

Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения

Президиум экспертного совета: Ю. А. Карпов (Москва), В. В. Кухарчук (Москва), С. А. Бойцов (Москва)

Эксперты: М. И. Воевода (Новосибирск), В. В. Гафаров (Новосибирск), В. С. Гуревич (Санкт-Петербург), М. В. Ежов (Москва), В. В. Кашталап (Кемерово), А. А. Козлов (Тюмень), Г. А. Коновалов (Москва), В. О. Константинов (Санкт-Петербург), В. А. Корнева (Петрозаводск), И. В. Леонтьева (Москва), К. С. Лихоманов (Томск), П. П. Малышев (Москва), А. Н. Мешков (Москва), С. Н. Покровский (Москва), М. С. Сафарова (Москва), И. В. Сергиенко (Москва), А. А. Соколов (Санкт-Петербург), А. В. Сусеков (Москва), М. Ю. Щербакова (Москва)

Абстракт

Нарушения липидного обмена вносят существенный вклад в развитие осложнений атеросклероза. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее частой причиной преждевременной смерти от ишемической болезни сердца. В России расчетное число больных гетерозиготной формой СГХС (геСГХС) может составлять около 287 000, гомозиготной формой СГХС (гоСГХС) – 150–300 больных. Однако истинная распространенность заболевания остается неизвестной. Невысокая осведомленность об СГХС среди населения и врачей сопровождается крайне низким процентом диагностированных случаев и, соответственно, отсутствием необходимого и своевременного лечения. Если гоСГХС соответствует критериям редкого заболевания, то геСГХС встречается в 2 раза чаще других наследственных болезней. Данные Британского регистра показали, что больные СГХС в возрасте 20–39 лет имеют 100-кратное увеличение риска смерти от коронарных событий и 10-кратное увеличение общей смертности по сравнению с общей популяцией. Больные гоСГХС без лечения умирают до 20 лет от осложнений атеросклероза. В документе представлены данные о распространенности заболевания в отдельных регионах России, приведено мнение экспертов по оптимизации выявления и лечения больных СГХС, даны промежуточные результаты Российского регистра по СГХС. В документе приводится обоснование необходимости создания сети липидных центров в России, а также реализации ряда других шагов, которые должны быть выполнены для улучшения диагностики и лечения СГХС.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, скрининг, диагностика, лечение, аферез липопротеидов, регистр.

Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management

Presidium of the Expert Council: Yu. A. Karpov (Moscow), V. V. Kukharchuk (Moscow), S. A. Boytsov (Moscow).

Experts: M. I. Voevoda (Novosibirsk), V. V. Gafarov (Novosibirsk), V. S. Gurevich (St. Petersburg), M. V. Ezhov (Moscow), V. V. Kashtalap (Kemerovo), A. A. Kozlov (Tyumen), G. A. Konovalov (Moscow), V. O. Konstantinov (St. Petersburg), V. A. Korneva (Petrozavodsk), I. V. Leontieva (Moscow), K. S. Likhomanov (Tomsk), P. P. Malyshev (Moscow), A. N. Meshkov (Moscow), S. N. Pokrovsky (Moscow), M. S. Safarova (Moscow), I. V. Sergienko (Moscow), A. A. Sokolov (St. Petersburg), A. V. Susekov (Moscow), M. Yu. Shcherbakova (Moscow)

Abstract

Lipid metabolism disorders play a pivotal role in increased mortality and morbidity from atherosclerotic cardiovascular disease throughout the world with familial hypercholesterolemia (FH) being the most common cause of premature death from coronary heart disease. In the Russian Federation, the estimated number of patients with heterozygous FH (heFH) is ~ 287 000, whereas it is assumed that there are about 150–300 patients with homozygous form (hoFH). However, the true prevalence of this disease is unknown in most countries, thus these patients with genetically elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol are left without proper and timely management. While hoFH fully meets the criteria for a rare disease, in contrast heFH occurs 2 times more often than other hereditary diseases. Data analysis from British registry has shown that FH patients aged 20–39 have a 100-fold increase in risk of death from coronary events and a 10-fold increase in total mortality compared with the general population. HoFH patients without treatment die before the age of 20 years from complications of atherosclerosis. This document summarizes the opinion of experts on the matter of optimizing the detection and treatment algorithms of FH patients. The interim analysis of the Russian FH Register is presented. The consensus provides a rationale for the creation of the network of lipid centers in Russia and some other steps that need to be done for the improvement of the diagnosis and the treatment of FH.

Keywords: *familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, screening, diagnosis, treatment, apheresis, registry.*

Распространенность семейной гиперхолестеринемии**Мировые данные: реальность против расчетов**

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это генетическое аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен липопротеидов низкой плотности (ЛНП), функционирование рецепторов к ним, в результате чего с рождения у человека уровень холестерина ЛНП значительно повышен, что приводит к ускоренному развитию атеросклеротического поражения сосудов, преимущественно коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом и даже детском возрасте [1]. Вероятность выявления дефектного гена у родственников первой линии (родители, дети, братья, сестры) больного СГХС составляет 50 %, что сопровождается достаточно высокой распространенностью заболевания в общей популяции 1:200 – 1:500. В отдельных популяциях распространенность СГХС в 8 раз выше, чем в общей популяции: у франко-канадцев – 1:270, среди ливанцев – 1:170, на территории Северной Африки – 1:100, в частности, у евреев ашкенази [2]. Распространенность наиболее тяжелой и прогностически неблагоприятной гомозиготной формы СГХС (гоСГХС) – 1:1 млн, по некоторым данным, 1:500 тыс. населения [3]. Отмечено, что чаще данная форма обнаруживается у детей от близкородственных браков [4].

При распространенности 1:500 – 1:200 в мире должно быть от 14 до 34 млн лиц с геСГХС. Во многих странах мира количество диагностированных случаев СГХС < 1 %. Наибольшего успеха в скрининге больных СГХС достигли в Нидерландах, где установленный диагноз имеет 71 % из 33 300 (при

допустимой распространенности 1:500) больных с гетерозиготной СГХС (геСГХС). Далее следуют Норвегия – 43 % диагностированных случаев из 9 900 и Исландия – 19 % из 600, Швейцария – 13 % из 15 600, Великобритания – 12 % из 123 600 [5–8].

В России диагноз «СГХС» ставится крайне редко, отсутствует система учета этих больных, в связи с чем истинная распространенность заболевания остается неизвестной. При населении России 143,5 миллиона человек (Росстат, 2013) число больных с геСГХС (при допустимой частоте 1:500) может достигать 287 000, а больных с гоСГХС – 143–287 (1:500 тыс. – 1 млн). По данным исследования, проведенного в Западном административном округе г. Москвы, из 2 400 лиц, которые обратились в поликлинику по любым вопросам, связанным с их здоровьем, уровень общего холестерина (ОХС) > 7,5 ммоль/л был определен у 12 % (n = 291), а уровень холестерина ЛНП (ХС ЛНП) > 4,9 ммоль/л у 10 % лиц [9]. Учитывая высокую распространенность гиперхолестеринемии, остро встает вопрос о необходимости создания алгоритма обследования таких лиц с целью верификации СГХС и исключения вторичной гиперлипидемии.

В России был проведен ряд исследований, в которых изучались молекулярно-генетические и фенотипические особенности СГХС в российской популяции [10–12]. Однако данные о реальной распространенности этого заболевания в России отсутствуют.

Эпидемиологическое моделирование встречаемости геСГХС в РФ на примере Тюменской области, представляющей собой типичный субъект Российской Федерации с разнообразным национальным составом, показало, что частота выявления лиц с определенным и вероятным диагнозом «геСГХС» составила 0,31 % (1:322) и 0,67 % (1:149) со-

ответственно. Таким образом, эти результаты свидетельствуют о возможно более высокой распространенности заболевания в России по сравнению с расчетной частотой 1:500 [13]. В настоящее время исследование по оценке распространенности геСГХС проводится в Кемеровской области.

По данным регистра инфарктов миокарда г. Новосибирска было показано, что у лиц молодого возраста (до 55 лет) выраженная гиперхолестеринемия (ОХС > 7,5 ммоль/л) отмечалась у 22,4 % мужчин, перенесших первый инфаркт миокарда. На момент повторного инфаркта миокарда этот показатель был еще выше и составлял 39,5 %. Необходимо подчеркнуть, что на момент развития инфаркта миокарда лишь 5 % мужчин с ОХС > 7,5 ммоль/л получали статины. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности гиперхолестеринемии у лиц мужского пола, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, и низкой частоте назначения статинов у этой категории больных [14].

Российский регистр больных СГХС

Актуальность создания национального регистра больных СГХС

Одним из возможных решений проблемы широкомасштабного скрининга населения для выявления лиц с наследственными нарушениями липидного обмена является создание стандартизированной электронной системы – регистра. Такая форма работы с больными СГХС существует во многих странах, включая Нидерланды, Великобританию, США, Новую Зеландию, Австралию, Испанию. Благодаря регистрам за последние несколько десятилетий в этих странах были достигнуты положительные результаты по раннему выявлению и лечению СГХС. Данный подход позволяет провести верификацию диагноза у включенных больных, определить прогноз заболевания и организовать необходимое лечение.

В России в настоящий момент отсутствует единый регистр больных СГХС. Между тем необходимость его создания, учитывая неблагоприятное течение данного заболевания с развитием сердечно-сосудистых осложнений в молодом возрасте, не вызывает сомнений. Основными целями создания единого национального регистра больных СГХС должны стать выявление максимального количества больных СГХС, включая детей, оценка распространенности заболевания в России, разработка диагностических алгоритмов и оптимальной лечебной стратегии, получение государственной поддержки для лечения этой категории больных.

Первые результаты программы Российского регистра по семейной гиперхолестеринемии в 2014 году

С декабря 2013 г. по ноябрь 2014 г. на базе ФГБУ «Российский кардиологический научно-

производственный комплекс» МЗ РФ (РКНПК) в рамках Российской научно-исследовательской программы по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией «Российский регистр по семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС)» обследовано 224 человека (средний возраст $53,4 \pm 10,0$ лет, 62 % женщин) [15]. Данная выборка была сформирована по результатам анализа базы данных из 17 912 человек, обратившихся в лабораторию «Инвитро» г. Москвы по различным причинам в течение 2013–2014 гг. Было показано, что уровень ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л определялся у 8,4 % ($n = 1505$) респондентов. Из 1505 человек на визит в центр последовательно были приглашены лица с первичной гиперлипидемией в возрасте > 18 лет и с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л. Согласно голландским критериям диагностики, определенный диагноз «СГХС» был установлен у 4,5 % ($n = 10$) лиц, вероятный – у 43 % ($n = 96$). Исходя из полученных данных, можно ориентировочно предположить, что в российской популяции частота определенной формы СГХС по голландским критериям составляет 1:300. Однако данный расчет требует уточнения на большей выборке пациентов из разных регионов страны [16].

Алгоритм выявления пациентов с СГХС

Клинические шкалы

Существует два подхода к определению больных СГХС: использование фенотипа, то есть признаков, определяющихся выраженностью и длительностью экспозиции гиперхолестеринемии, или генотипа, когда некоторые мутации определяют риск развития ишемических осложнений и ответ организма на наличие повышенного уровня холестерина. На сегодняшний день для диагностики СГХС используются следующие критерии (табл. 1): британские (Simon Broome Registry) [7], голландские (DLCN – Dutch Lipid Clinic Network) [17] и американские (MEDPED – Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths) [18]. В основе британских и голландских критериев лежат фенотипические, собственные и семейные анамнестические данные, а также генетические факторы. В зависимости от комбинации этих факторов, согласно британским критериям, диагноз «СГХС» может быть определенным или вероятным, а по голландским – определенным, вероятным и возможным. Критерии MEDPED наиболее просты для использования, так как предполагают для постановки диагноза «СГХС» использование только уровня холестерина, стандартизованного по степени родства и возрасту обследуемого.

Генетическое тестирование

Известно, что СГХС с аутосомно-доминантным типом наследования связана с мутациями в трех генах: LDLR (ЛНПР), APOB (АпоВ-100) и PCSK9, обуславливающих соответственно 67, 14 и 2,3 % случаев данного заболевания. Стоит отметить, что

Таблица 1. Диагностические критерии СГХС

А. Британские критерии Simone Broom	
Определенный диагноз «СГХС» ставится, если:	
уровень общего ХС > 6,7 ммоль/л или уровень ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет или уровень общего ХС > 7,5 ммоль/л или уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии);	
плюс одно из нижеперечисленного:	
или наличие сухожильного ксантоматоза у пациента или родственника 1-й степени родства (родители, дети) или у родственника 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети); или позитивный тест ДНК-диагностики, подтверждающий мутацию гена ЛНП-рецептора или мутацию гена апобелка В-100.	
Возможный диагноз «СГХС» ставится, если:	
уровень общего ХС > 6,7 ммоль/л или уровень ХС ЛНП > 4,0 ммоль/л у ребенка младше 16 лет или общий ХС > 7,5 ммоль/л или уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослого (исходный уровень липидов или самый высокий уровень на терапии);	
плюс одно из нижеперечисленного:	
или отягощенный семейный анамнез (ИМ) до 50 лет у родственника 2-й степени родства, до 60 лет у родственника 1-й степени родства;	
или уровень общего ХС > 7,5 ммоль/л у взрослого 1-й или 2-й степени родства;	
или повышение уровня общего ХС > 6,7 ммоль/л у ребенка или родственника 1-й степени родства в возрасте менее 16 лет.	
<i>Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ХС – холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЛНП-рецептор – рецептор к липопротеиду низкой плотности; ИМ – инфаркт миокарда.</i>	
Б. Голландские критерии The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)	
Семейный анамнез	
А. Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС или другим сосудистым заболеванием или родственник 1-й степени родства с ХС ЛНП > 95-й перцентили	1
Б. Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или дети до 18 лет с ХС ЛНП > 95-й перцентили	2
История заболевания	
А. У пациента ранняя (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС	2
Б. У пациента раннее (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических сосудов	1
Физикальное обследование	
А. Ксантомы сухожилий	6
Б. Липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
Лабораторный анализ	
А. ХС ЛНП > 8,5 ммоль/л	8
Б. ХС ЛНП 6,5–8,5 ммоль/л	5
В. ХС ЛНП 5–6,4 ммоль/л	3

Г. ХС ЛНП 4–4,9 ммоль/л (ХС ЛПВП и ТГ – в норме)	1				
Анализ ДНК					
А. Имеется функциональная мутация гена ЛНП-Р	8				
Диагноз СГХС					
определенный	> 8 баллов				
вероятный	6–8 баллов				
возможный	3–5 баллов				
<i>Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ЛНП-Р – рецептор к липопротеиду низкой плотности; СГХС – семейная гиперхолестеринемия.</i>					
В. Критерии MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths)*					
Возраст, лет	Степень родства с пробандом			Общая популяция	100%-ная вероятность
	Первая	Вторая	Третья		
< 18	5,7 (4,0)	5,9 (4,3)	6,2 (4,4)	7,0 (5,2)	(6,2)
20	6,2 (4,4)	6,4 (4,6)	6,7 (4,8)	7,5 (5,7)	(6,7)
30	7,0 (4,9)	7,2 (5,2)	7,5 (5,4)	8,8 (6,2)	(7,1)
≥ 40	7,5 (5,3)	7,7 (5,5)	8,0 (5,8)	9,3 (6,7)	(7,7)
* Критерии диагностики MEDPED основываются на уровнях общего ХС и ХС ЛНП (в ммоль/л).					

примерно в 17 % случаев генетическую природу СГХС установить не удастся. На сегодняшний день описано более 1 700 вариаций LDLR, 4 – для АРОВ и 167 – для PCSK9 [19, 20]. С появлением возможности секвенирования генома с определением вариантов как в участке гена, кодирующем белок, так и в участках между генами, и экзома все большее количество информации становится доступно [21], однако остаются сложности в интерпретации полученных данных. С другой стороны, уровень ХС ЛНП не всегда обусловлен наличием мутации в гене. Так, 23 % носителей мутации имеют низкий ХС ЛНП (менее 90-й перцентили), а 15 %, не являющихся носителями мутации, имеют высокий ХС ЛНП [22]. Вероятность выявления мутации в гене LDLR у больных с определенным диагнозом «СГХС», в зависимости от используемых клинических критериев составляет 32 % при применении британских критериев, [23], 80 % – при использовании голландских критериев [24]. Пороговый уровень ОХС или ХС ЛНП в зависимости от возраста, согласно американским критериям MEDPED, определяет наличие мутации со специфичностью 98 % и чувствительностью 54 % [18]. Таким образом, примерно в 40 % случаев фенотип СГХС не совпадает с генотипом (мутации в генах LDLR или

АРОВ), что можно объяснить как методическими недостатками, так и наличием компаундных форм (комбинированных мутаций) заболевания [23].

Каскадный скрининг

Поскольку «СГХС» является генетически обусловленным заболеванием, то после выявления пациента с установленным диагнозом «СГХС» (индексного пациента) нужно проводить так называемый каскадный скрининг, т.е. обследовать родственников 1-й, а также 2-й и 3-й линии родства. Это очень важно, так как родственники индексного пациента (в т.ч. дети) могут не подозревать о наличии у них СГХС, а ее выявление позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Проведенные исследования показали обоснованность проведения каскадного скрининга [5]. В тех случаях, когда проведение ДНК-диагностики невозможно для обследования родственников индексного пациента, предлагается ориентироваться на стандартизованные по полу и возрасту пороговые значения ХС ЛНП [25]. Вторым возможным вариантом в этой ситуации является использование критериев MEDPED, позволяющих диагностировать СГХС по уровню ХС ЛНП [18].

В России в настоящий момент отсутствуют стандартизованные по полу и возрасту значения ХС ЛНП, которые можно было бы использовать для диагностики СГХС. Хотя есть данные одного исследования, которые показывают, что разработанные в Великобритании пороговые значения ХС ЛНП с чувствительностью 93 % и специфичностью 82 % могут быть использованы для постановки диагноза «СГХС» в российской популяции [26]. Однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения. Еще одна проблема диагностики СГХС состоит в том, что на сегодняшний день определение как ОХС, так и его фракций не входит в стандарты обследования детей, хотя необходимость выполнения такого анализа при подозрении на СГХС не вызывает сомнения.

Лечение больных СГХС: современные возможности и перспективы

Все больные СГХС, а также родственники должны получать необходимую информацию о коррекции известных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений: отказ от курения, соблюдение диеты с низким содержанием насыщенных жиров, повышение уровня физической активности. Необходимо провести тщательную оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы для определения программы физической активности. Липидснижающая терапия должна назначаться всем больным с СГХС.

Вопрос инициации терапии в детском возрасте в настоящее время остается открытым. Приоритет в выборе гиполипидемических препаратов на основании имеющейся доказательной базы распределяется следующим образом: 1) статины, 2) эзетимиб, 3) секвестранты желчных кислот [5]. Целевой уровень ХС ЛНП для детей и подростков с СГХС ≤ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) [1]. Исследования по применению никотиновой кислоты и фибратов у детей ограничены, и не позволяют в полной мере судить о безопасности данных классов препаратов в раннем возрасте [27]. Согласно рекомендациям, комбинация высоких доз статинов, ингибиторов абсорбции холестерина и ЛНП-аферез являются важнейшими компонентами терапии детей, страдающих гоСГХС [28, 29].

У взрослых лиц целевой уровень ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл); у больных СГХС с сердечно-сосудистыми осложнениями, сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью следует стремиться к достижению уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или, если это невозможно, попытаться снизить уровень ХС ЛНП на 50–55 % от исходного значения [1]. У взрослых лиц рекомендуется применение гиполипидемической терапии по следующему алгоритму [30]:

– первая линия – статины в максимально переносимых дозах;

- при невозможности достичь целевого уровня ХС ЛНП добавить ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб;
- третья линия – аферез ЛНП и добавление новых препаратов, существенно снижающих уровень ХС ЛНП (мипомерсен, ломитапид одобрены в США для лечения гоСГХС). Результаты клинических исследований III фазы демонстрируют эффективность и безопасность ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин/кексина 9 типа (PSC9) (еще не зарегистрированы в России).

Статины как препараты первой линии

Назначение статинов в адекватных дозах больным СГХС в рамках первичной профилактики позволяет улучшить прогноз этих больных [31]. У больных с гоСГХС на фоне гиполипидемической терапии статинами риск сердечно-сосудистых осложнений снижается на 50 %, даже несмотря на недостижение целевого уровня ХС ЛНП [32]. Таким образом, статины должны быть включены в список жизненно важных средств в терапии больных с СГХС.

Аферез липопротеидов низкой плотности

Аферез ЛНП является дополнительным высокоэффективным и безопасным методом лечения больных с тяжелыми проявлениями СГХС. В ходе процедуры афереза удаляется в среднем не менее 60 % апоВ-содержащих липопротеидов. По данным ряда исследователей, снижение уровня ХС ЛНП на 30–40 % от исходного уровня происходит через две-три недели от начала терапии статинами в сочетании с ЛНП-аферезом [33].

Видимые эффекты афереза липопротеидов у больных СГХС проявляются в уменьшении ксантом и ксантелазм, которые при постоянном проведении процедур в течение 5 лет могут полностью исчезнуть [34]. Положительный эффект афереза ЛНП проявляется в стабилизации и даже регрессии атеросклеротических бляшек в различных сосудистых бассейнах [35], что ведет к улучшению сердечно-сосудистого прогноза у этих больных. В ряде стран, таких как США [36], Испания [37], Великобритания [38], Германия [39], аферез ЛНП у больных с гомо- и гетерозиготной СГХС при наличии документированной ИБС и неэффективности медикаментозной терапии включен в национальные стандарты терапии. В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена аферез ЛНП рекомендуется всем больным с гоСГХС и тяжелым течением геСГХС при недостаточной эффективности медикаментозной терапии или ее плохой переносимости [40]. К сожалению, в России для внедрения метода афереза ЛНП в клиническую практику остается два нерешенных вопроса: 1) отсутствие специализированных центров и соответствующего квалифицированного персонала, 2) отсутствие источника финансирования процедур, которые должны проводиться в течение длительного времени.

Новые возможности гиполипидемической терапии

В последнее время для более эффективного снижения уровня ХС ЛНП наметились два подхода: 1) уменьшить синтез липопротеидов в печени, например, за счет блокады экспрессии апоВ белка В или за счет ингибирования активности микросомального белка – переносчика триглицеридов (МТР); 2) увеличить плотность (количество) рецепторов к ЛНП на поверхности гепатоцитов за счет внутри- или внепеченочной блокады пропротеинконвертазы субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9) [41].

Было показано, что применение антисмыслового олигонуклеотида, блокирующего трансляцию мРНК, ответственной за синтез апоВ в печени, (мипомерсен) и ломитапида, блокатора микросомального белка – переносчика триглицеридов (МТР), в дополнение к терапии приводит к снижению ХС ЛНП на 50 и 57 % соответственно. Ограничением к широкому назначению данных препаратов является достаточно большая частота побочных явлений, связанных с их приемом: желудочно-кишечные расстройства, повышение трансаминаз, жировой гепатоз. Поэтому мипомерсен и ломитапид одобрены к применению только у больных с гоСГХС [41, 43].

Ингибиторы PCSK9 являются новым классом препаратов для лечения гиперхолестеринемии. Изучены различные подходы к ингибированию как самой PCSK9, так и ее взаимодействия с рецепторами к ЛНП, в результате чего были созданы 4 группы препаратов: 1) моноклональные антитела (эволюкумаб, алирокумаб, бокосизумаб); 2) антисмысловые олигонуклеотиды (ALN-PCS); 3) пептидомиметики (рекомбинантный аднексин); 4) малые молекулы – ингибиторы (SX-PCSK9) [44].

В настоящий момент наиболее изученным является подход с применением моноклональных антител против PCSK9. Одним из представителей данного класса является эволюкумаб, который представляет собой моноклональное антитело к PCSK9, лишённое антигенных свойств. Эволюкумаб был изучен у многих пациентов с гиперхолестеринемией, в т.ч. у больных с гетеро- и гомозиготной формами СГХС.

В исследовании RUTHERFORD-2 (RedUction of LDL-C with PCSK9 InhibiTIon in HEteRozygous Familial HyperchOlesteRolemia Disorder Study-2) пациенты с гоСГХС (n=331) были рандомизированы в 4 группы: эволюкумаб 140 мг 1 раз в 2 недели, эволюкумаб 420 мг 1 раз в месяц, плацебо 1 раз в 2 недели и плацебо 1 раз в месяц (путь введения подкожный). Все пациенты исходно получали максимально переносимую терапию статинами и 62 % участников – эзетимиб. Срок наблюдения составил 12 недель. Было показано, что назначение эволюкумаба 140 мг 1 раз в 2 недели и 420 мг 1 раз в месяц эквивалентны и приводят к снижению ХС ЛНП на 61 и 63 % от исходного уровня соответственно.

При этом 67 и 88 % пациентов, получавших эволюкумаб на каждом из режимов, достигли уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, тогда как на плацебо уровень ХС ЛНП не изменился. Важно, что эволюкумаб был эффективен у всех пациентов с геСГХС, независимо от типа мутации [45]. Таким образом, эволюкумаб может стать препаратом, назначение которого в составе комплексной гиполипидемической терапии будет способствовать достижению целевых уровней ХС ЛНП у большинства пациентов с геСГХС.

В исследовании TESLA-B (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities) вошло 49 пациентов с гоСГХС, которые были распределены в группу эволюкумаба 420 мг 1 раз в месяц или плацебо 1 раз в месяц. Все пациенты получали максимальные дозы статинов и 92 % участников – эзетимиб. Первичная конечная точка – процент снижения ХС ЛНП через 12 недель. В процессе исследования в группе, принимавшей эволюкумаб, уровень ХС ЛНП снизился на 23 %, тогда как в группе плацебо – увеличился на 8 %. Таким образом, межгрупповое различие составило 31 % (p<0,001). Назначение эволюкумаба было эффективно у всех пациентов с гоСГХС, кроме случаев гомозиготного носительства мутаций, обуславливающих полное отсутствие активности рецептора ЛНП [46].

Следует отметить, что во всех исследованиях эволюкумаб демонстрировал хороший профиль безопасности, сопоставимый с плацебо. Также не было выявлено ни одного случая образования нейтрализующих антител против эволюкумаба, что свидетельствует об отсутствии иммуногенности у этого препарата.

Липидный центр в системе организации помощи больным СГХС

Структура и функции липидного центра

Липидный центр является основной референсной базой, осуществляющей диагностику и лечение больных с тяжелыми формами нарушений липидного обмена. В зависимости от оснащения такого центра в нем может проводиться как генетический анализ для точной диагностики заболевания, так и экстракорпоральные процедуры удаления атерогенных липопротеидов. В Великобритании с населением страны около 64 млн человек работает 164 липидных клиники, в 7 из которых проводится аферез липопротеидов. В США и Канаде функционирует 52 центра, а в Германии 210 липидных клиник, в которых проводится аферез ЛНП [47]. В настоящий момент в России в нескольких крупных городах (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Самара, Томск, Тюмень, Уфа) существует такая лечебно-диагностическая структура, как липидный центр. Для обеспечения эффективной диагностики и лечения больных с СГХС необходимо

унифицировать структуру и функционирование липидных подразделений на федеральном уровне.

Основными функциями липидного центра должны являться:

- диагностика и лечение нарушений липидного обмена;
- оптимизация скрининговых программ среди взрослого и детского населения, включая каскадный скрининг;
- создание и обновление образовательных материалов для врачей и больных;
- проведение образовательных школ для населения;
- участие в едином федеральном регистре больных с наследственными нарушениями липидного обмена;
- участие в клинических исследованиях липотропных препаратов;
- взаимодействие с организациями пациентов и органами власти;
- координированная и консолидированная работа липидных центров между собой.

Утверждение и внедрение липидных центров в систему отечественного здравоохранения имеет очевидную клиническую пользу и экономическую целесообразность. Европейский опыт продемонстрировал, что оптимальная гиполипидемическая терапия приводит к предотвращению 101 сердечно-сосудистой смерти на 1000 больных СГХС. При экстраполяции на 500 млн популяции Евросоюза (1 млн больных СГХС) это дает экономию в 86 млн евро/год (при условии, что все родственники больного будут выявлены и соответственно пролечены) [48]. Своевременное лечение больных СГХС позволяет избежать развития инвалидизирующих осложнений заболевания у людей трудоспособного возраста. Каскадный скрининг и интенсивная терапия статинами у больных СГХС сопоставимы по своим затратам с маммографией, эффективно используемой для скрининга рака молочной железы [49].

Своевременная и точная диагностика с применением четко разработанных алгоритмов позволит сократить затраты здравоохранения, направленные на лечение и профилактику сердечно-сосудистых осложнений. Для точной оценки затрат и пользы от своевременной диагностики и адекватного лечения в нашей стране необходимо проведение фармакоэкономического исследования, которое может быть выполнено в рамках инициированного исследования РоСГХС.

Место СГХС среди редких болезней. Пути получения государственной поддержки

Согласно статье 44 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые

имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения. Перечень редких заболеваний формируется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на основании статистических данных и размещается на его официальном сайте. Так, в последний перечень от 07.05.2014, размещенный на сайте Министерства здравоохранения, вошли 215 редких болезней и нозологических групп.

Согласно Постановлению Правительства № 403 от 26.04.2012 из перечня редких заболеваний выделено 24 нозологии, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности граждан.

Следует отметить, что ни одна из форм СГХС, несмотря на невысокую распространенность и крайне неблагоприятный прогноз некоторых из них, не вошла ни в перечень редких нарушений липидного обмена, ни в перечень 24 орфанных жизнеугрожающих нозологий.

В лечении тяжелых форм СГХС стандартная медикаментозная терапия малоэффективна; для улучшения прогноза этих больных требуется применение афереза ЛНП и новых классов липотропных препаратов, которые являются дорогостоящими. Для эффективного оказания помощи этим больным необходима государственная поддержка, для получения которой необходимо:

- определить распространенность различных форм СГХС в России;
- создать национальный регистр пациентов с СГХС;
- установить количество лиц с гомозиготной, компаундной и двойной гетерозиготной формой СГХС, а также больных гетерозиготной СГХС, имеющих сердечно-сосудистые осложнения и рефрактерных к максимально переносимой медикаментозной терапии, что также может соответствовать критериям редкого заболевания;
- создать организации пациентов для обмена опытом и представления интересов больных в медицинских, региональных и государственных структурах;
- расширить список 24 жизнеугрожающих нозологий за счет включения в него редких форм СГХС;
- разработать национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению СГХС;
- создать экспертные липидные центры федерального и регионального значения.

Заключение

В России высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности отчасти обусловлены недооценкой значимости гиперхолестеринемии, в том числе СГХС. Расчетное число больных СГХС в стране – 287 000 человек, при этом истинная распространенность может оказаться выше. Однако диагноз «СГХС» ставится крайне

редко, прежде всего из-за низкой осведомленности медицинского персонала о проявлениях заболевания. В результате подавляющее число пациентов с СГХС не получает адекватной терапии. Между тем СГХС – заболевание с известными и эффективными методами лечения. После установления диагноза больные с гетерозиготными формами СГХС должны получать гиполипидемическую терапию с целью замедления прогрессирования атеросклероза и его осложнений. Для больных с гомозиготной формой СГХС абсолютно показан аферез ЛНП, а также (в ближайшем будущем) назначение новых, высокоэффективных гиполипидемических препаратов. Создание и использование Российского регистра СГХС позволит улучшить диагностику заболевания, повысить эффективность лечения и значимо снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с вышесказанным совет экспертов определил следующий круг задач:

- 1) проанализировать существующие диагностические критерии для раннего выявления больных в популяции и определить целесообразность их применения (модификации) в российской системе здравоохранения;
- 2) разработать программу каскадного скрининга населения России;
- 3) оптимизировать показания для проведения генетического анализа в алгоритме каскадного скрининга;

- 4) унифицировать существующие системы региональных регистров, которые уже функционируют в ряде городов России (Москва, Санкт-Петербург, Петрозаводск, Новосибирск и др.), координировать работу национального регистра СГХС и соответствующих международных проектов;
- 5) способствовать внесению СГХС как нозологии в Международную классификацию болезней (МКБ) 11-го пересмотра;
- 6) разработать программы, направленные на повышение осведомленности врачей и населения об СГХС с привлечением финансирования из различных источников – государственные (бюджетные), профессиональные ассоциации, фарминдустрия, фонды и меценатство;
- 7) поддержать создание организации пациентов с СГХС;
- 8) разработать предложение по созданию липидных центров в РФ, определить их структуру и функции;
- 9) разработать национальные рекомендации по диагностике и лечению СГХС;
- 10) создать междисциплинарную рабочую группу экспертов для координации усилий по выполнению поставленных задач.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sjbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):309-25.
2. Austin MA, Zimern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol.* 2004;160:407-20.
3. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:2863-913.
4. Foody JM. Familial hypercholesterolemia: an under-recognized but significant concern in cardiology practice. *Clin Cardiol.* 2014;37(2):119-25.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borün J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-90a.
6. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1-14. World Health Organization. *Familial hypercholesterolaemia: report of a WHO consultation*. Paris: World Health Organisation; 1997.
7. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *Br Med J.* 2000;321:148.

8. Pijlman AH, Huijgen R, Verbagen SN, Imbolz BP, Liem AH, Kastelein JJ, Abbink EJ, Stalenboef AF, Visseren FL. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209:189-94.
9. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, Sergienko IV, Drapkina OM, Semenova AE, Urazalina SZb. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82-6. Russian (Бойцов СА, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА, Сергиенко ИВ, Драпкина ОМ, Семенова АЕ, Уразалина СЖ. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012;11(3):82-6).
10. Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arkh*. 2009;81(9):23-8. Russian (Мешков АН, Малышев ПП, Кухарчук ВВ. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив*. 2009;81(9):23-8).
11. Zakharova FM, Tatischeva IuA, Golubkov VI, Lipovetskiy BM, Konstantinov VO, Denisenko AD, Faergeman O, Vasil'ev VB, Mandel'shtam MIu. Familial hypercholesterolemia in St. Petersburg: diversity of mutations argues against a strong founder effect. *Genetika*. 2007 Sep;43(9):1255-62. Russian (Захарова ФМ, Татищева ЮА, Голубков ВИ, Липовецкий БМ, Константинов ВО, Денисенко АД, Фаергеман О, Васильев ВВ, Мандельштам МЮ. Семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге: разнообразие мутаций свидетельствует об отсутствии выраженного эффекта основателя. *Генетика*. 2007;43(9):1255-62).
12. Malyshev PP, Rozhkova TA, Solov'eva EIu, Meshkov AN, Kaminniaia VI, Kukharchuk VV. Phenotypical features of a heterozygous form of familial hypercholesterolemia. *Ter Arkh*. 2007;79(9):34-8. Russian (Малышев ПП, Рожкова ТА, Соловьева ЕЮ, Мешков АН, Каминная ВИ, Кухарчук ВВ. Фенотипические особенности гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии. *Терапевтический архив*. 2007;79(9):34-8)
13. Ershova AI, Meshkov AN, Storozhok MA, Efanov AY, Sbalnova SA, Bazhan SS, Medvedeva IV, Boytsov SA. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in Tyumen region of Russian Federation. XVII ISA, 23-26.05.2015, Amsterdam, accepted.
14. Voevoda M, Gafarov V, Maljutina S. Hypercholesterolemia, myocardial infarction in high-risk population in Russia/Siberia (WHO program Acute Myocardial Infarction Register; HAPIEE; NIA). ESC CONGRESS 2015, 29.08 - 02.09.2015. London, submitted.
15. Safarova MS, Sergienko IV, Ezhov MV, Semenova AE, Kachkovskii MA, Shaposnik II, Gurevich VS, Voevoda MI, Nikitin YuP, Kukharchuk VV, Karpov YuA. Russian research program on diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia: rationale and design of the Russian Register on familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2014;3:7-20. Russian (Сафарова МС, Сергиенко ИВ, Ежов МВ, Семенова АЕ, Качковский МА, Шапошник ИИ, Гуревич ВС, Воевода МИ, Никитин ЮН, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн Российского Регистра по семейной гиперхолестеринемии (РосГХС). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2014;3:7-20).
16. Ezhov M, Sergienko I, Safarova M, Kukharchuk V. Rationale and Design of the Russian Familial Hypercholesterolemia Registry (RuFH). XVII ISA, 23-26.05.2015, Amsterdam, accepted.
17. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165-8.
18. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72:171-6.
19. Seidah NG, Prat A. The proprotein convertases are potential targets in the treatment of dyslipidemia. *J Mol Med*. 2007;85:685-96.
20. Fabel AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutrition & Metabolism*. 2011;8:1-12.
21. Berg JS. Genome-scale sequencing in clinical care: establishing molecular diagnoses and measuring value. *JAMA*. 2014;312(18):1865-7.
22. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, Jensen LG, Faergeman O. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis*. 2005;180:155-60.
23. Heath KE, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:244-52.
24. Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet*. 2001;109:602-15.
25. O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, Peterson ED, Ballantyne CM, Genest J, Gidding SS, Hammond E, Hemphill LC, Hudgins LC, Kindt I, Moriarty PM, Ross J, Underberg JA, Watson K, Pickhardt D, Rader DJ, Wilemon K, Knowles JW. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia registry. *Am Heart J*. 2014 Mar;167(3):342-9.

26. Mesbkov AN, Ersbova AI, Sberbakova NV, Rozbkova TA, Kalinina MV, Kukbarchuk VV, Boytsov SA. Phenotypical features of heterozygous familial hypercholesterolemia in individuals with LDLR and APOB gene mutations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 8(10):63-5. Russian (Мешков АН, Еришова АИ, Щербаклова НВ, Рожкова ТА, Калинина МВ, Кухарчук ВВ, Бойцов СА. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов LDLR и APOB. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011;8(10):63-5).
27. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:213-56.
28. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. A Scientific Statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2006;114:2710-38.
29. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinbagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borin J, Catapano AL, Defescbe JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
30. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:1-8.
31. Vermissen JI, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defescbe JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
32. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124:2202-7.
33. Safarova MS, Afanasieva OI. Application of lipoprotein apheresis in atherosclerosis and its complications. *JAD*. 2014;2:5-16.
34. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl*. 2013;14:19-27.
35. Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008;198:247-55.
36. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:1039-46.
37. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
38. National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE clinical guideline 71; August 2008.
39. Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, Poberschin I, Siegert G. Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(5):629-39.
40. Russian Society of Cardiology/Russian National Atherosclerosis Society/Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSC/RNAS/RusSCR) Guidelines. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. *Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2012;4:5-53. Russian (Российское Кардиологическое Общество/Национальное Общество по изучению Атеросклероза/Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РКО/НОА/РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;4:5-53).

41. Norata GD. *New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs.* EHJ. 2013;34:1783-9.
42. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Aversa MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Probert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. *Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study.* Lancet 2013;381:40-6.
43. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST. *Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 2010;375:998-1006.
44. Seidah NG. *Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia and other pathologies.* Curr Pharm Des. 2013;19(17):3161-72.
45. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G6, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Bertbold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. *PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 2014 Oct 1. pii: S0140-6736(14)61399-4.
46. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; TESLA Investigators. *Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet. 2014 Oct 1. pii: S0140-6736(14)61374-X.
47. Heigl F, Hettich R, Eder B, Arendt R. *Lipoprotein apheresis standard for apheresis competence centers - an updated synthesis and amendment to pre-existing standards.* Atheroscler Suppl. 2013;14(1):57-65.
48. Nherera LM. *Saving lives, saving families: the health, social and economic advantages of detecting and treating familial hypercholesterolaemia (FH).* Economics Chapter: Estimating the benefits from treatment and increasing the implementation of cascading screening. Internet. http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_HealthEconomics_FINAL2012_2702.pdf (17 December 2012).
49. Nherera L, Calvert NW, Demott K, Humpries SE, Neil HA, Minbas R, Thorogood M. *Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolaemia.* Curr Med Res Opin. 2010;26:529-36.