķa kritērijs nebija klīniskie notikumi, kardiovaskulārie notikumi tomēr bija par 50% retāki evolokumaba grupā. [38] *ODYSSEY Long Term* pētījumā alirokumabs pazemināja ZBLH par 62% un, arī tajā tika novēroti par 48% retāki KV notikumi, lai gan tas nebija pētījuma primārais mērķis. [41] Alirokumaba klīniskais pētījums pacientiem ar akūtu koronāro sindromu vēl notiek. [42] Evolokumabs ir reģistrēts ASV un Eiropā, un viena no tā indikācijām ir HeGH un HoGH (no 12 gadu vecuma), ja pacientiem ar maksimālo panesamo statīnu devu nepieciešama papildus ZBLH pazemināšana vai gadījumos, kad pacients nepanes statīnus. Alirokumabs ir reģistrēts Eiropā un ir indicēts pacientiem ar HeGH, ja netiek sasniegti ZBLH mērķi ar maksimālo panesamo statīnu devu vai statīnu nepanesības gadījumos.

Evolokumabs jau tagad ir nopērkams Latvijā, tomēr, tā kā tas netiek kompensēts no mēneša terapijas cena ir ap 500–600 eiro, pacientiem tas būtībā nav pieejams. Alirokumaba gaidāmā cena, visticamāk, tālu neatpaliks.

Citi hipolipidemizējošie līdzekļi

Kā alternatīvi piemēri HoGH ārstēšanai pieminami lomitapids (mikrosomālā transfēra proteīns), kas ir apstiprināts gan Eiropā, gan ASV, un mipomersens (ApoB *antisense* oligonukleotīds), kas ir apstiprināts

tikai ASV. Abu lietošanu ierobežos iespējami bīstamo blakņu rūpīga monitorēšana un augsta cena.

Ģimenes hiperholesterinēmija un grūtniecība

Sievietēm fertīlā vecumā nedrīkst lietot ģimenes hiperholesterinēmijas ārstēšanu ar statīniem, tomēr šis jautājums ir rūpīgi jāizrunā ar pacientu ne tikai pirms terapijas sākšanas, bet arī regulārās atkārtotās vizītes reizī gadā, apspriežot arī bērnu plānošanas un kontracepcijas jautājumus sadarbībā ar ginekologu. [29] Pacientēm ir jāizvairās, ka ģimenes hiperholesterinēmija kā tāda nepaaugstina priekšlaikus dzemdību risku vai iedzimtu anomāliju risku bērnam, ja vien neskaita 50% varbūtību ģimenes hiperholesterinēmijas pārmantošanai. [43] Pieņemot, ka jautājums ir sarežģīts un argumenti, ka labāk nogaidīt ģimenes pieaugumu un tikai tad uzskatīt statīnu terapiju, var šķist loģiski, tie tiek kontrargumentēti šādi: labāk sākt gaidiem ilgus statīnu terapiju un tos laikus atcelt vismaz mēnesi, bet labāk 3 mēnešus pirms plānotas grūtniecības un uz visu grūtniecības/laktācijas laiku nekā riskēt ar to, ka grūtniecība noris jau bojātā vaiņagartērījuma fonā. [29, 43] Jāteic, ka šis ir tikai ekspertu viedoklis, nevis uz pierādījumiem balstīta rekomendācija. Jāņem vērā, ka pirmā grūtniecība var attīstīties vecumā krietni pāri 30 gadiem, kad holesterīna ekspozīcija ir bijusi izteikta un jau ir iespējama ateroskleroze, kas var sarežģīt grūtniecības norisi. Ja grūtniecība iestājas neplānoti statīnu lietošanas laikā, nepieciešama tūlītēja statīna atcelšana un augļa izvērtēšana pie speciālista, lai gan neabvulģas ietekmes risks uz augli tiek uzskatīts par zemu. [29, 43] Jāņem vērā, ka grūtniecības laikā holesterīna un īpaši triglicerīdu līmenis var paaugstināties, tāpēc jāturpina lipīdu regulārs monitorings, lai gan nav pierādītas sakarības starp grūtniecības laikā

augsto KH un dzemdību risku. [43] Grūtniecības un laktācijas laikā statīnus vai citus asinsspiediņam nedarbojošus medikamentus neiesaka lietot, bet ir pieļaujama tikai rezīnu lietošana. [29, 43] Ja ir indikācijas intensīvākai lipīdu pazemināšanai (piemēram, aterosklerotiska KV slimība), bez rezīniem vismazāk riskantā ir lipīdu afezēze. [43]

Noslēgumā

Ģimenes hiperholesterinēmija ir ģenētiski pārmantota bieža (1 no 250 cilvēkiem) un bīstama slimība, un tā novērojama apmēram 50% vienas ģimenes locekļu. Saldinot ar daudzām citām pārmantotām un sliktas prognozes slimībām, pacientiem ar ģimenes hiperholesterinēmiju ir iespējama ļoti efektīva ārstēšana, kas spēj nodrošināt kvalitatīvu un ilgus dzīvi, jo tās galveno komplikāciju – koronāro aterosklerozi – ar mūsdienu terapiju ir iespējams laikus novērst. Galvenie izaicinājumi, kas neļauj sekmīgi realizēt šīs iespējas ir: agrīna pacientu atpazīšana, nokavēta terapijas sākšana, nesasniegta terapijas mērķi. Lai realizētu pēdējos, ļoti svarīgi ir nodrošināt arī statīnu un citu ārstēšanas līdzekļu pieejamību, tostarp 100% kompensāciju pacientiem ar šo diagnozi. Pašreiz statīni tiek kompensēti tikai par 50%, bet ezetimībs ģimenes hiperholesterinēmijas diagnozes gadījumā vispār netiek kompensēts.

Lai uzlabotu slimības diagnostiku un nodrošinātu rekomendācijām atbilstošu ģimenes hiperholesterinēmijas pacientu aprūpi, **aicinu visus Latvijas kolēģus, bet jo īpaši ģimenes ārstus sadarboties ar Valsts pētījumu programmā izveidotā Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistra speciālistiem.** Ja pastāv aizdomas par ģimenes hiperholesterinēmiju, laipni aicinu vai nu pašiem sazināties, vai ieteikt pacientiem kontaktēt ar reģistra pārstāvjiem no Latvijas Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta (tālr. 25449674), kas sadarbojas ar

Latvijas Kardioloģijas centru Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā. Gadījumi, kad ieteicams sazināties ar reģistra darbiniekiem, ir jau apkopoti 3. tabulā. Reģistrā tiek izvērtēta ģimenes hiperholesterinēmijas diagnoze atbilstoši Nīderlandes un citām skālām, sniegts padoms par turpmāko taktiku, tostarp kaskādes skrīninga nepieciešamību. Sadarbībā ar Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centru tiek piedāvāta iespēja iesaistīties arī Latvijas Valsts izpētītāju genomu datu bāzē, lai atbilstoši (pašreiz tikai zinātnes) finansējumam varētu identificēt kausālās mutācijas, kuru noteikšana uzlabotu kaskādes skrīningu ģimenes locekļiem. Reģistra mērķis nav pārņemt ārstējošā speciālista vai ģimenes ārsta funkcijas, bet apzināt Latvijas ģimenes hiperholesterinēmijas pacientus un nepieciešamības gadījumā atbalstīt kolēģus ar padomu, ja tāds ir nepieciešams. Tāpēc lūdzam pieteikt pacientus arī gadījumos, ja kolēģi ieskatā visi terapijas mērķi ir sasniegti. Pašreiz reģistrā ir apzināti vairāk nekā 40 pacienti ar drošu/ticamu ģimenes hiperholesterinēmiju un 25 ar iespējamu ģimenes hiperholesterinēmiju, tādā mērķī nekā 1% no teorētiski iespējamajiem gandrīz 8000 pacientu Latvijā. Apmēram trešā daļa no reģistra pacientiem ir pirmreizēji diagnosticēto probandu radinieki, kas pirms kaskādes skrīninga pat nenojauta par savu diagnozi – apliecinājums skrīninga nozīmei. Arī vairākums probandu nebija aizdomājušies, ka slimība var būt ne tikai pārmantota no vecākiem, bet arī nodota bērniem vai varētu būt skārusi brāļus vai māsas.

Rezumējot – reģistram ir ne tikai zinātniska, bet arī klīniski praktiska funkcija, bet tikai sadarbībā ar ģimenes ārstiem, kardiologiem, internistiem, endokrinologiem un citiem speciālistiem mums ir iespēja ģimenes hiperholesterinēmijas pacientus laikus diagnosticēt, apzināt un nepaļaut agrīnai koronārai sirds slimībai vai pēkšņai nāvei.

Literatūra

- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
- Nordstgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidelines for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
- Park J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(31):1635-701.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
- Muller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand*. 1938(89):75-84.
- Fagge C. Xanthomatous disease of the skin. *Trans Pathol Soc London*. 1873;89:671-86.
- Khachadurian AK. The Inheritance of Essential Familial Hypercholesterolemia. *The American journal of medicine*. 1964;37:402-7.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(4):431-8.
- Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, Delesee J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
- Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Annals of human genetics*. 2012;76(5):387-401.
- Hansen PS. Familial defective apolipoprotein B-100. *Danish medical bulletin*. 1998;45(4):370-82.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*. 2003;34(2):154-6.
- Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. *Journal of Lipid Research*. 2008;49(6):1152-6.
- Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Milikay M. PCSK9: A Key Modulator of Cardiovascular Health. *Circulation Research*. 2014;114(6):1022-36.
- Snyderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *Journal of the*

- American College of Cardiology. 2014;63(19):1935-47.
16. Austin MA, Hutter CM, Zimern RL, Humphries SE. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGe Prevalence Review. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(5):407-20.
 17. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, Brown WV, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(1 Suppl):S1-s43.
 18. Khara AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients with Severe Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016.
 19. Radovica-Spalvina I, Latkovskis G, Silamikelis I, Fridmanis D, Elbere I, Ventins K, et al. Next-generation-sequencing-based identification of familial hypercholesterolemia-related mutations in subjects with increased LDL-cholesterol in a Latvian population. *BMC medical genetics*. 2015;16:86.
 20. Sjouke B, Kuipers DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(9):560-5.
 21. Gotto AM, Jr., Bierman EL, Connor WE, Ford CH, Frantz ID, Jr., Glueck CJ, et al. Recommendations for treatment of hyperlipidemia in adults. A joint statement of the Nutrition Committee and the Council on Arteriosclerosis. *Circulation*. 1984;69(5):1065A-90A.
 22. de Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirna RJ, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJ. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of internal medicine*. 2003;253(2):161-8.
 23. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bulletin of the World Health Organization*. 1970;43(6):891-915.
 24. Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2011;5(3 Suppl):S18-29.
 25. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *The Journal of clinical investigation*. 1973;52(7):1544-68.
 26. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ (Clinical research ed)*. 1991;303(6807):893-6.
 27. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016.
 28. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-64.
 29. (NICE Clinical Guidelines, No. 71.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53822/> NCCIPCUlaMoFHILRCoGPUA.
 30. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Ral FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
 31. Kuipers DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, et al. Paediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(3):272-6.
 32. Sirds un asinsvadu veselības uzlabošanas rīcības plāns 2013.–2015.gadam (informatīvā daļa). VmPL_100713_SAS. 2013.
 33. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kotseva K, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):169-75.
 34. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015;313(10):1029-36.
 35. Vermissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a2423.
 36. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9753):1670-81.
 37. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;372(25):2387-97.
 38. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;372(16):1500-9.
 39. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenerson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-90.
 40. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *American heart journal*. 2016;173:94-101.
 41. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;372(16):1489-99.
 42. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *American heart journal*. 2014;168(5):682-9.
 43. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(6 Suppl):S1-122.e1.