

Возможности генетической диагностики для определения тактики лечения у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0001

© И.В. Сергиенко¹, А.Н. Мешков¹, А.С.Алиева², Н.А. Соничева-Патерсон³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Tenaya Therapeutics, Сан-Франциско, США

Абстракт

Генетическая диагностика все больше внедряется в различные области медицины. При разной патологии ее значимость в оценке прогноза и выбора тактики лечения сильно варьирует. Генетическая диагностика при дислипидемиях рекомендуется для подтверждения диагноза наследственной дислипидемии и семейного скрининга родственников пробанда, однако ее результат до недавнего времени практически не оказывал влияния на выбор терапии. Уровень липидов на 40-70% зависит от наследственности, при этом выявлено более 157 локусов, ассоциированных с уровнями липидов. Гиперхолестеринемия (ГХС) можно разделить на моногенную и полигенную. В случае моногенной ГХС имеется патогенная мутация в качестве причины заболевания. В случае полигенной имеется совокупность нескольких генетических вариантов, которые вместе дают выраженное повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В данном обзоре обсуждаются варианты моногенных дефектов, обуславливающих развитие нарушений липидного обмена, а также современные возможности их терапевтической коррекции.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, генетическая диагностика, семейная гиперхолестеринемия

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965; Мешков Алексей Николаевич – ORCID 0000-0001-5989-6233; Алиева Асият Сайгидовна – ORCID 0000-0002-9845-331X; Соничева-Патерсон Наталья Александровна – ORCID 0000-0001-7766-1251. *Возможности генетической диагностики для определения тактики лечения у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии.* 2023;4(53):5–17. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0001

Possibilities of genetic diagnosis for determining treatment tactics in patients with familial hypercholesterolemia

© I.V. Sergienko¹, A.N. Meshkov¹, A.S. Alieva², N.A. Sonicheva-Paterson³

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

³ Tenaya Therapeutics, San Francisco, USA

For citation: Sergienko Igor Vladimirovich – ORCID 0000-0003-1534-3965; Meshkov Alexey Nikolaevich – ORCID 0000-0001-5989-6233; Aliyeva Asiyat Saygidovna – ORCID 0000-0002-9845-331X; Sonicheva-Paterson Natalya Aleksandrovna – ORCID 0000-0001-7766-1251. Possibilities of genetic diagnosis for determining treatment tactics in patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):5–17. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0001

Abstract

Genetic diagnostics is increasingly being introduced into various fields of medicine. For different pathologies, its importance in assessing prognosis and treatment tactics varies greatly. Genetic diagnosis in dyslipidemias is recommended to confirm the diagnosis of hereditary dyslipidemia and family screening of the proband's relatives, but until recently, its result had almost no influence on the choice of therapy. Lipid levels are 40-70% dependent on heredity, and more than 157 loci associated with lipid levels have been identified. Hypercholesterolemia can be divided into monogenic and polygenic. In the case of monogenic hypercholesterolemia, there is a pathogenic mutation that causes the disease. In the case of polygenic, there is a combination of several genetic variants that together give a marked increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). This review discusses the variants of monogenic defects responsible for the development of lipid metabolism disorders as well as the current possibilities of their therapeutic correction.

Keywords: lipid metabolism disorders, genetic diagnosis, familial hypercholesterolemia.

Received/Поступила: 16.06.2023

Review received/Рецензия получена: 05.07.2023

Accepted/Принята в печать: 18.10.2023

Моногенная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является самым частым наследственным кардиоваскулярным заболеванием. Ежеминутно в мире рождается ребенок, больной СГХС [1]. Частота встречаемости СГХС в разных странах варьирует и в среднем составляет около 1/300 [2], а в Российской Федерации (РФ) еще чаще – до 1/173 [3]. Тем не менее уровень выявляемости заболевания по-прежнему очень низкий (во многих странах Европы он равен 1%, а в России ниже 1%, что связано с недостаточным применением генетической диагностики. Роль генетической диагностики чрезвычайно велика, поскольку она позволяет поставить более точный диагноз, помогает определить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и начать раннюю терапию для пациентов высокого риска, а также провести каскадный скрининг родственников [4]. Кроме того, значение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) увеличивается с возрастом при полигенной гиперлипидемии, что усложняет генетическую диагностику только по клиническим методам [5].

Выявление СГХС у детей на основании только клинической картины является серьезной проблемой. Ксантелазмы, сухожильные ксантомы и липоидная дуга роговицы редко встречаются в детском возрасте. Общий холестерин (ОХС)

и ХС ЛНП увеличиваются с возрастом, и больные дети могут иметь нормальную концентрацию липидов. Поэтому ДНК-диагностика чрезвычайно важна у детей до 16 лет. Раннее выявление СГХС, раннее изменение образа жизни и фармакологическое лечение являются обязательными в таких случаях. Если у ребенка имеется отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), то даже при незначительном повышении ОХС ему показано генетическое исследование и контроль [5]. Однако, по результатам программы универсального скрининга в Словении, только 41% детей с молекулярно подтвержденным диагнозом СГХС имели отягощенный анамнез болезни [6].

Следующим аргументом послужил тот факт, что риск смерти у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) и выявленной мутацией в 22 раза выше, чем у пациентов с ГХС и без мутации [7]! В связи с этим появляется понятие «кумулятивное воздействие ОХС» и отмечается, что именно раннее назначение гиполипидемической терапии позволяет в такой же степени повлиять на прогноз, в какой на прогноз влияет абсолютное снижение ХС ЛНП [1].

Имеется множество попыток определить показания к генетической диагностике, однако четкая формулировка отсутствует. Рекомендованные показания к проведению генетической диагностики следующие:

- наличие ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы;
- утолщение ахилловых сухожилий;
- уровень ОХС $>7,5$ ммоль/л, ХСЛНП $>4,9$ ммоль/л;
- отягощённый анамнез – наличие ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта, перемежающейся хромоты в молодом возрасте (<55 лет – для мужчин, <60 лет – для женщин);
- отягощённая наследственность – наличие инфаркта миокарда, внезапной смерти у родственника 1 или 2 линии в молодом возрасте (для мужчин – <55 лет, для женщин – <60 лет).

При наличии данных клинических признаков диагноз СГХС является вероятным/определённым и эффективность генетической диагностики составляет 80%. Если диагноз СГХС возможный, то эффективность выявления моногенной причины составляет только 25%. На основании этого предлагаются различные алгоритмы использования генетической диагностики [4], отраженные на рисунке 1.

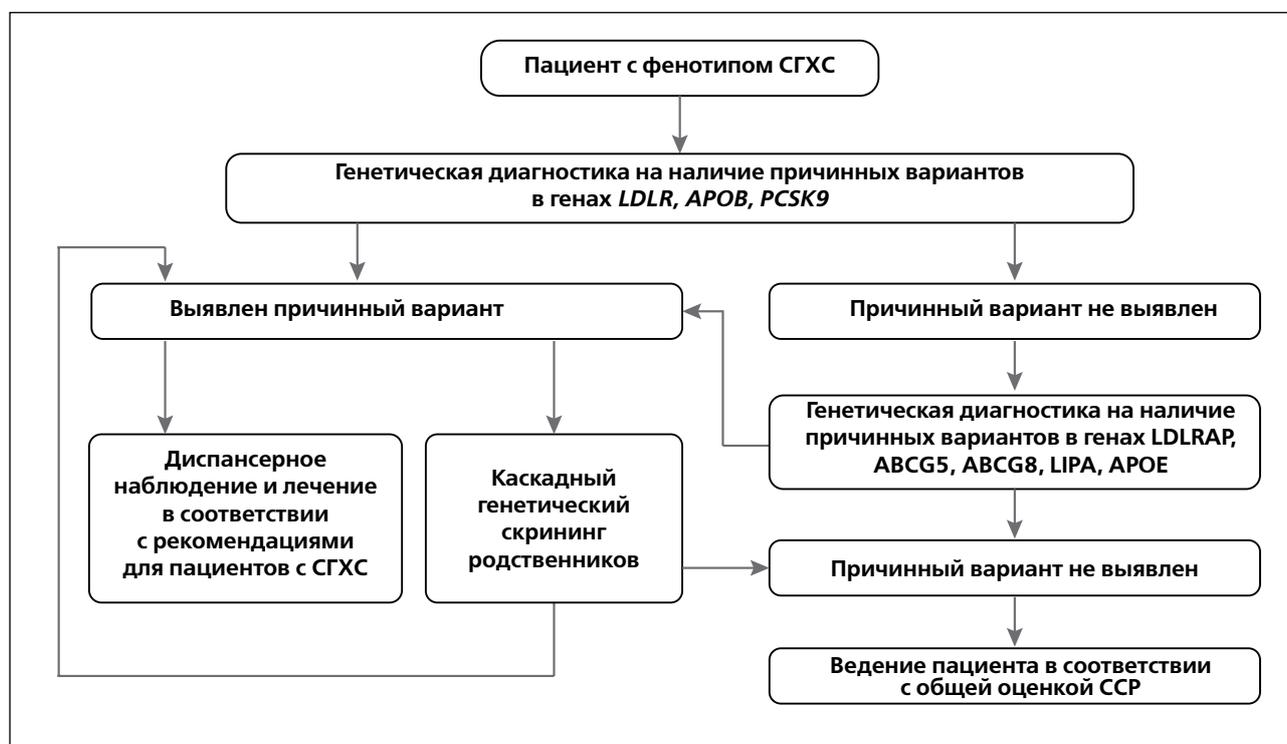
Кроме того, генетическая диагностика в случае выявления мутации даёт дополнительные 8 баллов в алгоритме постановки диагноза СГХС по Нидерландским критериям, приведенным в таблице 1 [8].

В рекомендациях NICE (National Institute for Health and Care Excellence) генетической диагностике

отводится важное место. В частности, при использовании критериев Simon Broome для диагностики СГХС все пациенты с подозрением на СГХС должны проходить генетическую диагностику для подтверждения диагноза и прохождения каскадного скрининга родственников [9]. Фрамингемская шкала оценки риска ССЗ не должна применяться у таких пациентов, поскольку эти пациенты уже имеют высокий риск развития ССЗ. У детей с риском СГХС вследствие наличия заболевания у родителя генетическое исследование должно проводиться с 10 лет при наличии подтвержденной мутации или должен контролироваться уровень ХС ЛНП, если ДНК-тестирование не проводилось [10].

Говоря о важности генетической диагностики, следует отметить значение каждого гена, мутации в котором приводят к нарушению липидного обмена. Основным геном, вызывающим данное заболевание, является ген рецептора липопротеида низкой плотности (LDLR). Данный ген кодирует рецептор липопротеидов низкой плотности (ЛНП), преимущественно расположенный в печени. Рецептор связывается с частицами, содержащими аполипопротеин В-100 (apoB-100) и аполипопротеин Е (apoE) (главным образом с ЛНП, ремнантами хиломикрон и липопротеидами промежуточной плотности), убирая их из крови посредством эндоцитоза. Липопротеиновые частицы разрушаются в лизосомах с высвобождением холестерина.

Рисунок 1. Алгоритм генетической диагностики СГХС



Примечания: СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССР – сердечно-сосудистый риск, ABCG5 – аденозинтрифосфат-связывающие кассетные транспортеры G5, ABCG8 – аденозинтрифосфат-связывающие кассетные транспортеры G8, APOB – аполипопротеин В, APOE – аполипопротеин Е, LDLR – рецептор липопротеидов низкой плотности, LDLRAP1 – белок-адаптер рецептора липопротеидов низкой плотности 1, LIPA – лизосомная кислая липаза, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Таблица 1. Роль генетического анализа в Нидерландских диагностических критериях гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Критерий	Баллы
1. Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у детей младше 18 лет	2
2. Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3. Физикальное обследование*	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы <45 лет	4
4. Уровень ХС ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
4,9–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,8 ммоль/л	1
5. Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов LDLR, APOB или PCSK9	8

Примечания: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, APOB – аполипопротеин В, LDLR – рецептор липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Повышение внутриклеточного количества холестерина подавляет активность ГМГ-КоА-редуктазы, внутренний синтез холестерина и активность рецепторов ЛНП. Рецепторы ЛНП, связываясь с пропротеин субтилизин-кексин подобной конвертазой (PCSK9) могут быть разрушены в лизосомах гепатоцитов, в норме рецепторы должны вернуться на клеточную поверхность (ресайклинг рецепторов ЛНП). Отсутствие или дисфункция рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов вследствие мутации в гене LDLR ведет к выраженному повышению уровня ХС ЛНП и ОХС плазмы крови и раннему развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Мутации в гене рецептора ЛНП (LDLR) являются «классическими» и встречаются в 95% случаев при «положительной» генетической диагностике при СГХС. Мутации, возникающие в одной копии гена, приводят к развитию гетерозиготной формы СГХС. Мутации, поражающие две копии гена, приводят к развитию тяжелой и редко встречаемой гомозиготной форме СГХС, лечение которой требует инновационных подходов, а раннее подтверждение диагноза является жизненно необходимым.

На сегодняшний день описано более 1000 мутаций в данном гене. Не все мутации имеют одинаковое

фенотипическое проявление. Терапевтический ответ на лечение может также зависеть от типа мутации. Существуют 5 классов мутаций в гене рецептора.

1. Мутации первого класса известны как null alleles. Эти мутации вызывают усечение белка или нарушение сплайсинга, что приводит к нарушению продукции мРНК, что в свою очередь вызывает нарушение синтеза белка. Данные мутации располагаются в 1 экзоне LDLR и составляют 4,6% от всех мутаций в этом гене.

2. Мутации второго класса нарушают структуру белка после его синтеза в процессе его транспорта между эндоплазматическим ретикулом и аппаратом Гольджи. Этот дефект вызывается, как правило, миссенс-мутациями или небольшими делециями в гене рецептора. Данные мутации располагаются в экзонах 2–6, кодирующих лиганд-связывающий домен, и составляют около 40,7% от всех мутаций в данном гене.

3. Мутации третьего класса нарушают связывание между ЛНП и рецептором ЛНП. Они могут нарушать фолдинг белка и вести к образованию дефектного белка, удерживаемого в саркоплазматическом ретикуле. Это гетерогенная группа, поскольку активность колеблется от 2 до 30%. Расположены они в экзонах 7–14 и составляют 46% от всех описанных

на сегодняшний день мутаций.

4. Мутации четвертого класса нарушают процесс интернализации, продуцируя белки, не способные группироваться в ямки, покрытые клатрином. Они располагаются в экзоне 15 и составляют небольшую группу описанных вариантов.

5. Мутации пятого класса приводят к нарушению ресайклинга рецептора и возвращению его на поверхность клеточных мембран. Расположены они в экзонах 16-18 и составляют 5,9% от общего количества мутаций.

Гетерогенность клинических проявлений и ответа на лечение связана с классом мутации и ее воздействием на белок, что было показано во многих клинических исследованиях. Пациенты, у которых возникают мутации 1 класса, плохо отвечают на терапию статинами. После года лечения только у 22,5% пациентов ХС ЛНП снижается до уровня $<3,4$ ммоль/л по сравнению с 27,1% при других классах мутаций и 47,4% – у пациентов без мутаций [11].

Аполипопротеин В (apoB) – этот белок находится в плазме в двух основных изоформах: короткая версия под названием apoB-48 (основной компонент хиломикрон) и более длинная версия, известная как apoB-100 (присутствует в липопротеидах очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеидах промежуточной плотности, липопротеидах низкой плотности и липопротеиде (a) (Лп (a))). ApoB-100 участвует в связывании с рецептором ЛНП. Он действует как сигнал распознавания для клеточного связывания и интернализации частиц ЛНП. Ген APOB кодирует белок аполипопротеин В. Мутации в домене, связывающем рецептор apoB-100, препятствуют связыванию ХС ЛНП с рецептором ЛНП. Данные мутации встречаются реже – в 3-5% случаев. Наиболее распространенной является мутация p.Arg3527Gln, возможно кельтского происхождения [12], которая встречается у 2-5% больных СГХС. Многочисленные исследования, проведенные у носителей данного варианта, ассоциированы с более легким фенотипом болезни и лучшим ответом на терапию статинами. 32% носителей этого варианта могут иметь нормальный фенотип вследствие неполной пенетрантности мутации [13]. Тем не менее генетическая диагностика важна и для этих пациентов, поскольку риск развития раннего атеросклероза у этих больных выше, чем в общей популяции [14]. Средний возраст развития коронарной болезни сердца у носителей вариантов в гене APOB – 50 лет по сравнению с 45 годами у пациентов с мутациями в LDLR-гене.

Говоря о дислипидемиях в целом, важно отметить, что мутации потери функции белка в гене APOB приводят к неспособности продукции ЛОНП и к выраженному снижению уровня триглицеридов и ОХС в плазме крови, вызывая гипобеталипопротеинемию или абеталипопротеинемию с аутосомно-доминантным методом наследования. Генетическая диагностика позволяет вовремя

поставить диагноз этого редкого заболевания, симптомы которого зависят от укорочения apoB белка и связаны с поражением кишечника, печени (вплоть до цирроза печени и гепатокарциномы) и тяжелыми неврологическими расстройствами. Тяжелые пациенты могут нуждаться в назначении диеты с низким содержанием жиров и жирорастворимых витаминов [15,16].

Еще один ген, отвечающий за развитие СГХС – это ген, кодирующий PCSK9. PCSK9 регулирует уровни рецептора ЛНП, необходимые для гомеостаза ОХС, связываясь с рецептором ЛНП и индуцируя его деградацию в лизосомах. Если PCSK9 не связывается, рецептор возвращается на поверхность клетки и может продолжить убирать свободный ХС из крови. Мутации в этом гене ассоциированы с противоположными фенотипами в зависимости от их функционального эффекта. Мутации усиления функции белка, которые встречаются в 1% случаев, вызывают СГХС третьего типа [17]. Мутации, вызывающие потерю функции белка, приводят к резкому снижению уровня ЛНП. Крупное 15-летнее исследование показало, что носители мутаций потери функции белка PCSK9 продемонстрировали снижение уровня ЛНП на 30% у лиц афроамериканского происхождения и на 15% – у лиц европейского происхождения. Риск развития коронарной болезни сердца был снижен на 88% у лиц афроамериканского происхождения и на 44% – у лиц европейского происхождения [18]. Именно данное исследование послужило основой для создания современного метода лечения пациентов с СГХС ингибиторами PCSK9, которые наиболее эффективны у пациентов с мутациями усиления функции в данном гене, а также с мутациями в гене рецептора ЛНП.

Мутации в гене белка-модулятора рецептора ЛНП (LDLRAP1) встречаются крайне редко и обладают аутосомно-рецессивным способом наследования.

При этом, несмотря на данные многочисленных исследований, представленные выше и доказывающие значение генетики в тяжести фенотипа и выраженности терапевтического эффекта, генетическое тестирование [19] не влияло на терапию. В любом случае пациенты должны были получать терапию статинами в качестве монотерапии или в комбинации с эзетимибом, а в случае недостижения целевого уровня ХС ЛНП – дополнительно ингибиторы PCSK9 [20]. Однако в последнее время таргетная терапия приобретает все большие масштабы. Появляется большое количество принципиально новых гиполипидемических препаратов. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с гомозиготной СГХС (TESLA Part B), эволокумаб, вводимый по 420 мг каждые 4 недели, был эффективен в снижении уровня ХС ЛНП на 40,8% по сравнению с плацебо у 57% пациентов, имеющих одну или две дефектные аллели рецептора ЛНП. Отсутствие ЛНП-рецепторов

(null mutation) приводило к полному отсутствию ответа на эволокумаб у пациентов с двумя отрицательными или подозреваемыми отрицательными мутациями [21]. В исследовании The ODYSSEY HoFH Trial у пациентов с клиническим диагнозом гомозиготная СГХС эффективность терапии алирокумабом 150 мг/1 раз в 2 недели также зависела от типа мутации гена LDLR и у носителей одного или двух аллелей null mutation была минимальной [22]. Наши результаты также подтверждают эти закономерности. У пациента компаунд-гетерозиготы в гене рецептора ЛНП (LDLR): rs137929307 (приводящие к снижению экспрессии LDLR на клеточной поверхности) и с.2312_2547del (приводящие к нефункциональным LDLR) назначение ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе 150 мг/1 раз в 2 недели в дополнение к терапии статинами и эзетимибом снизило уровень ХС ЛНП только на 4,1%. Более раннее лечение пациента мипомерсеном в дозе 200 мг имело лишь умеренную эффективность (снижение ХС ЛНП на 13,4%). Напротив, применение эвинакумаба в дозе 15 мг/кг 1 раз в месяц снизило уровень ХС ЛНП на 62% [23].

Из относительно новых препаратов, как вошедших в рекомендации РФ по дислипидемии [24], так и проходящих различные фазы клинических исследований, будет целесообразно кратко описать механизм действия и клиническую эффективность следующих средств:

- бемпедоевая кислота (ингибитор АТФ-цитратлиазы);
- алирокумаб, эволокумаб (моноклональные полностью гуманизированные антитела к PCSK9);
- инклисиран (миРНК, ингибитор синтеза PCSK9);
- эвинакумаб (моноклональные антитела к ангиопоэтинподобному белку 3 (ANGPTL3));
- обидетрапиб (блокатор белка-переносчика эфиров холестерина (СЕРТ));
- домитапид (ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР));
- мипомерсен (антисмысловый олигонуклеотид к апоВ, блокатор апоВ-100).

Бемпедоевая кислота

Данный препарат ингибирует АТФ-цитратлиазу (ACL), действует в гепатоцитах, повышая экспрессию рецептора ЛНП [25-27]. Однако ХС ЛНП снижается только на 13-24% [28]. Возможно, бемпедоевая кислота может быть использована у пациентов с непереносимостью статинов или их неэффективностью.

Генетическое исследование помогает выявить непереносимость статинов, которая встречается в 1–10% случаев, однако из-за низкого уровня проведения генетического исследования наблюдается его гиподиагностика. Метаанализ 40 000 пациентов показал, что два локуса генома SORT1/CELSR2/

PSRC1 и SLCO1B1 обуславливают внутриклеточный транспорт статинов, поэтому у 5% больных эффект от статинотерапии неадекватный. Мутации гена PCSK9 также могут влиять на резистентность к статинам, так что генетическая диагностика здесь очень важна для определения назначения нужного препарата [29]. Наиболее частый вариант в гене SLCO1B1, вызывающий миопатию статинов, – это р.Val174Ala. Этот вариант является хорошо известным полиморфизмом, присутствующим примерно у 20% в европейской популяции (rs4149056), который был достоверно продемонстрирован в ассоциации со статининдуцированной миопатией. Данный полиморфизм определяется гаплотипом SLCO1B1*5. Ген SLCO1B1 кодирует органический анион-транспортер (OATP1B1). Данный белок, первоначально обнаруженный в печени, регулирует обмен большого количества лекарственных препаратов и натуральных продуктов. Эффект этого полиморфизма был продемонстрирован в большом исследовании геномной ассоциации, выполненном у 85 субъектов с определенной или предполагаемой миопатией по сравнению с 90 субъектами контроля, каждый из которых принимал 80 мг симвастатина ежедневно как часть исследования, в котором участвовали 12 000 человек. Авторы показали, что отношение шансов для миопатии было 4,5 (95% достоверный интервал [ДИ: от 2,6 до 7,7]) на каждую копию С-аллеля (этот вариант в гетерозиготном носительстве) и 16,9 (95% ДИ: от 4,7 до 61,1) у гомозиготных носителей (данный пациент) по сравнению с ТТ гомозиготами (wild-type аллель). Более чем 60% от этих случаев миопатий относятся к С-варианту. Ассоциации rs4149056 с миопатиями повторялись в исследовании 40 мг симвастатина ежедневно, что также показало ассоциацию между rs4149056 и холестеринснижающим эффектом симвастатина [30]. Пересмотренные в 2014 клинические рекомендации CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines) по поводу SLCO1B1 и симвастатининдуцированной миопатии рекомендуют носителям данного варианта (СС или СТ генопит rs4149056) назначать невысокие дозы статина или альтернативный статин (права-статин или розувастатин). Они также рекомендуют контролировать уровень креатинфосфокиназы [31]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США выступает против дозы симвастатина 80 мг ежедневно. У пациентов с С-аллелями гена SLCO1B1 rs4149056, есть риск усиления миопатии даже при невысокой дозе симвастатина (40 мг в день). Поэтому если оптимальный ответ на лечение не достигается на сниженной дозе, необходимо искать другие методы лечения и современные препараты, включая бемпедоевую кислоту, которая может служить такой альтернативой.

Алирокумаб, эволокумаб

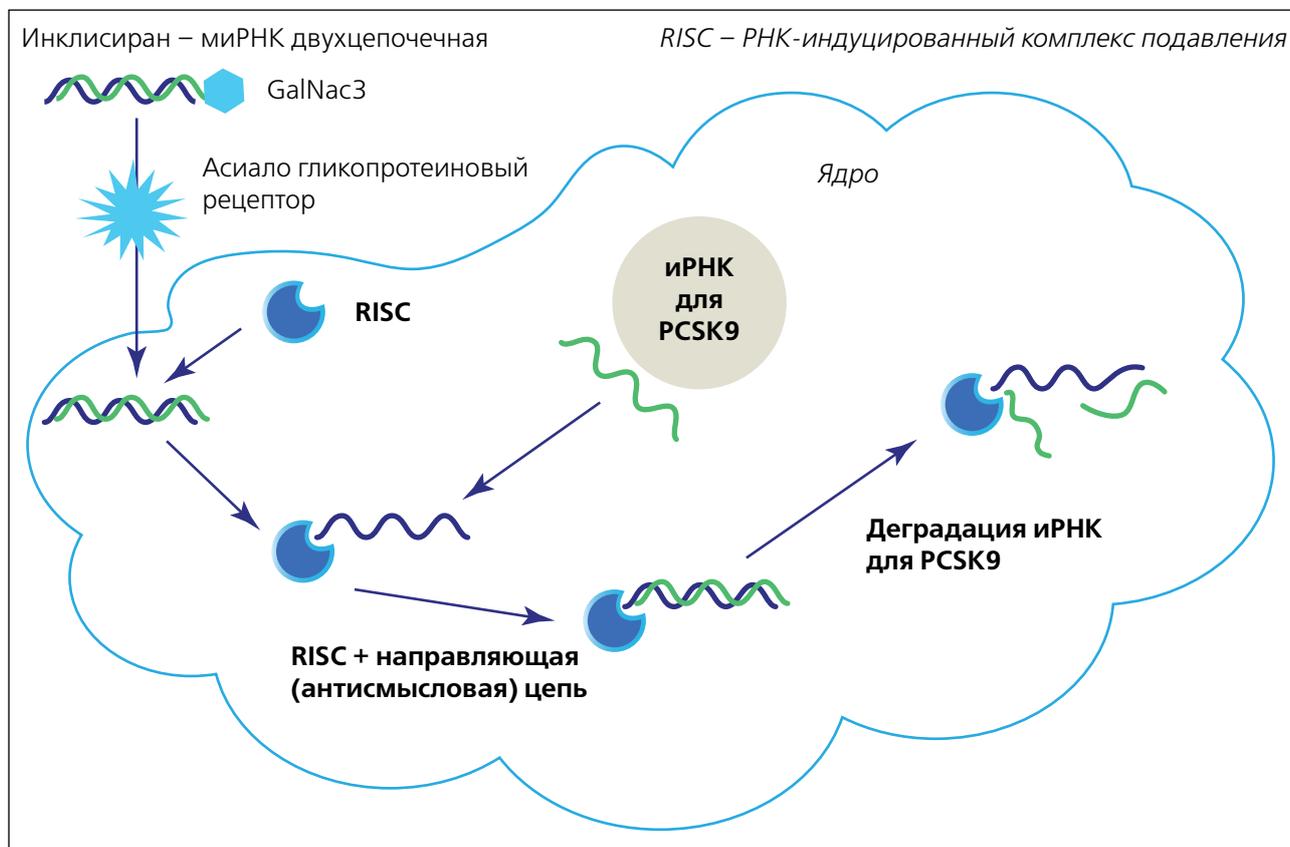
Моноклональные антитела к PCSK9 достаточно прочно вошли в практику кардиологов. Алирокумаб изучен в клинических исследованиях в рамках программы ODYSSEY OUTCOME [32-35], эволокумаб изучен в рамках программы исследований PROFICIO [36,37]. Данные крупные программы продемонстрировали влияние этих моноклональных антител на общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистые события, периферический атеросклероз, тромбозы, регрессию атеросклеротической бляшки. Уровень ХС ЛНП снижается примерно на 60%, уровень Лп(а) на – 40%. Важно отметить, что ген Лп(а) выходит на второе место после гена рецептора ЛНП по значимости в изучении и лечении СГХС [38]. Два крупных недавних исследования на взрослых и детях, у которых был установлен клинический диагноз СГХС, показали одинаковые результаты: высокие значения Лп(а) (>50 мг/дл), которые также сопряжены с риском смерти, чаще определяются у лиц без мутаций в трех известных генах: LDLR, APOB, PCSK9 [39]. 15-25% пациентов с диагнозом СГХС могут быть «ре-классифицированы» в сторону отсутствия этого диагноза, если применить формулу коррекции уровня ХС ЛНП на уровень ОХС, содержащегося в частицах Лп(а). До недавнего

времени считалось, что эта доля составляет около 30%. Теперь оказалось, что вклад Лп(а) в уровень ОХС и ХС ЛНП очень разный и есть смысл делать поправку уровня ХС ЛНП, по крайней мере у лиц с ХС ЛНП 5-6,5 ммоль/л, при оценке клинической вероятности наличия СГХС. Генетика может помочь решить данный вопрос.

Инклизиран

Помимо возможности инактивировать циркулирующую PCSK9, в 2022 году появилась возможность блокировать непосредственно синтез данного белка. Новый препарат инклизиран при уникальном режиме дозирования является таргетным, что сводит на нет побочные эффекты и межлекарственные взаимодействия. Инклизиран представляет собой малую интерферирующую РНК, которая состоит из несущей и направляющей цепей. Эти две цепи соединены с GalNac (N-ацетил-галактозамин), который связывается с асиалогликопротеиновым рецептором и переносит РНК в клетку. Далее направляющая цепь направляет комплекс RISC (РНК-индуцированный комплекс подавления) к таргетной матричной РНК, ответственной за синтез PCSK9, и разрушает ее, что продемонстрировано на рисунке 2.

Рисунок 2. Механизм действия малой интерферирующей РНК инклизирана



Примечание: GalNac3 – триантеннарный N-ацетилгалактозамин, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинаового типа 9, RISC – РНК-индуцированный комплекс подавления.

Таким образом, нарушается синтез PCSK9, что в конечном итоге ведет к увеличению количества рецепторов к ХС ЛНП на поверхности гепатоцитов. С препаратом инклисиран проведены и проводятся многочисленные клинические исследования в рамках программы ORION. Наибольший интерес представляют исследования ORION 9, 10 и 11 [40,41]. Было показано, что терапия инклисираном по схеме: 1-я инъекция, 2-я инъекция через 90 дней и далее 1 инъекция раз в 6 месяцев позволяет снизить уровень ХС ЛНП примерно на 50%, а уровень Лп(а) – на 20%. Препарат не имеет лекарственных взаимодействий, его эффективность не зависит от функции печени и почек. В крови инклисиран определяется в течение первых 48 часов. Однако, подобно моноклональным антителам к PCSK9, исходя из механизма действия можно предположить, что его эффективность резко снизится у пациентов с полным отсутствием рецепторов к ХС ЛНП или с их крайне низким количеством.

Эвинакумаб

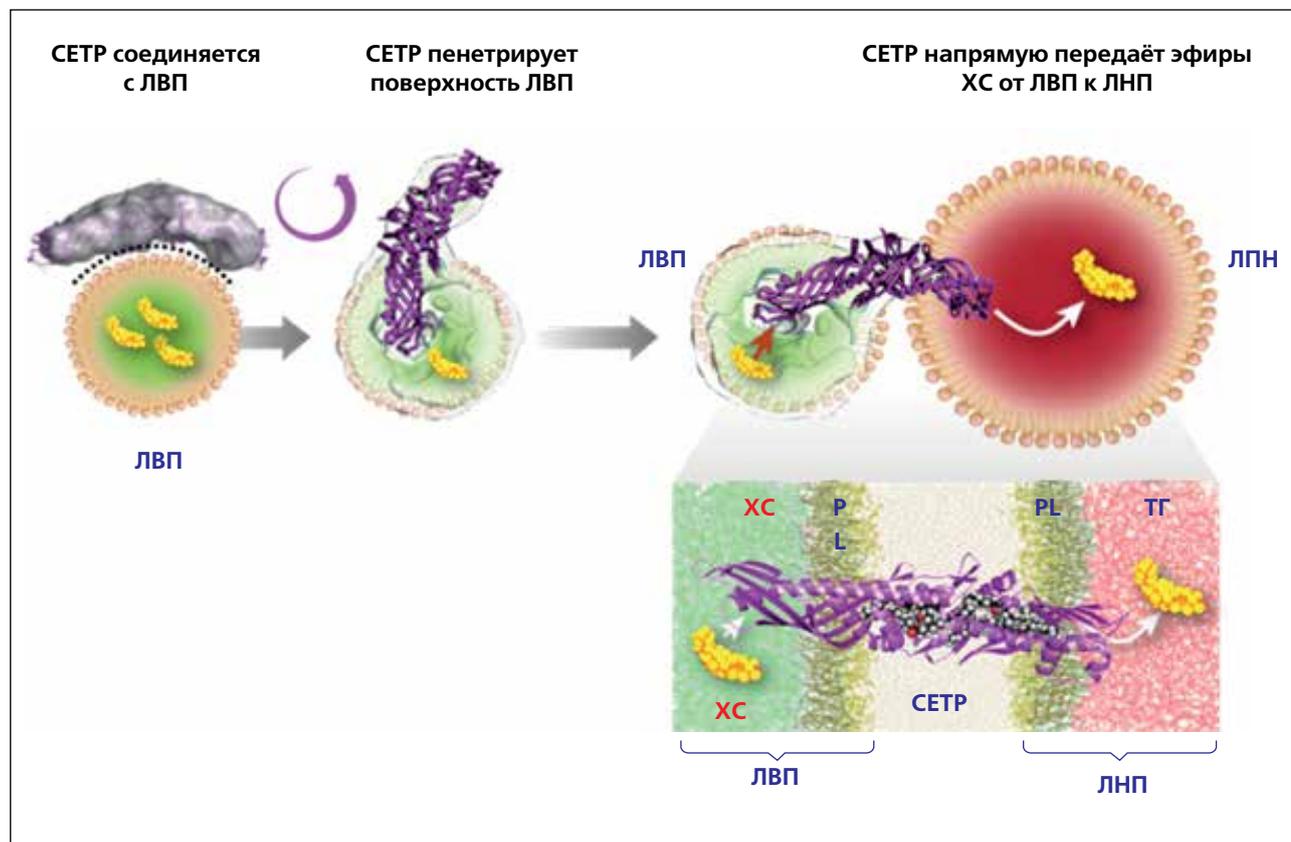
Данный препарат представляет собой моноклональные антитела к ангиопоэтинподобному белку (ANGPTL3). То, что он может быть многообещающим препаратом для лечения пациентов с гомо-

зиготной СГХС, показано в исследовании 3 ELIPSE HoFH Study: добавление ингибитора ANGPTL3, эвинакумаба, у больных с гомозиготной СГХС (n=65) [42] показало снижение ХС ЛНП практически в одинаковой степени у больных как с Null/Null мутацией, так и без неё на 45-50%.

Обицетрапиб (блокатор белка-переносчика эфиров холестерина CETP)

Роль CETP в развитии атеросклероза за счет переноса эфиров холестерина от антиатерогенных липопротеидов к проатерогенным доказана, что продемонстрировано на рисунке 3 [43,44]. CETP ингибиторы были первоначально разработаны на основе предпосылки, что увеличение ХС ЛВП может предотвратить развитие ССЗ [45]. Первый препарат из этой группы постигла неудача. Препарат далцетрапиб изучен в плацебо-контролируемом исследовании Dal-OUTCOMES, в которое были включены 16 000 больных, перенесших инфаркт миокарда [46]. ХС ЛВП увеличился от 4 до 11% в группе плацебо и от 31 до 40% в группе далцетрапиба, ХС ЛНП снизился крайне незначительно. Далцетрапиб не повлиял на твердые конечные точки. Аналогичная ситуация и с препаратом эвацетрапиб, который изучен в плацебо-контролируемом

Рисунок 3. Роль CETP в развитии атеросклероза



Примечания: ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, CETP – блокатор белка-переносчика эфиров холестерина.

исследовании ACCELERATE с включением 12 000 больных, перенёсших ОКС или имеющие другие ССЗ [47]. Хотя и в данном исследовании имелись нюансы – ХС ЛНП был измерен с использованием прямого анализа, а не методом препаративного ультрацентрифугирования, который является более чувствительным при низких абсолютных значениях ХС ЛНП. Конечные точки на эвацетрапибе были оценены некорректно вследствие низкой статистической мощности и длительности исследования, вероятно это послужило причиной отсутствия влияния его на твёрдые конечные точки. Несколько другая история с препаратом данной группы анацетрапибом. Результаты REVEAL study были первоначально неверно истолкованы на основании сообщения о снижении ХС ЛНП на 41%. Оценивались твёрдые конечные точки у 30 000 пациентов с поражением клапанного аппарата, находящиеся на гиполипидемической терапии. Данный препарат показал влияние на все составляющие основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события [48]. Успешным может считаться исследование ROSE с использованием обицетрапиба [49]. Это было плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование II фазы: обицетрапиб 5 и 10 мг как усиление статинотерапии. Показано снижение уровня ХС ЛНП на 41% и 51% (для 5 и 10 мг соответственно). Снижение ХС ЛНП >60% было получено у 20% на обицетрапибе 5 мг, снижение ХС ЛНП >60% было получено у 40% на обицетрапибе 10 мг. Продемонстрировано снижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 20% [50].

Ломитапид

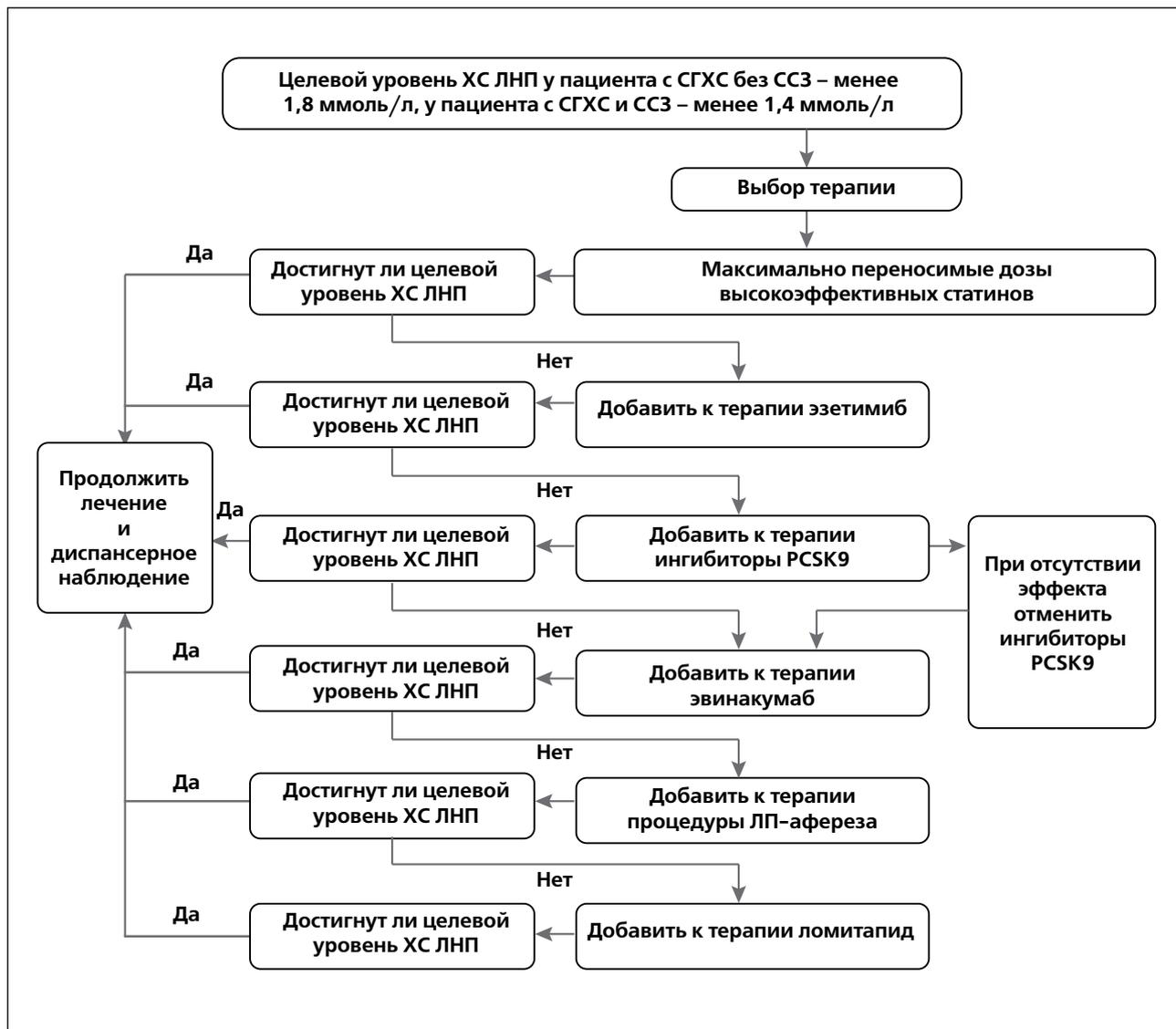
Данный препарат является ингибитором микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР), фермента, локализованного в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и энтероцитов. Этот фермент отвечает за синтез ЛОНП в печени и хиломикронов в кишечнике [51]. Ломитапид был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Европейским агентством по лекарственным средствам и другими регулирующими органами для лечения гиперхолестеринемии у взрослых пациентов с гомозиготной СГХС [52]. Клинические испытания показали, что ломитапид снижает уровень ХС ЛНП примерно на 40% у пациентов с гомозиготной СГХС, получающих лечение статинами с аферезом ЛНП или без него, с приемлемым профилем безопасности и переносимости. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются желудочно-кишечные симптомы, частота которых снижается при длительном лечении, а увеличение содержания жира в печени остается стабильным [53]. Этот побочный эффект значительно ограничивает применение данного препарата и требует особого обоснования для его использования. Как раз

в этом случае огромную помощь может оказать генетический анализ.

Мипомерсен

Препарат представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, блокирующий синтез апоВ-100, который вводят посредством подкожной инъекции. После введения мипомерсен вызывает селективную деградацию мРНК апоВ-100 и ингибирование трансляции белка. В конечном итоге это приводит к существенному снижению уровней ХС ЛНП и других липопротеидов. Мипомерсен одобрен для лечения гомозиготной СГХС. Снижение ХС ЛНП и апоВ-100 составляет 30-40%, Лп(а) – 25%. Несмотря на благоприятное влияние на профиль липидов, некоторые опасения усиливаются профилем безопасности. На самом деле терапия мипомерсеном связана с повышенным риском реакций в месте инъекции, стеатоза печени, повышения активности печеночных ферментов и гриппоподобных симптомов [54,55]. Таким образом, имеется достаточно большое количество групп гиполипидемических препаратов, использующих разные механизмы действия. Это блокада синтеза холестерина, ингибирование PCSK9, блокирование выработки апоВ, воздействие на ANGPTL3, CETP, MTP. Предприняты попытки генной терапии гетерозиготной формы СГХС при наличии мутаций усиления функций в гене PCSK9 в исследовании Heart-1 VERVE-101. Параллельно с этим ведутся исследования по программе ANGPTL3 (VERVE-201), направленные на блокирование в печени гена ANGPTL3, который является ключевым регулятором метаболизма ОХС и триглицеридов. Данная программа направлена на лечение гомозиготной формы СГХС путем однократной инфузии препарата в течение всей жизни, которая потенциально сможет остановить прогрессирование болезни. Подобные исследования невероятно перспективны и дают большую надежду пациентам с неизлечимыми ранее генетическими заболеваниями. Расширившиеся терапевтические возможности открывают новые предпосылки для внедрения генетического анализа в практику кардиолога. Например, в 2022 году был представлен алгоритм лечения гомозиготной СГХС [56], представленный на рисунке 4.

Генетическая диагностика может дополнить алгоритм и позволить сразу ответить на вопрос о том, будут ли эффективны ингибиторы PCSK9 у пациента? Большинство из вышеперечисленных препаратов имеют очень высокую стоимость. Некоторые из них имеют очень продолжительное действие до 6 месяцев. Некоторые имеют достаточно серьезные побочные эффекты. Поэтому мы не можем назначать, например, ломитапид, мипомерсен, а в случае появления в клинической практике – эвинакумаб, обицетрапид для того, чтобы просто оценить их гиполипидемический эффект у конкретного пациента. Кроме того, пациенты могут получить ряд таких дорогостоящих

Рисунок 4. Алгоритм лечения гомозиготной СГХС

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

препаратов, только пройдя сложные юридические процедуры, что делает практически невозможной их замену в случае неудачи.

Таким образом, новые реалии диктуют необходимость в ряде случаев устанавливать конкретную причину дислипидемии, то есть находить «поломку», которая привела к гиперхолестеринемии у конкретного пациента. Точное выявление аномалии позволит кардиологу, специализирующемуся на нарушениях липидного обмена:

1. Поставить точный диагноз и обеспечить раннее начало терапии.
2. Провести каскадный скрининг родственников, позволяющий раньше выявить заболевания у детей.
3. Провести адекватную стратификацию риска и прогноз заболевания.
4. Назначить более эффективную для конкретного

пациента таргетную терапию.

Заключение

Данная публикация призвана привлечь внимание к вопросам генетического анализа у пациентов с нарушениями липидного обмена. Если ранее подобный анализ представлялся больше интересным с точки зрения научной направленности, чем практической, то с появлением новых медикаментозных возможностей данный метод может оказать серьёзную помощь в клинической практике. Несомненно, принятие показаний к генетической диагностике у пациентов с дислипидемией требует тщательной проработки с привлечением ведущих российских специалистов в области липидологии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансирования.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest or funding.

Список литературы / References

1. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-2437. doi: 10.1093/eurheartj/ehv157.
2. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sbarabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742-1759. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
3. Mesbkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Sbalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA, On Behalf Of The Fh-Esse-Rf Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Pers Med*. 2021;11(6):464. doi: 10.3390/jpm11060464.
4. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-680. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
5. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e013225. doi: 10.1161/JAHA.119.013225.
6. Klan ar G, Gro elj U, Kova J, Bratani N, Bratina N, Trebu ak Podkraj ek K, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1250-1257. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.017.
7. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-2589. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520.
8. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1187-1193. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.056.
9. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309-325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
10. Marks D, Thorogood M, Farrer JM, Humphries SE. Census of clinics providing specialist lipid services in the United Kingdom. *J Public Health (Oxf)*. 2004;26(4):353-354. doi: 10.1093/pubmed/fdb176.
11. Santos PC, Morgan AC, Jannes CE, Turolla L, Krieger JE, Santos RD, et al. Presence and type of low density lipoprotein receptor (LDLR) mutation influences the lipid profile and response to lipid-lowering therapy in Brazilian patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):206-210. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.028.
12. Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48(1):1-18. doi: 10.3109/10408363.2011.565585.
13. Ejarque I, Real JT, Martinez-Hervas S, Chaves FJ, Blesa S, Garcia-Garcia AB, et al. Evaluation of clinical diagnosis criteria of familial ligand defective apoB 100 and lipoprotein phenotype comparison between LDL receptor gene mutations affecting ligand-binding domain and the R3500Q mutation of the apoB gene in patients from a South European population. *Transl Res*. 2008;151(3):162-167. doi: 10.1016/j.trsl.2007.12.001.
14. Huijgen R, Vissers MN, Kindt I, Trip MD, de Groot E, Kastelein JJ, et al. Assessment of carotid atherosclerosis in normocholesterolemic individuals with proven mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(4):413-417. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959239.
15. Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, Cefalu AB, Noto D, Magnolo L, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):e19-27. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.003.
16. Hooper AJ, Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):423. doi: 10.1007/s11883-014-0423-3.
17. Cameron J, Holla III, Ranbeim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Hum Mol Genet*. 2006;15(9):1551-1558. doi: 10.1093/bmg/ddl077.
18. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-1272. doi: 10.1056/NEJMoa054013.
19. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1832-1839. doi: 10.1093/eurheartj/ehx111.
20. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Balakbonova TV, Gurevich VS, et al. Eurasian association of cardiology (EAC)/ Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;(2):6-29. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахоннова Т.В., Гуревич В.С., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(2):6-29). doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.

21. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341-350. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
22. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charnng MJ, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):131-142. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.027.
23. Limonova A, Ershova A, Meshkov A, Kiseleva A, Divashuk M, Drapkina O. Evinacumab for treatment of compound heterozygous familial hypercholesterolemia – how genetics can predict effectiveness of lipid-lowering drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77 (18_Suppl_1):3010. doi: 10.1016/S0735-1097(21)04365-5.
24. Клинические рекомендации Нарушения липидного обмена: клин. рек. МЗ РФ. 2023.
25. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lbotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:13457. doi: 10.1038/ncomms13457.
26. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(23):8132-8137. doi: 10.1073/pnas.0500269102.
27. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
28. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603. doi: 10.1177/2047487319864671.
29. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289(13):1681-1690. doi: 10.1001/jama.289.13.1681.
30. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
31. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423-428. doi: 10.1038/clpt.2014.125.
32. 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;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
33. Ray KK, Colboun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):618-628. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5.
34. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brüggeault MF, Dalby AJ, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019;140(2):103-112. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840.
35. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;141(20):1608-1617. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524.
36. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJ, Ballantyne CM, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J*. 2016;176:83-92. doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.019.
37. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J*. 2016;173:94-101. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.015.
38. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
39. de Boer LM, Hutten BA, Zwinderman AH, Wiegman A. Lipoprotein(a) levels in children with suspected familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study. *Eur Heart J*. 2023;44(16):1421-1428. doi: 10.1093/eurheartj/ehac660.
40. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805.
41. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
42. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
43. Zhang M, Lei D, Peng B, Yang M, Zhang L, Charles MA, et al. Assessing the mechanisms of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(12):1606-1617. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.09.004.
44. Lei D, Rames M, Zhang X, Zhang L, Zhang S, Ren G. Insights into the Tunnel Mechanism of Cholesteryl Ester Transfer Protein through All-atom Molecular Dynamics Simulations. *J Biol Chem*. 2016;291(27):14034-14044. doi: 10.1074/jbc.M116.715565.

45. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619.
46. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-2099. doi: 10.1056/NEJMoa1206797.
47. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-1942. doi: 10.1056/NEJMoa1609581.
48. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1217-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1706444.
49. Nicholls SJ, Dittmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(8):1672-1678. doi: 10.1038/s41591-022-01936-7.
50. Late-Breaking Science Abstracts and Featured Science Abstracts From the American Heart Association's Scientific Sessions 2021 and Late-Breaking Abstracts in Resuscitation Science From the Resuscitation Science Symposium 2021. *Circulation*. 2021;144(25):e564-e593. doi: 10.1161/CIR.0000000000001041.
51. Khoury E, Brisson D, Roy N, Tremblay G, Gaudet D. Review of the long-term safety of lomitapide: a microsomal triglycerides transfer protein inhibitor for treating homozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):403-414. doi: 10.1080/14740338.2019.1602606.
52. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid*. 2019;14:19-30. doi: 10.2147/CE.S174169.
53. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020;14(6):807-817. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.006.
54. Chambergo-Michilot D, Alur A, Kulkarni S, Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:73-80. doi: 10.2147/VHRM.S191965.
55. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, Ruscica M, Corsini A, Cicero AFG. Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 2019;79(7):751-766. doi: 10.1007/s40265-019-01114-z.
56. Rosenson RS. Evidence-Based, Mechanistic Approach to the Management of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Case Rep*. 2022;4(20):1331-1334. doi: 10.1016/j.jaccas.2022.08.017.