



Обзор

Обобщенное руководство по лечению семейной гиперхолестеринемии Международного фонда семейной гиперхолестеринемии

Gerald F. Watts^{a,*}, Samuel Gidding^{b,c}, Anthony S. Wierzbicki^d, Peter P. Toth^{e,f}, Rodrigo Alonso^g, W. Virgil Brown^h, Eric Bruckertⁱ, Joep Defesche^j, Khoo Kah Lin^k, Michael Livingston^l, Pedro Mata^m, Klaus G. Parhoferⁿ, Frederick J. Raal^o, Raul D. Santos^p, Eric J. G. Sijbrands^q, William G. Simpson^r, David R. Sullivan^s, Andrey V. Susekov^t, Brian Tomlinson^u, Albert Wiegman^v, Shizuya Yamashita^{w,x}, John J. P. Kastelein^y

^a *Cardiometabolic Service, Cardiovascular Medicine, Royal Perth Hospital, School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Австралия*

^b *Cardiology Division, Nemours Cardiac Center, A. I. du Pont Hospital for Children, Wilmington, DE, США*

^c *Jefferson Medical College, Philadelphia, PA, США*

^d *Department of Metabolic Medicine and Chemical Pathology, Guy's & St Thomas Hospitals, NHS Foundation Trust, London, Великобритания*

^e *CGH Medical Centre, Sterling Illinois, University of Illinois College of Medicine, Peoria, США*

^f *Illinois Michigan State University College of Osteopathic Medicine, East Lansing, MI, США*

^g *Lipid Clinic, Department of Internal Medicine, Fundacion Jimenez Diaz, Madrid, Испания*

^h *Emory University School of Medicine, Emory University, Atlanta, GA, США*

ⁱ *Department of Endocrinology and Prevention of Cardiovascular Disease, Hôpital Pitié-Salpêtrière, University of Paris VI, Paris, Франция*

^j *Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Section of Molecular Diagnostics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Нидерланды*

^k *Pontai Medical Centre, Heart Foundation of Malaysia, Kuala Lumpur, Малайзия*

^l *The International FH Foundation, St Andrews Court, Thame, Oxfordshire, Великобритания*

^m *Fundacion Hypercolesterolemia Familiar, Madrid, Испания*

ⁿ *Medical Department 2, Division of Metabolism and Endocrinology, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Германия*

^o *Carbohydrate and Lipid Metabolism Research Unit, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, ЮАР*

^p *Lipid Clinic Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School, University of Sao Paulo, Бразилия*

^q *Section of Pharmacology, Vascular and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Erasmus University, Rotterdam, Нидерланды*

^r *Department of Clinical Biochemistry, Aberdeen Royal Infirmary, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland, Великобритания*

^s *Lipid Clinic and Department of Biochemistry, Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney, New South Wales, Австралия*

^t *Laboratory of Clinical Lipidology, Department of Atherosclerosis, Cardiology Research Complex, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Россия*

^u *Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, Кунгай*

^v *Department of Paediatrics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Нидерланды*

^w *Department of Community Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka University, Япония*

^x *Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka University, Япония*

^y *Department of Vascular Medicine, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Нидерланды*

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ:

Информация о статье:

Получено 1 октября 2013 г.

Принято 2 ноября 2013 г.

Доступно онлайн 20 ноября 2013 г.

Ключевые слова:

семейная гиперхолестеринемия, скрининг, диагностика, обследование, лечение, модели ухода

РЕЗЮМЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — доминантно наследуемое патологическое состояние, при котором с рождения отмечается выраженное повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), вызывающее преждевременное развитие ишемической болезни сердца (ИБС). В мире насчитывается, по крайней мере, 20 млн пациентов с СГ, но в большинстве случаев оно не распознается, и часто проводимая терапия является неоптимальной. Для ликвидации этого пробела в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний мы представляем международное руководство по лечению СГ, базирующееся на консенсусе. Данное руководство разработано по результатам семинаров и практикумов, проведенных на международном симпозиуме. Рекомендации затрагивают проблемы выявления, диагностики, обследования и лечения СГ у детей и взрослых и устанавливают руководства для клинической практики. Они также отсылают к лучшим практикам каскадного скрининга, информирования о риске и обследования семей на предмет СГ, включая применение генетического тестирования. Руководство по лечению основано на стратификации риска, коррекции факторов риска, не связанных с холестерином, а также безопасных и эффективных методах снижения холестерина ЛПНП. В данном руководстве приведены рекомендации по аферезу липопротеинов. Рассматриваются также появляющиеся методы лечения.

Авторы международного руководства признают наличие пробелов в доказательной базе, однако ставят своей целью максимально эффективно использовать современные практики и технологии для достижения наилучших исходов в лечении СГ. Настоящее руководство следует использовать для формирования клинического мнения, и его необходимо адаптировать в соответствии с нуждами и ресурсами национального и локального здравоохранения.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. Все права защищены.

* Автор для переписки: Cardiometabolic Services, Cardiovascular Medicine, Royal Perth Hospital, School of Medicine and Pharmacology, The University of Western Australia, GPO Box X2213, PerthWA 6847, Австралия. Tel.: +61 9224 0245; fax: +61 9224 0246.

E-mail: gerald.watts@uwa.edu.au (G. F. Watts).

0167-5273/\$ — see front matter © 2013 Elsevier Ireland Ltd. Все права защищены.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025>

Таблица 1
Резюме рекомендаций

-
- 1. Выявление индексных пациентов с СГ: скрининг и фенотипическая диагностика**
- 1.1 Для выявления индексных пациентов с СГ следует использовать стратегии целевого, оппортунистического и универсального скрининга [2B].
- 1.2 Выявление индексных пациентов с СГ следует проводить среди взрослых с преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС), и гиперхолестеринемией в анамнезе у пациента или его родственников. [1A]
- 1.3 Следует рутинно проводить оппортунистический скрининг, основанный на исследовании уровня холестерина ЛПНП в плазме крови с учетом пола и возраста у взрослых и детей, обращающихся в медицинские учреждения первичного звена. [2B]
- 1.4 Универсальный скрининг, основанный на исследовании уровня холестерина ЛПНП в плазме крови с учетом пола и возраста, должен рассматриваться у лиц моложе 20 лет и в идеале до начала полового созревания. [2C]
- 1.5 Для установки фенотипического диагноза у взрослых можно применять такие специфичные для каждой страны клинические инструменты, как критерии Dutch Lipid Clinical Network, Simon Broome, MED-PED, и японские критерии СГ. [1A]
- 1.6 Следует учитывать влияние острых заболеваний и приема статинов на уровень холестерина ЛПНП в плазме: тестирование на СГ не следует проводить во время острого заболевания; при определении уровня холестерина ЛПНП необходимо учитывать прием пациентом статинов, особенно если не известен уровень холестерина ЛПНП до начала лечения. [2A]
- 1.7 При возможности всех пациентов с подозрением на СГ следует направлять для дальнейшего обследования в клиники, специализирующиеся на лечении липидных нарушений и/или метаболических нарушений. [3A]
-
- 2. Диагностика и обследование взрослых**
- 2.1 В первую очередь следует исключить вторичную гиперхолестеринемия. [1A]
- 2.2 Наиболее точная диагностика СГ возможна с использованием как фенотипических критериев (см. выше п. 1.5 и ниже п. 4.8), так и генетического тестирования, при невозможности проведения генетического тестирования диагноз можно поставить фенотипически. [1A]
- 2.3 Анализ ДНК повышает точность выявления СГ, и при возможности его следует использовать для подтверждения диагноза, особенно если планируется проведение каскадного скрининга; следует пользоваться услугами лаборатории, имеющей полную аккредитацию. [1A]
- 2.4 Хотя СГ — эквивалент пожизненного коронарного риска, пациентов следует также обследовать на наличие других факторов сердечно-сосудистого риска, включая липопротеин(а) [ЛП(a)], уровень гиперхолестеринемии при исходной диагностике и наличие раннего развития ССЗ у пациента или в семейном анамнезе (особенно у родственников первой степени родства). Не следует использовать Фремингемскую или другие шкалы оценки сердечно-сосудистого риска. [2A]
- 2.5 Наличие дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска должно определять интенсивность медикаментозного лечения. [2A]
- 2.6 Применение методов сердечно-сосудистой визуализации (например, компьютерная томография сердца или ультразвуковая томография сонных артерий) может быть полезно при обследовании бессимптомных пациентов, но ценность этих методов окончательно не установлена. [2C]
-
- 3. Диагностика и обследование детей и подростков**
- 3.1 В первую очередь следует исключить вторичную гиперхолестеринемия. [1A]
- 3.2 За исключением случаев, упомянутых в п. 3.3, генетическое тестирование детей на СГ следует проводить только после того, как патогенетический вариант (мутация) будет выявлен у родителей или родственников первой степени родства. [1A]
- 3.3 Исходное генетическое тестирование детей на СГ возможно, если ближайшие родственники неизвестны, или умерли, или если это является принятой практикой скрининга, как, например, в Нидерландах. [3B]
- 3.4 Для фенотипической диагностики следует использовать пороговые уровни холестерина ЛПНП в плазме с учетом пола, возраста и страны проживания; из-за биологической вариабельности рекомендуется проводить два измерения уровня холестерина ЛПНП натощак. [1B]
- 3.5 Уровень холестерина ЛПНП в плазме 5,0 ммоль/л или выше указывает на высокую вероятность СГ при отсутствии в анамнезе родителей гиперхолестеринемии или раннего развития ИБС; уровень холестерина ЛПНП в плазме 4,0 ммоль/л или выше указывает на высокую вероятность СГ при наличии в анамнезе родителей гиперхолестеринемии или раннего развития ИБС. [1B]
- 3.6 Пациентов следует стратифицировать по степени риска в соответствии с возрастом, наличием других факторов сердечно-сосудистого риска, наличием раннего развития ССЗ в семейном анамнезе (особенно у родственников первой степени родства) и уровнем холестерина ЛПНП при исходной постановке диагноза. [2A]
- 3.7 Наличие дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска и, соответственно, стратификация по степени риска должны определять интенсивность медикаментозного лечения. [3A]
- 3.8 Ультрасонография сонных артерий может быть использована для оценки риска, однако ее ценность окончательно не установлена; это исследование должно выполняться в медицинских центрах. [2C]
- 3.9 КТ сердца не должна рутинно использоваться для обследования пациентов с гетерозиготной СГ. [3A]
-
- 4. Каскадный скрининг: проведение тестирования и информирование семей**
- 4.1 Информирование родственников о наличии риска СГ, как правило, не должно проводиться без согласия индексного пациента. [3A]
- 4.2 Родственников можно информировать о наличии риска без согласия индексного пациента только в том случае, если нарушение конфиденциальности разрешено законодательством в соответствующей юрисдикции. [3C]
- 4.3 Требуется проактивный подход с уважением частной жизни пациента, принципов справедливости и независимости. [3A]
- 4.4 Перед проведением тестирования членам семьи, находящимся в группе риска, необходимо предложить консультацию. [1A]
- 4.5 Систематический каскадный скрининг в идеале должен координироваться специализированным центром. Скрининг не следует проводить в медицинских учреждениях первичного звена, особенно если скрининг включает анализ ДНК. [1B]
- 4.6 Каскадный скрининг должен проводиться с использованием как фенотипических, так и генетических методов, но если анализ ДНК невозможен, следует использовать только фенотипические методы. [1A]
- 4.7 Каскадным скринингом следует вначале охватить родственников первой степени родства, а затем провести его среди родственников второй и третьей степеней родства. [1A]
- 4.8 При отсутствии возможности генетического исследования диагностику СГ у ближайших родственников следует проводить на основании измерения уровня холестерина ЛПНП в плазме с учетом пола, возраста и страны проживания. Диагностические методы, используемые для выявления индексных пациентов, такие как критерии Dutch Lipid Clinical Network и Simon Broome, не следует применять при диагностике СГ у ближайших родственников. [1A]
- 4.9 Анализ ДНК повышает экономическую эффективность каскадного скрининга, и его следует применять для скрининга членов семьи после того, как генетическая мутация будет выявлена у индексного пациента. [1A]
- 4.10 Дети с ксантомами и другими физическими признаками гомозиготной СГ или находящиеся в группе риска гомозиготной СГ должны пройти скрининг как можно раньше и в любом случае к двухлетнему возрасту. [2A]
- 4.11 Дети с подозрением на гетерозиготную СГ должны пройти скрининг в возрасте от 5 до 10 лет; возраст проведения скрининга у девочек и мальчиков должен быть одинаковым. [2B]

5. Генетическое тестирование

- 5.1 В идеале всем индексным пациентам, которым поставлен фенотипический диагноз СГ, следует предложить пройти генетическое тестирование. [3A]
- 5.2 Когда по результатам фенотипической диагностики СГ маловероятна (например, по критериям Dutch Lipid Clinical Network), нет необходимости проводить генетическое тестирование индексных пациентов. [1C]
- 5.3 Генетическое тестирование для диагностики СГ следует проводить в аккредитованных лабораториях, которые используют стандартные методы для выявления конкретных мутаций и/или последовательного секвенирования экзонов. [1A]
- 5.4 Если генетическое тестирование выявит вариант, то необходимо его зафиксировать и оценить, является ли он патогенной мутацией, ранее зарегистрированным вариантом, значение которого не определено, новым вариантом, значение которого не определено, или доброкачественным (нормальным) вариантом. [1A]
- 5.5 Если генетическое тестирование не выявило варианта, нельзя исключить СГ из-за невыявленных мутаций или мутаций в непроверенных генах, особенно если имеются выраженные фенотипические признаки СГ. [1A]

6. Лечение взрослых

- 6.1 В соответствии с рекомендациями экспертов все взрослые пациенты с СГ должны получить рекомендации по изменению образа жизни и по коррекции всех факторов риска, не связанных с холестерином. [2A]
- 6.2 В идеале целью лечения должно быть по крайней мере 50%-ное снижение уровня холестерина ЛПНП в плазме с последующим снижением до < 2,5 ммоль/л (при отсутствии ИБС и других факторов риска) и < 1,8 ммоль/л (при наличии ИБС и других факторов риска). [2C]
- 6.3 Достижение этой цели требует соблюдения диеты с уменьшенным количеством жиров (кардиодieta) и терапии статинами с эзетимибом или без него. [1A]
- 6.4 Для последующего снижения уровня холестерина ЛПНП может потребоваться интенсификация лечения с помощью комбинированной терапии, включающей секвестранты желчных кислот, ниацин, пробуккол или фибраты. [1B]
- 6.5 Перед началом лекарственной терапии необходимо определить уровень печеночных аминотрансфераз, креатинфосфокиназы (КФК), глюкозы и креатинина в плазме. У всех пациентов, получающих статины, необходимо контролировать уровень печеночных аминотрансфераз; если есть жалобы со стороны скелетно-мышечной системы, необходимо определить уровень КФК; при наличии факторов риска сахарного диабета необходимо контролировать уровень глюкозы. [2A]
- 6.6 До начала терапии статинами все женщины детородного возраста до наступления беременности должны быть проконсультированы и получить соответствующие рекомендации по контрацепции, повторные консультации должны проводиться ежегодно. [2A]
- 6.7 Терапию статинами и другими системными препаратами, регулирующими уровень липидов, следует прекратить за 3 мес. до планируемого зачатия и не возобновлять в течение беременности и до окончания грудного вскармливания. [2A]
- 6.8 Хотя УЗИ сонных артерий использовалось в клинических исследованиях, его роль в оценке эффективности терапии как составной части лечения СГ еще не установлена, поэтому УЗИ в настоящее время не следует использовать для этой цели. [3C]
- 6.9 Ломитапид и мипомерсен следует рассматривать как дополнение к диете и холестерин-снижающим препаратам у взрослых с гомозиготной СГ для дальнейшего снижения уровня холестерина ЛПНП, особенно в случаях, когда отсутствует возможность проведения афереза липопротеинов. [1C]
- 6.10 Пациенты без осложнений и с хорошим контролем уровня холестерина ЛПНП могут наблюдаться в медицинских учреждениях первичного звена, пациенты с осложнениями должны регулярно консультироваться у специалиста, с возможностью комплексного лечения. Периодичность консультаций определяется состоянием пациента. Необходимо по возможности объединять лечение в медицинских учреждениях первичного звена и лечение у специалиста по СГ. [3B]

7. Лечение детей и подростков

- 7.1 Пациенты должны получить рекомендации по изменению образа жизни и по коррекции факторов риска, не связанных с холестерином; также очень важна профилактика заболеваемости (рекомендации по предотвращению появления факторов риска). [2A]
- 7.2 Для снижения холестерина ЛПНП в данной возрастной группе необходимо соблюдение диеты с уменьшенным количеством жиров и терапии статинами с возможным добавлением эзетимиба и секвестрантов желчных кислот. [1A]
- 7.3 Все пациенты должны соблюдать диету с рассмотрением терапии статинами в возрасте 8–10 лет и началом терапии статинами в идеале до 18 лет; нет необходимости в столь же интенсивном, как у взрослых, снижении уровня холестерина ЛПНП в этой возрастной группе. [2B]
- 7.4 Лечение мальчиков и девочек одной возрастной группы не различается, однако при наличии особо отягощенного семейного анамнеза ИБС и других основных факторов риска лечение статинами у мальчиков с гетерозиготной СГ следует начинать раньше. [2B]
- 7.5 Дети в возрасте от 8 до 10 лет с подтвержденной СГ, соблюдающие диету и имеющие уровень холестерина ЛПНП > 4,0 ммоль/л при двух измерениях, должны получать монотерапию низкими дозами статинов, направленную на снижение уровня холестерина ЛПНП < 4,0 ммоль/л. [3C]
- 7.6 Дети старше 10 лет с подтвержденной СГ, соблюдающие диету и имеющие уровень холестерина ЛПНП > 3,5 ммоль/л при двух измерениях, должны получать монотерапию статинами, направленную на снижение уровня холестерина ЛПНП < 3,5 ммоль/л, при необходимости дополняемую эзетимибом и секвестрантами желчных кислот. [3C]
- 7.7 При начале терапии статинами следует отдавать предпочтение препаратам, разрешенным к применению в данной возрастной группе в конкретной стране; другие статины могут назначаться в соответствии с клиническими показаниями; для пациентов с гомозиготной СГ требуются высокие дозы эффективных статинов. [1C]
- 7.8 Хотя применение статинов у детей безопасно, следует контролировать вес, рост, физическое и половое развитие и общее состояние здоровья в этой возрастной группе. [1A]
- 7.9 Перед началом лекарственной терапии необходимо определить уровень печеночных аминотрансфераз, КФК, глюкозы и креатинина в плазме. У всех пациентов, получающих статины, необходимо контролировать уровень печеночных аминотрансфераз; если есть жалобы со стороны скелетно-мышечной системы, необходимо определить уровень КФК; при наличии факторов риска сахарного диабета необходимо контролировать уровень глюкозы. [2A]
- 7.10 До начала терапии статинами все девочки-подростки до наступления беременности должны быть проконсультированы и получить соответствующие рекомендации по контрацепции, повторные консультации должны проводиться ежегодно. [3A]
- 7.11 Хотя ультразвукография сонных артерий использовалась в клинических испытаниях, ее роль в оценке эффективности терапии как составной части лечения пациентов с гетерозиготной СГ еще не установлена, поэтому данное исследование в настоящее время не следует использовать для этой цели. [3C]
- 7.12 Пациенты без осложнений и хорошим контролем уровня холестерина ЛПНП могут наблюдаться в медицинских учреждениях первичного звена, пациенты с осложнениями должны регулярно консультироваться у педиатра. Должна быть организована возможность интегрированной помощи врача общей практики и педиатра. Следует также рассмотреть возможность организации семейных клиник и стационаров дневного пребывания службами детской и взрослой медицинской помощи. [3B]
- 7.13 Детей с гомозиготной СГ следует направлять для диагностики в специализированный центр; медикаментозную терапию и/или аферез липопротеинов следует начинать как можно раньше. [2A]
- 7.14 У детей с гомозиготной СГ и быстро прогрессирующим атеросклерозом для дальнейшего снижения уровня холестерина ЛПНП, особенно в случаях, когда отсутствует возможность проведения афереза липопротеинов или родственники отказались от ее использования, ломитапид и мипомерсен, несмотря на то что они еще не прошли испытаний на детях, следует рассматривать как дополнение к диете и стандартной терапии в рамках программ специального доступа или благотворительности. [3C]

8. Аферез липопротеинов и сопутствующее лечение

- 8.1 Аферез липопротеинов следует применять у всех пациентов с гомозиготной или смешанной гетерозиготной СГ (то есть СГ с гомозиготным фенотипом); процедуру следует проводить в специализированном центре, имеющем опыт ее проведения. [1A]
- 8.2 Аферез липопротеинов следует применять у всех пациентов с гетерозиготной СГ при наличии ИБС, которые не могут добиться целевых значений холестерина ЛПНП, несмотря на максимальные дозы препаратов, или если они не переносят статины. [2A]
- 8.3 Аферез липопротеинов должен рассматриваться у детей с гомозиготной СГ к 5 годам и не позднее возраста 8 лет. [2A]
- 8.4 Соблюдение диеты и лекарственная терапия для снижения уровня холестерина ЛПНП в плазме должны продолжаться во время лечения с применением афереза липопротеинов. [2A]
- 8.5 Эффективность, переносимость и безопасность афереза липопротеинов следует регулярно контролировать. [3A]
- 8.6 Эффективность афереза липопротеинов на прогрессирование атеросклероза у пациентов с СГ следует контролировать по клиническим показателям при помощи эхокардиографии (клапаны и корень аорты), ультрасонографии сонных артерий и нагрузочных стресс-тестов. [3B]
- 8.7 Ломитапид следует рассматривать в качестве дополнения к стандартной диете и медикаментозной терапии для дальнейшего снижения уровня холестерина ЛПНП в плазме у взрослых с гомозиготной СГ, которым проводится аферез липопротеинов. [1C]
- 8.8 Ломитапид следует рассматривать в качестве дополнения к стандартной диете и медикаментозной терапии для дальнейшего снижения уровня холестерина ЛПНП в плазме у детей и подростков с гомозиготной СГ и быстро прогрессирующим атеросклерозом, которым проводится аферез липопротеинов в рамках программ специального доступа. [3C]
- 8.9 Мипомерсен следует рассматривать в качестве дополнения к стандартной диете и медикаментозной терапии для дальнейшего снижения уровня холестерина ЛПНП в плазме у взрослых, детей и подростков с гомозиготной СГ, которым проводится аферез липопротеинов и которые не переносят терапию ломитапидом. [3C]
- 8.10 Следует рассмотреть возможность ортотопической трансплантации печени у молодых пациентов с гомозиготной СГ, у которых отмечается быстрое прогрессирование атеросклероза и стеноза аорты, которые не переносят афереза липопротеинов или у которых уровень холестерина ЛПНП в плазме не удается снизить при помощи афереза липопротеинов, диеты или медикаментозной терапии. [3B]

9. Организация и совершенствование лечения

- 9.1 Подходы к оказанию помощи при СГ должны быть разработаны с учетом нужд страны и местные нужд. [3A]
- 9.2 Специализированные службы должны быть мультидисциплинарными и интегрированными с первичным звеном медицинской помощи. [3B]
- 9.3 Специализированная помощь пациентам с СГ должна в идеале поддерживаться кардиологами, педиатрами, генетиками, врачами функциональной диагностики, трансфузиологами, медицинскими диетологами, психологами, фармацевтами, лабораторными службами. [3A]
- 9.4 В идеале каскадный скрининг должен координироваться специализированным центром. [1A]
- 9.5 Пациенты с неосложненным течением заболевания должны лечиться в медицинских учреждениях первичного звена и при необходимости ежегодно консультироваться у специалиста. [3A]
- 9.6 Пациенты с осложненным течением заболевания должны лечиться только в специализированных центрах. [3A]
- 9.7 Медицинские работники, принимающие участие в лечении пациентов с СГ, должны быть аккредитованы в области профилактики сердечно-сосудистых осложнений. [3A]
- 9.8 Медицинские службы должны установить партнерство с научными и профессиональными организациями для улучшения качества обучения, повышения квалификации и научных исследований. [3A]
- 9.9 Для клинических целей и проведения научных исследований следует создать регистр пациентов и семей с СГ. [3A]
- 9.10 Основной приоритет в повышении осведомленности общественности, правительства и медицинских работников, а также для улучшения общего качества лечения СГ — организация групп поддержки пациентов и семей. [3A]

Одобрение

Рекомендации, изложенные в настоящем документе, полностью одобрены National Lipid Association (The National Lipid Association, 6816 Southpoint Parkway (Suite 1000), Jacksonville, FL3316, США).

Вставка

Уровни доказательности и степени рекомендации

Уровни доказательности

1 — систематический обзор/метаанализ/по крайней мере одно рандомизированное контролируемое исследование/диагностические тесты хорошего качества

2 — клиническое или обсервационное исследование хорошего качества.

3 — экспертное мнение или клинический опыт/доказательство из первых принципов.

(Данные в поддержку терапевтических вмешательств рассматривались принципиально в отношении к воздействию на уровень холестерина ЛПНП, но в случае наличия данных по субклиническому атеросклерозу или сердечно-сосудистым исходам также учитывались и они.)

Степени рекомендации

A — можно доверять при составлении практических руководств.

B — можно доверять при составлении практических руководств в большинстве случаев.

C — можно доверять при составлении практических руководств, но необходима осторожность при реализации.

Сокращения и перевод мер измерения

Сокращения

- АроВ — аполипопротеин В-100;
- ИБС — ишемическая болезнь сердца;
- КФК — креатинфосфокиназа;
- ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа;
- КТ — компьютерная томография;
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;
- DLCNC — критерии Dutch Lipid Clinic Network Score;
- DLCNS — Шкала Dutch Lipid Clinic Network;
- ДРГ — диагностически родственные группы;
- FDA — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США;
- СГ — семейная гиперхолестеринемия;
- ЛПВП — липопротеины высокой плотности;
- МКБ — международная классификация болезней;
- АЛ — аферез липопротеинов;
- ЛПНП — липопротеины низкой плотности;
- ЛП(а) — липопротеин(а);
- MPLA — мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб
- MVT — белок переноса микросомальных триглицеридов;
- PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин-подобного кексина 9-го типа;
- REMS — Стратегия по оценке и уменьшению риска;
- ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности;
- MPT — магнитно-резонансная томография;
- ЭКГ — электрокардиография;
- ЭхоКГ — эхокардиография

Перевод единиц измерений

- мг/дл холестерин = ммоль/л × 38,7;
- мг/дл триглицериды = ммоль/л × 88,6;
- мг/дл липопротеин(а) = 0,0357 мкмоль/л

1. Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — наиболее распространенное доминантно наследуемое заболевание человека [1]. СГ чаще всего вызывается доминантной мутацией потери функции в гене, влияющей на рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые удаляют ЛПНП из плазмы крови [2], в результате чего с рождения уровень холестерина ЛПНП значительно повышен. СГ ускоряет развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС), клиническая манифестация которой обычно наблюдается после 10 и до 40 лет [3, 4]. Скрининг позволяет рано выявить пациентов с СГ [5–9], что, в свою очередь, помогает проводить профилактические мероприятия, включая изменение образа жизни, прием лекарственных средств, снижающих уровень холестерина в крови, и коррекцию других факторов риска ССЗ [6–16]. По всей вероятности, в мире имеется более 15 млн человек с СГ, но выявлено только 10% из них и адекватное лечение проводится только у 5% [3, 4, 17, 18].

Для ликвидации этого значительного пробела в профилактике ССЗ Международный фонд СГ организовал серию дискуссий среди экспертов с целью выработать гармонизированное руководство по лечению СГ. Официальная презентация и неофициальные консультации состоялись на XVI Международном симпозиуме по атеросклерозу (XVI International Symposium on Atherosclerosis, Сидней, 2012 г.) на семинарах, посвященных доказательной базе по лечению, скринингу и ДНК-диагностике, лечению детей, новым методам лечения, экономике здравоохранения, региональным различиям в лечении и моделям оказания медицинской помощи. Модераторы семинаров определили и сформировали консенсус на основе публикаций данных исследований, клинического опыта, общих тем, мнения экспертов и других международных руководств по лечению СГ [6–9, 19–22]. В дополнение к этому процессу краткий вопросник по возможным спорным моментам СГ (варианты скрининга, ДНК-диагностика, стратификация рисков, диагностика и лечение СГ у детей, использование методов визуализации и цели лечения) был заполнен выбранной группой международных экспертов с тем, чтобы использовать преобладающую точку зрения для достижения дальнейшего консенсуса. Настоящее международное руководство представляет собой стандарт оказания медицинской помощи пациентам с СГ, который может быть адаптирован в соответствии с государственными, региональными и локальными требованиями и в рамках которого в будущем может развиваться доказательная база и создаваться согласительный документ [23].

2. Выявление индексных пациентов: скрининг на СГ

В настоящее время необходима систематическая стратегия для выявления индексных пациентов с СГ (то есть первых диагностированных пациентов в семьях) [6–9]. Индексный пациент — отправная точка для каскадного скрининга, позволяющего эффективно выявлять новые случаи заболевания [3, 8, 9]. Оба метода скрининга должны быть включены в модели оказания медицинской помощи [8]. При возможности необходимо проводить универсальный скрининг уровня холестерина ЛПНП в плазме с учетом возраста и пола среди лиц моложе 20 лет, в идеале до полового созревания [9, 21]. Однако опыт применения и внедрения этого метода очень ограничен. С популяционной точки зрения универсальный и каскадный скрининг на СГ должны быть тесно объединены [24]. Успех всех стратегий выявления больных зависит от адекватного преодоления нескольких препятствий, включая осведомленность о СГ и знания семей, врачей и общества о важности скрининга на СГ.

Возможные индексные случаи СГ также следует выявлять и среди пациентов в возрасте до 60 лет с ССЗ в кардиологических и неврологических отделениях, в отделениях

кардиоторакальной и сосудистой хирургии [8, 25], а также среди подобных пациентов, проходящих программы кардиореабилитации. Наибольшее количество случаев можно будет выявить при скрининге более молодых людей с ИБС [25, 26]. Коронарное событие у одного из членов семьи может увеличить понимание риска и стимулировать желание родственников пройти обследование на предмет наличия СГ. Скрининг в первичном звене здравоохранения должен включать исследование липидного профиля не натощак [8], который должен проводиться гибко (оппортунистически) с учетом наличия случаев гиперхолестеринемии в семье и ранних ССЗ в анамнезе (у лиц моложе 60 лет) [27, 28]. Скрининг на СГ также должен быть предложен всем пациентам с сухожильными ксантомами и при раннем появлении роговичной дуги [6–9, 22]. Все формы оппортунистического скрининга должны принимать во внимание наличие острых заболеваний, приводящих к снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП в плазме [29]. В этом случае измерение уровня липидов должно быть отложено и проведено повторно через 8 нед. после выздоровления. Важную роль должны сыграть лаборатории, которым следует извещать врачей первичного звена о возможном наличии СГ в случае выявления высокого уровня холестерина ЛПНП (> 5 ммоль/л) или общего холестерина (> 7 ммоль/л) в плазме [30]. По возможности все пациенты с подозрением на СГ должны быть направлены к соответствующему специалисту, обладающему необходимой экспертизой, для подтверждения диагноза [26, 28, 31]. Все пациенты с гомозиготной СГ (уровень холестерина ЛПНП при отсутствии лечения > 13 ммоль/л; уровень холестерина ЛПНП при лечении $> 7,5$ ммоль/л) [32] должны быть направлены для лечения в ближайший специализированный центр [8, 31, 33].

3. Диагностика и оценка взрослых

Существует несколько критериев фенотипической диагностики СГ у взрослых, однако ни один из них не получил повсеместного международного признания [6–9, 22]. Критерии Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений (DLCNC — Dutch Lipid Clinic Network Criteria) используются для определения численного показателя, позволяющего прогнозировать вероятность диагностики СГ [34]. Эти критерии получают все более широкое признание из-за своей простоты и полноты [8, 13, 34]; численный показатель не так зависит от уровня холестерина ЛПНП в плазме крови и обеспечивает большую чувствительность при выявлении индексных случаев, указывая на высокую вероятность наличия заболевания, если численный показатель составляет больше 5. Система Simon Broome сравнима с DLCNC в прогнозировании наличия СГ-мутаций, но не включает оценку роговичной дуги и может не выявить пациентов с истинной СГ, которые не имеют явной гиперхолестеринемии. Система MEDPED, в которой используется измерение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП и где требуется в первую очередь знание уровня холестерина у других членов семьи [35], может быть менее специфична в прогнозировании наличия мутаций, чем другие методы. Японские критерии, которые сравнимы с системой Simon Broome, используют в качестве порогового уровня холестерина ЛПНП $> 4,7$ ммоль/л в определенной популяции и допускают использование методов рентгенодиагностики ксантом ахиллова сухожилия [22]. Для установления простых и гармонизированных критериев клинической диагностики СГ необходимы дальнейшие международные исследования.

Диагностика СГ должна включать по меньшей мере два измерения уровня холестерина ЛПНП в плазме натощак [8, 10, 13]. Для уточнения фенотипического диагноза очень важен сбор семейного анамнеза в отношении наличия ИБС и гиперхолестеринемии [6, 26, 34–36], но этой информацией часто пренебрегают или она недоступна на практике [25, 37]. Наличие сухожильных ксантом в молодом возрасте

и значительное повышение уровня холестерина ЛПНП в плазме — основание для постановки диагноза тяжелой СГ [32], однако для исключения ситостеролемии следует также провести анализ уровня ситостерола в плазме крови и ДНК-диагностику [38]; у взрослых сухожильные ксантомы при нормальном уровне холестерина в плазме крови могут наблюдаться при ситостеролемии и церебротендинозном ксантоматозе. Необходимо исключить вторичные причины гиперхолестеринемии (например, гипотиреоз, протеинурию, прием лекарств) [8, 13, 22], однако при таких состояниях отсутствуют клинические стигмы СГ. Уровень холестерина ЛПНП, рассчитанный по формуле Friedewald, оказывается заниженным при уровне триглицеридов в плазме > 4,5 ммоль/л [28], в этом случае следует использовать измерение уровня холестерина ЛПНП в плазме прямым методом. Уровень апоВ и холестерина не-ЛПВП (то есть уровень общего холестерина за вычетом ЛПВП-холестерина) для постановки диагноза СГ еще окончательно не определен. СГ следует отличать от семейной комбинированной гиперлипидемии, мультигенного расстройства с варттующими липидными фенотипами, которые сопровождаются инсулинорезистентностью и не приводят к появлению сухожильных ксантом [22, 39]. При значительной гипертриглицеридемии наличие СГ маловероятно, однако в редких случаях она может наблюдаться с сопутствующими генетическими дефектами в метаболизме липопротеинов [40, 41]. Для пациентов, принимающих холестерин-снижающие препараты, показатели холестерина ЛПНП до начала лечения должны быть выяснены или рассчитаны, исходя из препарата и режима приема [42].

Всех пациентов с диагностированной СГ следует обследовать на наличие других факторов риска ИБС [8, 22, 43, 44] и симптомного или субклинического атеросклероза [7, 8, 45]. При оценке необходимо учитывать психологический, интеллектуальный, социальный статус и этническую принадлежность пациента [46, 47]. Крайне важным является проведение тщательного и адекватного для данной культуральной среды сбора семейного анамнеза на предмет наличия ИБС, особенно у родственников первой степени родства. Риск развития ИБС у пациентов с СГ может сильно различаться [43, 44]. Это может быть связано с уровнем холестерина в плазме до лечения, генетическими причинами нарушения метаболизма липидов или особенностями анатомии артерий, а также наличием других серьезных факторов риска, в частности курения, ожирения, низкого уровня холестерина ЛПВП, артериальной гипертензии и сахарного диабета [43, 44]. Мутации, способствующие значительному повышению уровня холестерина ЛПНП в плазме и независимо повышающие плазменную концентрацию ЛП(а), также повышают риск ИБС при СГ [49]. Повышенный уровень ЛП(а) может также способствовать развитию стеноза аорты [50]. Фремигемская шкала оценки риска или производные от других методик оценки сердечно-сосудистого риска ненадежны и не должны использоваться для определения тактики лечения СГ [8, 10, 11, 51], особенно у больных молодого возраста, для которых более подходящим будет оценка долговременного риска, основанная на визуализации субклинического атеросклероза [14, 52, 53]. Также для оценки риска может быть полезен подсчет холестерина-лет, или кумулятивного бремени холестерина [54], однако ценность данного показателя для ведения конкретного пациента требует дополнительной оценки.

СГ связана с ранним началом и более тяжелым течением субклинического атеросклероза [53, 54]. Некоторые параметры субклинического атеросклероза были независимо связаны с развитием ИБС в общей популяции [55, 56], но применительно к СГ эти параметры измерялись только в рамках научных исследований и требуют дальнейшей оценки. Толщину комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ) и наличие атеросклеротической бляшки можно оценить при помощи УЗИ сонных артерий [53, 55, 57]. Кальцификацию коронарных артерий (ККА) и обструкцию

просвета сосуда можно выявить при помощи компьютерной томографии/ангиографии сердца [45, 55, 58]. При отсутствии симптомов оценка ККА является более информативной для прогнозирования риска, чем КТ-ангиография коронарных сосудов [59], и более полезной с клинической точки зрения, чем ТКИМ [60]. Неинвазивное обследование на предмет атеросклероза могло бы быть полезным для диагностики и ведения пациентов с СГ, однако это еще не подтверждено. Это исследование может применяться в индивидуальном порядке в определенных клинических ситуациях [58, 61], особенно при неопределенном семейном анамнезе по ИБС [62]. Диагноз субклинического атеросклероза должен устанавливаться с учетом признанных критериев [55]. В литературе недавно были описаны референсные интервалы для обычной ТКИМ [63], однако они не были валидированы для СГ. Эхокардиография по поводу стеноза аорты может быть показана при гетерозиготной СГ с выраженным повышением ЛП(а) в плазме [49, 50] и как рутинное обследование при гомозиготной СГ для диагностики поражения аортального клапана и/или супрааортального атеросклероза [8, 32, 43–45, 64].

С учетом того что риск ССЗ и клиническая выраженность СГ значительно варьируют, целесообразно проводить стратификацию риска. Разделение группы низкого риска (отсутствии ИБС, субклинического атеросклероза и основных факторов риска) и высокого риска (наличие ИБС, субклинических изменений или основных факторов риска) позволит определить необходимую интенсивность лечения [7, 8]. Однако экономическая эффективность такого подхода требует дополнительной оценки. Пациентов с гомозиготным фенотипом СГ следует относить к группе исключительно высокого риска [32], их необходимо направлять в специализированные центры для афереза липопротеинов [65] или испытания новых методов лечения [8].

4. Диагностика и оценка у детей и подростков

Семейную гиперхолестеринемия (СГ) следует выявлять в молодом возрасте, особенно до 18 лет и ранее, если есть показания и возможности для диагностики [19–21, 54, 66, 67]. Это особенно важно для тех, кто находится в группе риска по гомозиготной форме заболевания, для которой обоснована диагностика на предмет наличия СГ примерно с 2 лет и даже раньше [19–21, 54, 66, 67]. Следует проводить дифференциальный диагноз с ситостеролемией, так как симптомы этого заболевания в детском возрасте сходны с СГ [38]. Мальчики и девочки с подозрением на СГ гетерозиготного типа также должны быть обследованы до 10-летнего возраста, предпочтительно с 5 до 10 лет. Тем не менее вполне оправдан и более ранний скрининг в случаях наличия в семейном анамнезе ИБС, возникающей до 55 лет, особенно у родственников первой степени родства [64, 68, 69], либо по просьбе родителей, желающих как можно раньше привить ребенку здоровый образ жизни. Для выявления СГ в детстве можно использовать три метода: каскадный скрининг, универсальный скрининг или селективный скрининг, основанный на семейном анамнезе [21, 27, 67]. В разных странах используются разные методы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп. В ряде европейских стран и в Австралии поддерживается каскадный скрининг, основанный на генетических исследованиях [5, 6, 8, 19], тогда как в США рекомендуется проводить селективный скрининг начиная с 2 лет, универсальный скрининг — с 9–11 лет [9, 20]. Рекомендуется проводить универсальный скрининг до 20 лет, в идеале — до наступления пубертатного возраста. Этот вид скрининга проводится в Швеции [21] и тестировался в некоторых университетах Японии, но его результативность и экономическая эффективность пока неясны. Универсальный скрининг детей, проводимый после тестирования ребенка — родитель, может оказаться более эффективным для выявления СГ в популяции, чем только каскадный скрининг [24]. Важно отметить, что ни

один из перечисленных методов скрининга в педиатрии для выявления СГ не считается на сегодняшний день достаточно надежным, безопасным и экономическим эффективным [70].

Для постановки первичного диагноза СГ следует использовать пороговую концентрацию холестерина ЛПНП в плазме с учетом пола и возраста [68, 71]. Уровень холестерина ЛПНП в плазме крови у детей до 10 лет существенно различается при наличии СГ и без нее [68, 71, 72]. Тем не менее из-за биологической вариабельности для диагностики СГ [19, 20, 66] следует использовать среднее значение двух измерений холестерина ЛПНП натощак [29, 73]. Следует учитывать возможность снижения уровня холестерина ЛПНП при острых заболеваниях и при необходимости повторить исследование [29, 73]. Высока вероятность наличия гетерозиготного варианта СГ у детей старше 2 лет в том случае, если уровень холестерина ЛПНП равен или превышает 5 ммоль/л [68, 69], даже если в семейном анамнезе отсутствуют гиперлипидемия и раннее развитие ИБС. Гетерозиготный вариант также весьма вероятен, если уровень ЛПНП-холестерина без лечения находится в интервале 4–5 ммоль/л, особенно при соответствующем семейном анамнезе [68]. Гомозиготный вариант СГ можно предположить, если уровень ЛПНП-холестерина без лечения превышает 13 ммоль/л, в особенности при появлении у большого ксантом до 10-летнего возраста. При постановке диагноза семейной гиперхолестеринемии необходимо исключить вторичную гиперхолестеринемия, включая нефротический синдром и гипотиреоз [19, 20, 66].

Как и взрослым пациентам, детям необходимо провести полную оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая определение уровня артериального давления, индекса массы тела, уровня гликемии и ЛП(а) [19, 20, 66]. Наличие какого-либо из перечисленных дополнительных факторов риска или других состояний высокого риска в детском возрасте, например сахарного диабета, синдрома Кавасаки с гигантскими аневризмами или хронических заболеваний почек, может служить показанием к назначению более интенсивной липидснижающей терапии [74]. Для планирования терапии важно выявить ранние случаи сердечно-сосудистых заболеваний в семье, особенно у родственников первой степени родства [64, 68, 69].

С целью диагностики раннего атеросклероза у детей с СГ в исследованиях использовалась визуализация субклинического атеросклероза с помощью оценки толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и ККА при компьютерной томографии [53, 75], хотя практическая ценность этого метода еще нуждается в подтверждении. В клинической практике существуют значительные ограничения при использовании визуализации скрытого атеросклероза для контроля лечения [55]. Измерение показателя ТКИМ требует специальных навыков [76]. Недавно опубликованные стандартизированные референсные интервалы ТКИМ [63] не включали показатели для пациентов детского возраста.

Не существует также общепринятых значений пороговых величин для определения развившегося или прогрессирующего атеросклероза у детей на основании ТКИМ. Эти измерения сильно разнятся в зависимости от возраста и плохо воспроизводятся у маленьких детей, что очень осложняет оценку изменений [76]. Не рекомендуется оценивать у детей и КАК, поскольку на ранних стадиях атеросклероза и формирования холестериновых бляшек кальциноз может отсутствовать и появиться только в зрелом возрасте, а повторные КТ повышают лучевую нагрузку [55].

5. Каскадный скрининг: извещение семей о риске

Наиболее экономически эффективный способ выявления новых случаев СГ — это семейный каскадный скрининг близких родственников индексного пациента с применением фено- или генотипирования [5, 6, 8, 77, 78]. Однако диагностика, направленная на поиск патогенных мутаций, более точна, чем использование одного только фенотипирова-

ния [79]. Если нет возможности провести анализ ДНК, то следует выполнить каскадный скрининг с проведением только исследования уровня холестерина ЛПНП с учетом возраста, пола и места проживания [71]. Поскольку вероятность выявления заболевания достаточно высока, не следует применять в отношении родственников средства клинической диагностики, используемые для индексных пациентов. Составление семейной родословной может иметь ценность при планировании скрининга [6, 8, 33]. Каскадный скрининг следует начинать с ближайших родственников (то есть родителей, братьев, сестер и детей), а затем обследовать родственников второй и третьей степени родства [6, 8, 33].

5.1. Извещение о наличии риска

Извещение о риске подкрепляет каскадный скрининг [6, 8, 80]. Оно позволяет проинформировать родственников о возможном риске СГ, последствиях для их здоровья и доступности клинических и/или генетических исследований. Необходимо соблюдать основные этические принципы автономии, справедливости уважения интересов больного.

5.2. Установление связи и информирование семей

Каскадный скрининг следует начинать с установления контакта с родственниками первой, а затем второй степени родства, которые становятся источниками информирования о риске для своих родных [6, 8, 81]. Индексные пациенты должны обсудить оповещение семьи о риске с врачом или медсестрой, которые будут составлять семейную генеалогию и отбирать членов семьи для обследования на предмет наличия СГ [6, 8, 33]. Обратиться к родственникам можно через индексного пациента, или медицинскую организацию, или обоими путями [6, 8, 80]. Лучшим выбором может быть двойное предупреждение о риске. Необходимо также привлечь к обследованию консультанта-генетика, если выявлены деликатные внутрисемейные проблемы [6, 8, 33].

Индексных пациентов необходимо снабжать информацией в письменном виде, с ясным описанием диагностических процессов и методов, а также следует рекомендовать ознакомить родственников с этой информацией [6, 8, 33]. Чтобы избежать тревоги и испуга среди родственников, текст должен быть написан на простом языке, понятном всей семье. В то же время нужно особо подчеркнуть добровольность обследования [8, 80], а также последствия для здоровья при несвоевременной диагностике СГ. При общении нужно делать акцент на том, что все обследование и лечение имеет целью именно сохранение здоровья [6, 8, 33]. Если нет ответа на первое письмо, то следующее обращение, письмом или через телефонный разговор, можно адресовать кому-либо из членов семьи [8]. Членам семьи, давшим согласие обследоваться на СГ, следует предложить стандартное исследование липидного профиля крови и генетическое обследование, если известна семейная мутация и есть возможность провести анализ ДНК [6, 8, 79, 81]. Всем обследуемым, у которых есть подозрение на СГ, следует разъяснить положения некоторых видов страхового покрытия в отношении генетического обследования [8, 82]. Лучше всего, если системный каскадный скрининг на СГ проводится централизованно специально созданной для этого службой, которая работает в контакте с медицинскими учреждениями первичного звена и в идеале сотрудничает с организациями пациентов [6, 8, 31]. Каскадный скрининг следует проводить с учетом конкретной страны и населенного пункта [8]. В менее развитых странах проведение каскадного скрининга на дому по выходным дням может повысить эффективность скрининга, обращая внимание на возможность обследования дальних родственников, которых приглашает индексный пациент.

5.3. Информирование о риске без согласия индексного пациента

Если индексный пациент не соглашается предупредить о риске членов семьи, то важно понять, какие причины стоят за этим отказом, а особенно семейную динамику [8, 45, 80, 83].

Решение известить о риске без согласия индексного пациента необходимо тщательно взвесить, приняв во внимание законы о конфиденциальности в разных странах и регионах [8, 84]. СГ — потенциально смертельное заболевание, и если в семье есть признаки высокого риска по этому заболеванию, к примеру случаи сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте, то обращение к родственникам без получения согласия может быть вполне оправдано [8, 84].

6. Генетический анализ

СГ — доминантно наследуемое нарушение, при котором пациенты имеют 50%-ную вероятность передачи мутации каждому из своих потомков [1–3]. Большая часть случаев СГ возникает из-за мутации в генах рецептора ЛПНП (LDLR), аполипопротеина В-100 (АpoВ) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) [2]. Патогенная мутация в одном из этих генов обнаруживается в почти 70% фенотипически определенных и 20% фенотипически вероятных/возможных случаев СГ [79, 85–87]. Новые молекулярные технологии, такие как полногеномное секвенирование, могут привести к открытию новых неизвестных мутаций [88]; это может быть особенно актуально для малоизученных многонациональных популяций [89]. Отсутствие патогенетических мутаций при наличии гена, отвечающего за высокий уровень ЛПНП, может указывать на полиэтиологическую причину гиперхолестеринемии и ограничивать при этом поиск только новых мутаций, ведущих к СГ [90]. Около 95% известных мутаций находится в гене LDLR, 4–5% — в гене АpoВ и около 1% — в гене PCSK9 [2, 79]. Выявление мутации среди членов семьи позволяет установить диагноз СГ [2, 5, 6, 8, 79]. Тем не менее, отсутствие выявленных мутаций не исключает диагноза СГ, особенно если фенотип больного с большой долей вероятности указывает на наличие СГ [6, 8]. Для оптимального использования ресурсов можно предложить ДНК-анализ только индексным пациентам, у которых показатель критериев DLCNS > 5 или критерии Simon Broome указывают на вероятность СГ, особенно у пациентов с ранним (до 60 лет) развитием сердечно-сосудистых заболеваний или при визуализационном подтверждении значимого субклинического атеросклероза [8, 58, 85–87].

Если у индексного пациента обнаружена патогенная мутация, то наиболее экономически выгодным, точным и приемлемым подходом для выявления новых пациентов будет генетический анализ [78, 91]. Из-за определенных этических проблем, связанных с генетическими исследованиями несовершеннолетних [8, 92], лучше всего вначале провести исследование родителей, имеющих фенотипические признаки СГ. Обследовать детей в первую очередь возможно в том случае, если родители или родственники первой линии неизвестны или умерли [8, 92] или с согласия родителей, что является обычной практикой скрининга в ряде стран, в частности в Нидерландах [68, 69]. Семейный генетический анализ на СГ должен координироваться специализированной службой с проведением необходимого обучения и консультирования каждого из обследуемых [5, 6, 8, 33]. Для получения пробы на анализ у детей не обязательно брать кровь из вены, достаточно взять образец слюны или соскоб слизистой оболочки щеки [8].

Генетический анализ на СГ имеет первый уровень доказательности, что говорит о его пригодности к применению в клинической практике [93]. Его следует проводить в сертифицированных по данному виду исследований лабораториях, которые своевременно выполняют анализ по запросу практикующих врачей [8]. Для генов LDLR и PCSK9, а также для релевантной части экзонов 26 и 29 гена АpoВ [85–87, 94] необходимо провести полный дальнейший анализ, включающий точечные мутации, вставки и делеции. Людям с высокой вероятностью СГ, но с невыявленными функциональными мутациями следует провести скрининг больших перестановок с использованием мультиплексной амплификации лигазносвязанных проб (MPLA) [95]. Серти-

фицированные лаборатории технически способны оценить и классифицировать выявленные генные мутации или варианты как патогенные (мутации), явно непатогенные (доброкачественный вариант) и с неопределенной значимостью (вариант неопределенной значимости); на данный момент описано более 1200 генетических вариантов гена LDLR, но только 79% оцениваются как патогенные [96]. В идеале процесс скрининга на генетические мутации, включающий подтверждение выявленных генетических вариантов, оценку патогенности и подготовку официального отчета, не должен занимать больше 3 мес. [8]. Тем не менее у 30% пациентов с клинически подтвержденной СГ мутации могут не обнаруживаться [79, 85–87]. У таких больных многочисленные генетические варианты, которые оказывают влияние на метаболизм холестерина, взаимодействуют, формируя фенотип СГ [90], причем генетический скрининг членов их семьи окажется бесполезным. Соответственно, в небольшом количестве семей диагностика должна проводиться фенотипически с определением уровня холестерина ЛПНП. Специфические референсные интервалы для больных с высокой и низкой вероятностью заболевания и с неопределенным диагнозом должны быть определены в каждой стране при обследовании пациентов с и без СГ [71]. Очевидно, что лечение больных должно опираться на уровень липидов в плазме и общую оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний, а не на результаты генетического анализа [6, 8, 9, 61].

7. Лечение взрослых

В течение всей жизни пациенты с СГ подвержены среднетяжелым и тяжелым атерогенным эффектам холестерина ЛПНП [54, 67]. Это является основанием для интенсивного пожизненного лечения с детского возраста [19–21, 97].

7.1. Холестерин ЛПНП: целевые уровни липидов

Конкретные показатели целевого уровня холестерина ЛПНП в плазме для больных с СГ не определены [6–11, 13] ввиду отсутствия доказательной базы [97, 98]. Изложенные ниже рекомендации составлены на основании данных различных международных руководств [6–13, 22, 60, 51]. У гетерозиготных больных СГ терапия направлена [6–9] в первую очередь на снижение уровня холестерина ЛПНП хотя бы наполовину и затем на достижение уровня < 2,5 ммоль/л при отсутствии ИБС и иных значимых факторов риска и < 1,8 ммоль/л, если имеются факторы риска и ИБС [10–12]. В литературе были описаны три целевых уровня холестерина ЛПНП [8] с учетом стратификации факторов риска, но они не были повсеместно приняты [98]. Бремя заболеваний, связанных с высоким уровнем холестерина ЛПНП, или суммарное неблагоприятное воздействие следует рассматривать как основной фактор риска, требующий проведения более интенсивного и/или более раннего лечения [52]. Тем не менее довольно сложно достичь целевых показателей уровня холестерина ЛПНП у большинства пациентов с СГ с использованием доступных на сегодняшний день методов лечения [5, 8, 18], поэтому прагматичным подходом может быть снижение уровня холестерина ЛПНП с помощью максимально переносимых доз препаратов, особенно у больных из группы высокого риска. Соответственно, у гомозиготных пациентов следует снижать уровень ЛПНП, насколько это возможно [8, 32, 65], с учетом дальнейших рекомендаций по использованию афереза липопротеинов. Для больных с СГ не определены целевые уровни апоВ и холестерина не-ЛПВП [8], однако следует использовать цели, разработанные другими экспертными группами, для сопутствующего метаболического синдрома или сахарного диабета [12–14, 60, 99]. Целевой уровень ЛП(а) определен в различных работах, но данные о его применимости при СГ ограничены [49]. Мы не видим необходимости проведения визуализирующих исследований сердца и сосудов, кроме как для обследования симптоматических пациентов или пациентов с гомозиготной СГ [8].

7.2. Изменение образа жизни и контроль факторов риска, не связанных с холестерином

Всех пациентов с СГ необходимо проконсультировать в отношении изменения образа жизни [6–14, 100]. Для коррекции липидного профиля плазмы [101–103] необходимо изменить рацион питания: снизить потребление насыщенных жиров, транс-ненасыщенных жиров и холестеринсодержащих продуктов. Следует рекомендовать кардиопротективную диету и регулярное употребление в пищу фруктов, овощей, круп из цельного зерна, орехов, молочных продуктов с низким содержанием жира или обезжиренных, бобовых, рыбы и нежирного мяса [104]. Следует обращать внимание пациента на необходимость умеренного употребления алкоголя, а при наличии психологического стресса [8, 46] рекомендовать консультацию у специалиста [103]. Хотя средиземноморская диета, включающая нерафинированное оливковое масло или орехи, может оказаться особенно полезной при СГ [105], она не всегда применима в силу культурных особенностей. Постепенно снизить уровень холестерина ЛПНП способно включение в диету растительных стеролов или станолов [106].

Необходимо полностью исключить пассивное или активное курение. Облегчить отказ от курения могут никотиновые заменители или препараты, которые уменьшают потребность в никотине [11]. Также следует формировать негативное отношение к пассивному курению у всех членов семьи. Необходим контроль артериальной гипертензии согласно имеющимся руководствам [107]. Пациентов с ожирением и/или инсулинорезистентностью следует консультировать относительно снижения массы тела и включения в режим аэробных упражнений [8, 101–103, 108]. Прежде чем приступить к упражнению, некоторым больным показано обследование с нагрузкой (ЭКГ, ЭхоКГ, радионуклидная перфузионная сцинтиграфия) для оценки кардиальной функции и выявления скрытой ишемии миокарда [11, 45, 109]. Терапия сахарного диабета также должна проводиться согласно утвержденным руководствам [110]. Аспирин в низких дозах должен назначаться пациентам с СГ, входящим в группу высокого риска, и рассматриваться у пациентов низкого риска [8, 11, 97].

7.3 Медикаментозная терапия

Основа лечения СГ — терапия высокоэффективными статинами, назначаемыми в максимально переносимых дозах, в течение 6 мес. с момента первой консультации [6–9, 13]. Статины снижают риск сердечно-сосудистых осложнений [111–116], замедляют развитие атеросклероза при СГ [57], кроме того, их применение экономически эффективно [78, 117, 118]. Часто в качестве вспомогательной терапии может потребоваться эзетимиб, секвестранты желчных кислот, растительные станолы/стеролы и ниацин (или его производные) [21, 119–123]. Иногда для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП больным требуется назначение трех и более препаратов, что особенно важно для вторичной профилактики [8, 18, 123]. При гипертриглицеридемии может быть целесообразным использование фенофибрата или омега-3 жирных кислот (рыбьего жира) [13, 100]; если не удается достигнуть целевых уровней холестерина ЛПНП и ЛП(а), следует добавить ниацин [49, 122]. В Японии, Корее и Китае применяют пробукол — мощный антиоксидант, который, несмотря на снижение уровня ЛПВП, способен уменьшать ксантомы и снижать частоту сердечно-сосудистых событий при СГ [124].

Эффективность статинов, эзетимиба и секвестрантов желчных кислот основана на стимулировании рецепторов ЛПНП в печени [41]. С учетом того что у пациентов с гомозиготной СГ наблюдается сильное снижение или полное прекращение функционирования рецептора ЛПНП, они очень хорошо реагируют на терапию, направленную на снижение уровня холестерина ЛПНП [32]. Статины и эзетимиб могут уменьшать уровень холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной СГ путем снижения секреции apoВ

печени [32, 125], однако такие пациенты обычно нуждаются в аферезе [32, 65]. У гомозиготных пациентов с нулевой мутацией LDLR (функция < 2% от нормы) медикаментозная терапия менее эффективна и прогноз заболевания у них хуже, чем у пациентов с дефективной мутацией LDLR (функция 2–25% от нормы) [32]. Если нет возможности проведения афереза, следует рассмотреть дополнительную терапию лomitапидом [126] или мипомерсеном [127] для дальнейшего снижения уровня холестерина ЛПНП с учетом наличия регистрации в стране и наличия программ специального доступа. Хотя данные препараты показали свою безопасность в исследованиях, что позволило получить одобрение на их использование, опыт их применения в клинической практике еще не накоплен и необходимо тщательное следование рекомендациям производителя и требованиям органов, регулирующих оборот лекарственных средств.

Важно обеспечить приверженность всех пациентов с СГ рекомендованным режимам лечения. Пациентов необходимо проконсультировать обо всех аспектах лечения [8, 128, 129], включая предостерегающие симптомы токсического действия препаратов [128, 129].

7.4. Возможная токсичность лекарственных препаратов

Все холестеринснижающие препараты системного действия обладают потенциальными гепато- и миотоксичными эффектами [121, 122], хотя на практике вероятность их возникновения ничтожно мала. С учетом того что большинство пациентов с СГ получает два и более препарата [8, 13, 18, 120], существует повышенный риск побочных эффектов по сравнению с монотерапией. Необходимо определить уровень печеночных аминотрансфераз перед началом терапии статинами [130]. Если имеются отклонения базового уровня ферментов, рассматривается УЗИ печени. Значительное количество пациентов в развитых и развивающихся странах, нуждающихся в медикаментозном лечении, имеют инсулинорезистентность и стеатоз печени. Особенно тщательно нужно контролировать уровень глюкозы в плазме у всех пациентов с повышением глюкозы крови натощак [131], а также у пациентов с факторами риска сахарного диабета 2-го типа, включая метаболический синдром. При назначении статинов необходимо контролировать уровень аминотрансфераз в плазме с учетом недавних рекомендаций FDA, предписывающих назначать этот анализ только при клинической необходимости, но не в качестве рутинной процедуры (<http://fda.org/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>). Следует отменить липидоснижающие препараты, если в течение месяца дважды происходило трехкратное превышение верхней границы нормального уровня аминотрансфераз. В этом случае рекомендуется пересмотреть режим лечения и назначить пациенту другие статины, а затем постепенно вернуть прежний препарат под тщательным контролем уровня аминотрансфераз плазмы. И мипомерсен и лomitапид содержат в инструкции предупреждение FDA о возможной гепатотоксичности препарата.

Вызываемая статинами миалгия является важной проблемой при амбулаторном лечении СГ. Интенсивность этого побочного эффекта различается у разных статинов и зависит от дозы [132, 133]. Пациентов необходимо предупредить о признаках миопатии и рабдомиолиза. Повышению риска миопатии способствуют пожилой возраст, общая слабость, общее снижение скелетной мышечной массы, хронические заболевания почек, гипотиреоз, алкоголизм, предполагаемые мышечные заболевания и взаимодействие лекарственных препаратов [133, 134]. До начала лечения необходимо определить уровень КФК и провести тщательное физическое обследование больного, чтобы выявить миопатию и артропатию, не связанные с приемом статинов [133, 134]. При появлении мышечных симптомов у пациентов, получающих статины, их также необходимо внимательно обследовать, определить уровень креатинкиназы в плазме и в исключительных случаях провести электро-

миографию и направить на консультацию к специалисту [133, 134]. Не следует назначать гемфиброзил одновременно со статинами [132–134], риск миопатии значимо ниже при назначении фенофибратов [135, 136]. Миопатию, развившуюся на фоне приема статинов, следует лечить согласно рекомендациям экспертов [60, 133, 134, 137]. Этезимиб хорошо переносится пациентами и позволяет снизить дозу статинов при одновременном назначении [119, 120]. Секвестранты желчных кислот могут вызывать запор и неприятные ощущения в животе, а также нарушают всасывание анионных препаратов и жирорастворимых витаминов; наилучшей переносимостью обладает колесевелам [121, 138]. Ниацин вызывает гиперемию кожи лица, а также другие побочные эффекты, поэтому у пациентов, получающих этот препарат, необходимо следить за возможным повышением уровня мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке и снижением количества тромбоцитов [139]. Ниацин в комбинации с ларопипрантом (препаратом, устраняющим флеш-синдром) показал неблагоприятные исходы во время недавних исследований [140] и изъят из коммерческого оборота. Пациенты должны сообщать о различных новых медикаментах, назначаемых другими медицинскими работниками, чтобы минимизировать риск межлекарственных взаимодействий [121, 136]. Больным со сниженной клубочковой фильтрацией может потребоваться коррекция дозы липидоснижающих препаратов (например, некоторых статинов или фибратов) [121]. При хронических заболеваниях почек коррекции доз статинов, экскретируемых через почки лишь в незначительном количестве, например аторвастатина и флувастатина, не требуется [121, 130, 141].

7.5. Женщины: контрацепция, беременность и гормонотерапия в менопаузе

Для пациенток с СГ предпочтительны такие способы контрацепции, как оральные контрацептивы, содержащие эстроген в малых дозах, внутриматочные спирали, а также барьерные методы контрацепции [8, 22, 142, 143]. Последние два варианта предпочтительны для пациенток старше 35 лет [8]. Все женщины и девушки детородного возраста должны ежегодно получать рекомендации о подходящем способе контрацепции и консультацию в период до беременности до начала терапии статинами [8, 142, 144]. Прием статинов и прочих системных липидоснижающих препаратов следует прекратить за 3 мес. до зачатия, а также на период беременности и лактации [8, 142]. Тем не менее женщинам, незапланированно забеременевшим во время лечения статинами, необходимо сообщить о низкой вероятности осложнений для плода [8, 144].

Чрезвычайно важно контролировать уровень холестерина у беременных с подтвержденной ИБС [8, 9, 22], так как это поможет снизить тяжесть проявлений СГ у детей, унаследовавших данное заболевание [145]. Секвестранты желчных кислот — единственные безопасные препараты для назначения беременным женщинам для контроля гиперхолестеринемии [8, 9, 121, 146], однако они обеспечивают лишь умеренное снижение уровня холестерина ЛПНП, могут вызвать нарушения всасывания жирорастворимых витаминов и побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта [121, 138]. Колесевелам переносится лучше, чем более старые секвестранты желчных кислот. В период кормления грудью можно по показаниям назначать секвестранты желчных кислот для снижения уровня холестерина ЛПНП [8, 22]. В настоящее время необходимо больше данных по исходам беременности у пациенток с СГ и влиянию статинов на плод в первом триместре [144] и рекомендуется создать соответствующий реестр [8]. Для беременных с гетерозиготной СГ и подтвержденной ИБС, а также у пациенток сгомозиготной СГ следует рассмотреть возможность проведения афереза [8, 9, 22, 65, 146].

Если один или оба партнера страдают СГ, избежать наличия СГ у ребенка могут позволить следующие варианты планирования семьи: отказ от деторождения, усыновление, использование донорских гамет, пренатальная диагностика

с взятием пробы ворсин хориона или амниоцентезом и преимплантационная генетическая диагностика [8]. Также показана консультация соответствующих специалистов [8].

Влияние заместительной гормональной терапии на риск ИБС у женщин с СГ в постменопаузе остается неясным. На основании данных для других популяций следует избегать заместительной гормональной терапии в менопаузе у женщин с СГ, кроме необходимости облегчения менопаузальных симптомов, с которыми не удается справиться безопасными натуральными средствами [22, 147, 148], в подобных случаях применяют циклические трансдермальные эстрогены.

8. Лечение детей и подростков

Общепризнанно, что нет необходимости добиваться у детей таких же низких целевых уровней холестерина ЛПНП, как у взрослых [8, 9, 19, 20, 22, 76]. В отличие от взрослых для детей нет достоверных данных об абсолютных или относительных целевых уровнях холестерина. Международные руководства не едины в своих рекомендациях [8, 9, 19, 20, 22, 76]. Раннее начало холестеринснижающей терапии может существенно изменить естественное течение СГ [54, 67, 111–115, 149]. И хотя систематические обзоры подтверждают безопасность применения одобренных статинов у детей [150, 151], долговременные последствия применения высоких доз статинов пока не ясны. В силу этого требуются дополнительные исследования применения статинов в раннем возрасте [152, 153] с акцентом на создание соответствующего международного реестра [154]. Целевыми значениями уровня холестерина ЛПНП в плазме следует считать < 4,0 ммоль/л для детей 8–10 лет и < 3,5 ммоль/л для детей старше 10 лет [8, 19, 20, 22, 66, 67, 74, 149, 152]. Целевые показатели для мальчиков и девочек не различаются, но могут быть уменьшены с одновременной интенсификацией терапии для детей с особо неблагоприятным семейным анамнезом по ИБС или другим основным факторам риска ССЗ [8, 19, 43, 44, 64, 66, 74]. Целевые показатели по не-ЛПВП-холестерину, апоВ и ЛП(а) для детей с СГ пока не определены.

Лечение начинается с организации здорового с точки зрения предупреждения сердечно-сосудистых рисков питания в соответствии с рекомендациями детского диетолога [74, 103]. В составе диеты < 30% калорий должно приходиться на общие жиры, < 7% — на насыщенные жирные кислоты, и в идеале поступление холестерина с едой должно быть < 200 мг/сут [20, 74, 102]. Рацион должен включать богатые питательными веществами продукты, обеспечивающие компенсацию энергозатрат и поддержание оптимальной массы тела. Рекомендуется употребление фруктов и овощей, круп из цельного зерна, молочных продуктов с низким содержанием жира, бобовых, рыбы и нежирного мяса. Полезным будет придерживаться средиземноморского рациона питания, который особенно распространен в определенных культурах [105]. Для снижения уровня холестерина ЛПНП можно принимать пищевые добавки, содержащие растительные стеролы или станолы (ситостерол или ситостанол) [155]. Рекомендуется физическая активность и строго не рекомендуется активное или пассивное курение [8, 20, 66, 67, 74, 103]. Рекомендуются также меры по профилактике факторов риска [8, 20, 66, 67]. Необходимо проводить дополнительную коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска в соответствии с рекомендациями руководств по лечению данных заболеваний [74, 102]. СГ требует не только семейной диагностики, но и семейного лечения. Всем членам семьи рекомендуется изменить образ жизни, чтобы скорректировать основные факторы сердечно-сосудистого риска.

Для большинства пациентов с гетерозиготной СГ показана медикаментозная терапия, которую следует начинать при превышении целевых показателей уровня ЛПНП в плазме (по результатам двух измерений), несмотря на соблюдение диеты [8, 19, 20, 22, 66, 74]. Следует применять

препараты, прошедшие клинические испытания и одобренные органами, регулируемыми оборот лекарственных средств [20, 22, 66, 67, 74]. Предпочтительно применение статинов, терапию которыми следует начинать с малых доз препарата [150, 151]. Терапию одобренными к применению статинами следует начинать в возрасте 8–10 лет и не откладывать до 18 лет [8, 19, 20, 22, 66, 67, 74]. Терапию статинами можно начинать и раньше у детей с особо неблагоприятным семейным анамнезом по ИБС и другим основным факторам сердечно-сосудистого риска [8, 19, 43, 44, 66, 74, 149]; и в особенности у мальчиков [1, 3, 43, 44]. При невозможности достичь целевых уровней холестерина ЛПНП показано назначение эзетимиба или секвестрантов желчных кислот [8, 19, 66, 67, 152, 153]. При подборе медикаментозной терапии необходимо найти баланс между достижением целевых уровней холестерина ЛПНП и возможными побочными эффектами [152, 153]. Детей с гомозиготной СГ необходимо направлять в специализированный центр: сразу после постановки диагноза необходимо начинать терапию высокоэффективными статинами в сочетании с другими препаратами, а также рассмотреть возможность афереза [8, 19, 20, 22, 62, 66, 74, 154].

До начала терапии статинами необходимо определить концентрацию аминотрансфераз, КФК, глюкозы и креатинина [8, 19, 20, 22, 66, 152, 153]. После начала терапии необходим мониторинг массы тела, роста, физического и полового развития. Уровень аминотрансфераз необходимо регулярно контролировать, уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в плазме должны мониторироваться рутинно при наличии факторов риска сахарного диабета. При появлении симптомов со стороны мышечно-скелетной системы необходимо оценить уровень креатинина в плазме. Лечение миопатии, вызванной статинами, следует проводить в соответствии с руководствами для взрослых [132–134]. Девочкам-подросткам рекомендуется прекратить прием статинов при планировании или риске беременности [8, 142, 144].

Дети с неосложненной или хорошо контролируемой СГ могут наблюдаться у врача общей практики [8, 20, 66]. Пациенты со значительным повышением уровня холестерина ЛПНП, множественными факторами сердечно-сосудистого риска, осложнениями медикаментозной терапии или гомозиготной СГ должны наблюдаться у специалиста [8, 20, 22, 66, 74]. Рекомендуется создание семейных клиник и дневных стационаров [8, 66]. В нескольких исследованиях применялось УЗИ сонных артерий [53, 151], но применение УЗИ и других методов сердечно-сосудистой визуализации для контроля эффективности лечения детей с гетерозиготной СГ на данный момент не может быть рекомендовано. Для улучшения лечения детей с СГ необходимо создание клинических реестров [154].

9. Аферез липопротеинов и другие инвазивные методы лечения

Аферез липопротеинов (АЛ) — экстракорпоральный метод лечения, при котором из кровотока удаляются липопротеины, содержащие апоВ [65, 156, 155]. Удаление ЛПНП при помощи АЛ улучшает исходы ИБС, замедляет прогрессирование атеросклероза и фиброза аорты, способствует нормализации эндотелиальной функции и показателей гемокоагуляции при СГ [146, 157, 158]. Метод АЛ одобрен FDA для лечения пациентов с гомозиготной СГ (или смешанной гетерозиготной) или тяжелой гетерозиготной СГ на фоне прогрессирующей ИБС, которые не отвечают или не переносят терапию максимальными дозами препаратов [8, 22, 146, 157–159]. В отличие от гомозиготной СГ степень приемлемости АЛ для общества и пациентов и эффективность и экономичность АЛ для лечения рефрактерной гетерозиготной СГ остается неясными и требуют дальнейших исследований [160]. Показанием к АЛ в Германии, покрываемым медицинской страховкой, является повышение уровня ЛП(а) в плазме, но данные в пользу ценности афереза, кроме как для снижения уровня ЛПНП, остаются противоречивыми

[156, 158, 161, 162]. У детей с гомозиготной СГ аферез должен рассматриваться к 5 годам и не позднее 8 лет [8, 22, 157, 163]. У пациентов с гомозиготным фенотипом уровень холестерина ЛПНП в плазме без лечения обычно превышает 13 ммоль/л, и до принятия решения об АЛ следует провести медикаментозную терапию в максимально переносимых дозах по крайней мере в течение 6 мес. [8, 22, 66, 156–159]. У пациентов с гетерозиготной СГ без лечения уровень холестерина ЛПНП в плазме обычно колеблется от 5 до 13 ммоль/л и может плохо поддаваться коррекции, или больной может не переносить медикаментозного лечения [8, 22, 32, 65]. В различных руководствах содержатся критерии по отбору пациентов для проведения афереза в зависимости от уровня холестерина ЛПНП [8, 65, 156, 157, 159], но они должны быть адаптированы к клиническим условиям; к самым простым критериям относятся снижение уровня холестерина ЛПНП менее чем на 50 %, или уровень холестерина ЛПНП > 5 ммоль/л при соблюдении диеты и приема максимально переносимых доз препаратов, которое должно продолжаться во время АЛ [8, 65]. В зависимости от наличия необходимых ресурсов могут устанавливаться различные пороговые уровни холестерина ЛПНП для проведения афереза. Пациенты должны быть психологически и соматически стабильны и привержены терапии [8]. Для оценки стеноза аорты и наличия аневризм необходимо провести визуализирующие исследования [8, 22, 66, 156, 159]. Противопоказаниями к АЛ, при котором используется гепарин, являются геморрагический диатез, резистентность к адекватной коагуляции и гиперчувствительность к гепарину. АЛ — эффективный, переносимый и безопасный метод лечения детей с тяжелой СГ, который можно применять после 5 лет [8, 156, 163, 164], а в исключительных случаях даже раньше. Несмотря на то, что низкая масса тела — признанный фактор риска осложнений данного метода, у малолетних детей с гомозиготной СГ описаны успешные исходы лечения с применением АЛ [156, 164, 165]. С помощью данного метода можно лечить женщин с тяжелой СГ в период беременности [8, 22, 159].

Существуют несколько методов АЛ, применяемых в зависимости от уровня холестерина ЛПНП, и все позволяя значительно снизить уровень холестерина ЛПНП и ЛП(а) в плазме на 50–70 % уже после первой процедуры [157, 159]. FDA США одобрила к применению методы, включающие экстракорпоральную преципитацию липопротеинов, содержащих апоВ с сульфатом декстрана или гепарином [146], однако в других странах применяются альтернативные системы (иммуноадсорбция, двойная каскадная фильтрация или гемоперфузия с прямой абсорбцией липопротеинов, сульфат декстрана и полиакрилат) [65, 156, 157, 159]. Также могут проводить заменное переливание плазмы, однако оно не является селективным по ЛПНП. Выбор метода зависит от локальной экспертизы и ресурсов [157, 159]. Основным барьером является стоимость лечения, сравнимая со стоимостью гемодиализа [8]. Экономическую эффективность лечения можно оптимизировать, если наладить сотрудничество с медицинским учреждением, специализирующимся на аферезе, например со станцией переливания крови [8, 170]. Экономическая эффективность лечения гомозиготной СГ с использованием АЛ считается выше, чем при лечении гетерозиготной СГ, что сразу вызывает вопрос, смогут ли современные системы здравоохранения удовлетворить растущую потребность в этой процедуре у пациентов с рефрактерной гетерозиготной СГ [160]. В развивающихся странах необходимо применять новые подходы, например финансирование лечения работодателем или публичные пожертвования на проведение АЛ. Необходимо также создать международную сеть лечебных центров и регистр пациентов на АЛ [154, 156, 161].

Периодичность проведения АЛ определяется усредненной по времени концентрацией холестерина ЛПНП между процедурами, которая должна быть < 6,5 ммоль/л и < 2,5 ммоль/л для пациентов с гомозиготной и гетерозиготной СГ соответственно [8, 66, 159]; в качестве целевого показателя можно

использовать среднее снижение уровня холестерина ЛПНП на 65 % по сравнению с уровнем холестерина ЛПНП до лечения. Для этого необходимо единовременное снижение уровня холестерина ЛПНП на 70 % и проведение процедур еженедельно или 1 раз в 2 нед.; еженедельные процедуры могут потребоваться для особо тяжелых случаев гомозиготной СГ [156–159]. Для замедления рикошетного повышения уровня холестерина ЛПНП после процедуры следует продолжать терапию статинами [8, 65, 159]. При лечении АЛ и гемоперфузии, особенно с применением абсорбции ЛПНП сульфатом декстрана, противопоказан прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента из-за опасности брадикининовых реакций [8, 65, 156, 157]. Побочные эффекты (тошнота, снижение артериального давления, вазовагальные реакции, гипокальемия, анемия, сепсис) встречаются довольно часто, но редко приводят к серьезным последствиям. Пациенту, не переносящему АЛ, при необходимости могут быть назначены альтернативные методы, включая, например, заменное переливание плазмы [8, 65, 157]. Из-за специфических условий лечения необходима оценка психологического статуса и качества жизни [8], так как результаты недавних исследований позволяют предположить, что низкое качество жизни быть специфично связано с тяжестью ССЗ [166]. Долгосрочное влияние лечения на скорость прогрессирования атеросклероза сонных артерий и клапанов/корня аорты при гомозиготной СГ следует проверять каждые 2 года с использованием стандартных методов визуализации [8, 159, 167]. Рекомендуются также регулярные нагрузочные ЭКГ и ЭхоКГ тесты и консультация кардиолога.

В качестве дополнительной терапии для снижения уровня холестерина ЛПНП у взрослых, а также детей и подростков (по схемам специального доступа или благотворительно-испытательного использования) с гомозиготной СГ на АЛ, сопровождающейся быстрым прогрессированием атеросклероза, должен рассматриваться ломитапид [126, 156, 158]. В отличие от ломитапида опыт применения мипомерсена для лечения пациентов с гомозиготной СГ на АЛ на данный момент отсутствует. Мипомерсен следует применять только в случае непереносимости пациентом ломитапида [127, 156, 158]. Новейшие методы снижения уровня холестерина ЛПНП могут снизить необходимость в АЛ или его частоту при тяжелой СГ [156, 158, 168–170], однако это требует дополнительных исследований.

При непереносимости или невозможности проведения АЛ молодым пациентам с гомозиготной СГ, которые не могут контролировать уровень холестерина ЛПНП при помощи интенсивной медикаментозной терапии, следует рассмотреть возможность ортотопической трансплантации печени [8, 171]; в настоящее время была предложена методика превентивной трансплантации, но опыт ее применения пока ограничен [172]. До трансплантации печени следует рассмотреть возможность аорто-коронарного шунтирования, замены аортального клапана или комбинированной трансплантации сердца в зависимости от клинических условий [173, 174]. У пациентов с гетерозиготной СГ, не переносящих медикаментозную терапию, следует рассмотреть возможность частичного шунтирования подвздошной кишки [175]. Портокавальный анастомоз может в теории снизить секрецию ЛПНП у пациентов с гомозиготной СГ, но снижение уровня холестерина ЛПНП очень варьирует, а эта процедура сопряжена с высоким риском энцефалопатии. Данная процедура может применяться в исключительных случаях для лечения тяжелой гомозиготной СГ в странах, где отсутствует возможность проведения других видов лечения [176]. Вероятно, в будущем будут разработаны методы генетической терапии тяжелой СГ [177, 178].

10. Новые виды лечения

Многие пациенты с СГ не могут добиться оптимального и стабильного снижения уровня холестерина ЛПНП в плазме [18, 32]. Это способствовало разработке в дополнение к существующим новым высокотехнологичным инноваци-

онных методов лечения, обеспечивающих существенное снижение уровня холестерина ЛПНП в плазме [169, 170], особенно у пациентов с гомозиготной СГ [179]. Однако пока долгосрочная эффективность, безопасность и переносимость таких методов ещё не доказана. Рекомендуется создавать регистры пациентов, получавших все новые препараты [154].

10.1. Ингибирование PCSK9

Пропропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) — сериновая протеаза, выделяемая гепатоцитами для регулирования экспрессии рецептора ЛПНП [180]. PCSK9 образует комплекс с рецепторами ЛПНП и вместе с адаптивными белками ARH (аутосомная рецессивная гиперхолестеринемия) захватывается гепатоцитами в окаймленные клатрином ямки [180]. PCSK9 либо препятствует рециркуляции рецептора ЛПНП к поверхности клеток печени из эндосом, либо направляет рецептор ЛПНП в лизосомы для его разрушения [180]. Генетические варианты потери функции в PCSK9 усиливают активность рецептора ЛПНП в печени со значительным снижением уровня холестерина ЛПНП в плазме и уменьшают риск ИБС [180]; и, наоборот, доминантная мутация приобретения функции способствует формированию фенотипа, схожего с СГ [2, 180].

Терапия моноклональными антителами к PCSK9 увеличивает время нахождения и плотность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что влечет за собой усиленное выведение холестерина ЛПНП из кровотока [180]. Исследуемый препарат REGN727/SAR236553 продемонстрировал зависимость доза — эффект в снижении уровня холестерина ЛПНП в сыворотке (на 40–72 %) при терапии статинами с эзетимибом или без него у пациентов с гетерозиготной СГ [181] и у пациентов с первичной гиперхолестеринемией при терапии статинами или без нее [182, 183]. Аналогично, препарат AMG 145 показал зависимость доза — эффект в снижении уровня холестерина ЛПНП в плазме на 41–66 % как у пациентов с гетерозиготной СГ [184], так и у пациентов с первичной гиперхолестеринемией при терапии статинами или без нее [185, 186]. AMG 145 может также снижать уровень холестерина ЛПНП в плазме у пациентов с гомозиготной СГ с дефектами рецепторов [187]. Важно также учитывать, что антитела против PCSK9 также значительно снижают уровень апоВ, общего холестерина, холестерина не-ЛПВП и ЛП(а) [180–186]. Данные моноклональные антитела в настоящее время проходят исследования III фазы и пока не одобрены для клинического применения, но, очевидно, таят в себе большие возможности по использованию как в виде монотерапии, так и в виде дополнительной терапии в лечении СГ [169, 170, 177]. Необходима оценка долгосрочной эффективности и безопасности этих препаратов при лечении СГ.

10.2. Мипомерсен

Мипомерсен — антисмысловой 20-мерный олигонуклеотид, который связывается с мессенджером комплементарной последовательности РНК, кодирующим апоВ, ингибируя таким образом трансляцию на рибосомах [188]. Ингибируя биосинтез апоВ, мипомерсен значительно снижает продукцию и секрецию ЛПОНП. Мипомерсен состоит из фосфоротиоатной основной цепи и 2'-O-(2-метоксиэтил)-модифицированных концов, обеспечивающих биологическую стабильность [188]. После подкожного введения мипомерсен концентрируется в печени, где он подвергается метаболизму под воздействием печеночных эндонуклеаз и экзонуклеаз [188]. Данный препарат получил одобрение FDA на использование для лечения гомозиготной СГ. Он продемонстрировал снижение уровня холестерина ЛПНП в сыворотке у примерно 25 %, 28 % и 36 % пациентов с гомозиготной СГ [127] гетерозиготной СГ [189] и тяжелой гиперхолестеринемией соответственно с ИБС или без нее [190]. Мипомерсен также существенно снижает уровень общего холестерина, апоВ, триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПОНП и ЛП(а) [127, 188–190]. Помимо реакций

в месте введения, быстро проходящей усталости и миалгии мипомерсен может вызвать стеатоз печени (по оценкам МРТ) у 16 % пациентов, а также повышение уровня аминотрансфераз у 8 % пациентов [127, 188–190]. По всей видимости, изменения в печени после прекращения приема препарата разрешаются самостоятельно [188]. Мипомерсен имеет статус орфанного препарата и из-за своей гепатотоксичности в США может назначаться только в рамках программы «Стратегии по оценке и уменьшению риска» (REMS) (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>).

10.3. Ломитапид

Микросомальный белок, переносящий триглицериды (МТР), локализуется в эндоплазматическом ретикулуле клеток печени и кишечника и переносит триглицериды в ЛПОНП в печени и в хиломикроны в кишечнике [191]. Ломитапид — пероральный ингибитор МТР, который снижает синтез и секрецию ЛПОНП в печени. Ломитапид разрешен к применению в США и Европе в качестве дополнительной терапии гомозиготной СГ [191]. В мультицентровом исследовании в данной популяции пациентов ломитапид продемонстрировал снижение уровня холестерина ЛПНП на 50 %, 44 % и 38 % на 26-й, 56-й и 78-й нед. лечения, соответственно [126]. Терапия ломитапидом приводит также к значительному снижению уровня других липидов и липопротеинов, включая общий холестерин, апоВ, триглицериды, холестерин не-ЛПВП и ЛП(а) [126, 191]. Ломитапид может оказывать гепатотоксическое действие и может повысить уровень аминотрансфераз, содержание жира в печени примерно на 6 % после 26 и 78 нед. лечения [126, 191]. Действие ломитапида усиливают ингибиторы цитохрома P450 3A4 [191]. Данный препарат может вызывать нарушения работы желудочно-кишечного тракта, связанные с всасыванием жира в тонкой кишке, поэтому необходимо ограничить поступление жира с пищей. Ломитапид может снизить всасывание жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот, поэтому при терапии ломитапидом их рекомендуется принимать дополнительно. Из-за риска гепатотоксичности ломитапид также одобрен к применению FDA только в рамках программы REMS.

Мипомерсен и ломитапид одобрены FDA для лечения гомозиготной СГ. Ингибиторы PCSK9 не одобрены к применению для лечения СГ, но данные клинических испытаний позволяют предположить возможность их применения для широкого круга пациентов с гетерозиготной СГ, которые не могут добиться целевых уровней холестерина ЛПНП на максимальных дозах статинов [169, 170, 181, 184] или не переносят статины [192]. Все эти три класса препаратов могут снизить необходимость афереза липопротеинов и других радикальных методов лечения при тяжелой СГ. Клинические испытания ингибиторов транспортного белка холестеринных эфиров на данный момент не показали хороших результатов [169, 170], однако эффективность анацетрапиба сейчас анализируется в большом исследовании пациентов с гетерозиготной СГ [169].

11. Организация и совершенствование лечения

Несмотря на бурный рост интереса к СГ и возрастание объема научных исследований, помощь пациентам и их семьям далека от оптимальной [18, 21, 25, 193–195]. Это ставит важную задачу стандартизации и улучшения качества предоставления медицинских услуг на всех уровнях. Разработка и реализация инициатив и стратегий по улучшению лечения СГ требует тесного взаимодействия между системами здравоохранения, группами поддержки пациентов, соответствующими неправительственными организациями и сетями медицинских учреждений [8, 31, 33, 99, 193, 197]. Необходимо разработать и адаптировать с учетом местных нужд схемы направления пациентов между всеми медицинскими учреждениями, включая первичное звено [8, 31, 33, 99]. Для стандартизации и стимулирования научных исследова-

ний рекомендуется создать национальную сеть клиник, специализирующихся на лечении пациентов с СГ [8, 82, 193, 195]. Необходимо срочно внести СГ в номенклатуру МКБ-10 и/или в список диагностически родственными групп (DRG) для стандартизации методов оценки качественных исходов и эффективности деятельности организаций, а также для разработки стратегий стимулирования исследований, финансирования здравоохранения и возмещения затрат. Модели оказания медицинской помощи при СГ должны быть мультидисциплинарными [8, 31, 33] и должны координироваться из единого центра [5, 8, 31, 33, 82, 198]. Лечение должно проводиться специалистами, имеющими аккредитацию в области сердечно-сосудистой профилактики [8, 31, 199] и должно охватывать все аспекты, включая качество жизни с данным заболеванием [46, 200]. Пациенты с хорошим контролем уровня липидов и с неосложненным течением заболевания могут переводиться под наблюдение врача медицинского учреждения первичного звена для дальнейшего долгосрочного лечения, пациенты с осложненным течением заболевания должны наблюдаться специалистом по лечению липидных нарушений [8, 31, 33]. Периодичность посещения врача определяется тяжестью заболевания. Пациенты с тяжелой СГ на аферезе липопротеинов нуждаются в тщательном пожизненном наблюдении специалиста [8, 66, 156, 159]. Медицинские работники первичного звена играют важную роль в выявлении индексных пациентов [8, 27], но каскадный скрининг должен координироваться централизованно в рамках инфраструктуры, объединяющей специализированную и первичную помощь [8, 27, 31, 198]. Для улучшения и поддержания на должном уровне общего качества лечения требуется обучение и переподготовка медицинских работников первичного звена в области лечения липидных нарушений [8, 33, 201]. Структурированное обследование должно, по крайней мере ежегодно, предлагаться каждому пациенту [8, 33]. Это особенно важно для пациентов с неосложненным течением заболевания, которые с большей вероятностью могут быть потеряны для последующего наблюдения; процесс может контролироваться централизованно с помощью регистра [154]. Для оказания дистанционной помощи можно использовать программы телемедицины [8, 202]. Обследование детей лучше всего проводить в специализированных детских учреждениях с организацией дневного стационара [8, 18, 20, 71]; могут быть полезны клиники, работающие как с детьми, так и со взрослыми [71].

Задача медсестер — координация скрининга, лечения в клинике, медикаментозной поддержки, обучения и переподготовки, учета и научных исследований, междисциплинарное взаимодействие [8, 81, 203–205] и работа с группами поддержки семей пациентов [8, 31, 33]. Очень желательна регулярная консультация диетолога [8, 101–103]. Может потребоваться консультация психолога, специализирующегося на больших и подростках [46, 84, 206], и специалистов по лечебной физкультуре [103]. Фармакологи могут сыграть важную роль в выявлении новых случаев, обеспечении медикаментозной поддержки и проведении научных исследований [8, 207]. Междисциплинарный подход должен способствовать повышению качества жизни пациентов с СГ при различных методах лечения.

Для специального консультирования при каскадном скрининге важно установить связи с клиническими генетиками [8, 206]. Не все семьи или пациенты нуждаются в генетическом консультировании, но при лечении СГ пригодится опыт и базовая подготовка в области генетического консультирования [8, 80, 206].

Центры по ведению СГ должны иметь тесную связь с лабораториями и иметь доступ к проведению рутинного и развернутого липидного спектра [8, 30, 31]. Анализ ДНК должен выполняться только аккредитованными лабораториями, которые могут проводить скрининг на все основные мутации в генах, связанные с СГ [8, 80, 88]. Адекватное обследование пациента требует доступа к таким исследованиям и методам визуализации, как тредмил-тест, сцинтиграфия миокарда и ЭхоКГ; тесная связь с кардиоло-

гами является крайне важной [7, 8, 55, 208]. Для проведения афереза необходима связь со службами диализа и переливания крови [8, 156, 157, 159].

Для эффективного предоставления медицинских услуг необходимы специализированная база данных для хранения медицинской и семейной информации и программное обеспечение [8, 30, 3]. Компьютерные программы должны обеспечивать возможность составления генеалогического древа, учета проделанной работы, создания шаблонов писем, архивирования данных, проведения клинического аудита и научных исследований. Существует международная база данных, содержащая информацию о мутациях, которые считаются причиной СГ [96], но в нее необходимо внести данные по тем странам или системам здравоохранения, где внедряется анализ ДНК [85–87].

Хорошо разработанный и универсальный клинический регистр содержит бесценную информацию для проведения научных исследований и медицинского аудита, а также для улучшения качества лечения [26, 154]. Регистр может облегчить каскадный скрининг на местном и национальном уровне, увеличивая экономическую эффективность анализа ДНК там, где ранее была выявлена и зарегистрирована мутация в семье [154]. Возможность смешанного отбора, включая отбор пациентов, может улучшить выявление СГ. Следует прилагать все необходимые усилия для установления связей между пациентами и их семьями через группы поддержки пациентов [8, 30, 31]. Этот форум может быть использован для организации эффективной сети взаимной поддержки и информирования, создания группы по защите интересов пациентов и их семей, для взаимодействия с органами здравоохранения и разработки национального регистра семей пациентов. Все модели лечения должны быть ориентированы на нужды пациентов и их семей [46, 200].

12. Заключение: взгляд в будущее

Настоящее руководство основано на данных лучшей современной практики и направлено на достижение лучших исходов для пациентов с СГ путем предоставления медицинских услуг, которые, мы надеемся, уменьшат разнородность и неравенство в лечении СГ по всему миру. Рекомендации, однако, не могут быть универсальными для любого случая СГ. В силу этого они должны быть дополнены клиническими суждениями и адаптированы под потребности и возможности органов здравоохранения конкретной страны и региона. Для заполнения пробелов в данных необходимо проведение клинических испытаний с участием пациентов с СГ. Предмет исследований должна быть широким, но при этом учитывать потребности конкретной страны или региона. В идеале исследования должны проводиться сетями клиник и быть интегрированы в цикл повышения качества моделей лечения [209]. Приоритетным является добавление классификации СГ в МКБ-10. Дальнейшее совершенствование лечения СГ должно происходить в рамках модели лечения хронических заболеваний [23] и соответствующей политической поддержки. Для этого требуется эффективное взаимодействие с широким кругом участников, включая группы поддержки пациентов, общественных активистов, фонды, специализирующиеся на ССЗ, и связанные с ними негосударственные организации, университеты и научные центры, а также специалистов по экономике здравоохранения, лиц, разрабатывающих и реализующих политику в области здравоохранения, и министров здравоохранения [8, 196, 202].

Конфликт интересов

Некоторые члены рабочей группы получали вознаграждение за чтение лекций, консультации и/или финансирование исследований от: Abbvie (PPT); Abbott (GFW, KKL, KGP, RDS, AVS, BT); Aegerion (WVB, EB, ML, PM, KGP, G.F.Watts et al. / International Journal of Cardiology 171 (2014) 309–325 319 RDS, JK); Alnylam Pharma (JK); Atherotech (PPT); Amarin Pharma (GFW, PPT, AVS, JK); Amgen (GFW, PPT, WVB, EB, KGP,

FJR, RDS, DRS, AVS, BT, JK); AMT (EB); Astra Zeneca (GFW, PPT, WVB, EB, JD, KKL, FJR, RDS, WGS, DRS, AVS, BT, SY, EJGS; JK); Astellas (SY); AtheroNova Inc. (JK); Bayer Yakuhin (SY); Biolab (RDS); Boehringer Ingelheim (KGP, EJGS, BT, SY, JK); Bristol Myers Squibb (WVB, KGP, RDS, BT, JK); Catabasis Pharma (WVB, JK); Cedus (EB); Cerenis Therapeutics S.A. (WVB, JK); CSL Behring LLC (JK); Danone (EB); Dezima (JK); Eli Lilly (JK); Forbion Capital Partners Inc. (JK); Gedeon-Richter (AVS); Genentech (JK); Genfit (GFW, EB); Genzyme (GFW, PPT, RA, WVB, EB, ML, KGP, FJR, RDS, EJGS, WGS, AVS, BT, JK); Glaxo-Wellcome (WVB); GlaxoSmithKline (SG, EB, BT); Hoffman-La Roche (AW, JK); Isis Pharma (FJR, RDS, JK); INC Research LLC (JK); Janssen (BT); Kaken Pharma (SY); Kinemed (JK); Kissei Pharma (SY); Kowa (GFW, KGP, PPT, SY); Kyowa Medex (SY); Lilly (RDS); Liposcience (PPT, WVB); LPS Advisor Inc. (JK); Medpace Inc. (JK); Menarini (WGS); Merck Seron (BT); Merck Sharp & Dohme (GFW, SG, RA, WVB, KKL, KGP, FJR, RDS, EJGS, WGS, DRS, AVS, BT, SY, JK); Mochida Pharma (SY); Novartis (GFW, EB, KKL, KGP, AVS, BT, JK); Omthera Pharma (AVS, JK); Ono Pharma (SY); Otsuka (SY); Pfizer (WVB, KKL, KGP, FJR, RDS, EJGS, DRS, AVS, SY, JK); Pronova Biopharma Norge A.S. (JK); Ranbaxy (BT); Randox (WGS); Regeneron Pharma (ML, JD, JK); Resverlogix (JK); Roche (GFW, EB, KGP, WGS, DRS, BT); Sanofi (GFW, RA, WVB, EB, KKL, ML, PM, KGP, FJR, RDS, DRS, AVS, JK); Servier (BT); Siemens (WGS); Shionogi (SY); Sticares Cardiovascular Research Foundation (JK); Synexus Ltd. (JK); Takeda (BT, SY); Teijin (SY); Vascular Research Network (JD); The Medicines Company (JK); UniQure Inc. (JK); Vascular BioGenics Ltd. (JK); Xenon Pharma (JK).

Благодарности

Мы хотели бы выразить благодарность за заполнение анкет по актуальным темам семейной гиперхолестеринемии следующим экспертам: Pascale Benlian; Deepak Bhatnagar; Dirk Blom; Alberico Catapano; Richard Ceska; Ada Cuevas; John Deanfield; Olivier Descamps; Mats Eriksson; Claude Gagne; Anne Goldberg; Paul Hopkins David Marais; Luis Masana; Andre Miserez; Jonathan Morrell; Dermot Neely; Leiv Ose; Henry Purcell; Alan Rees; Handrean Soran; Mario Stoll; Charles Van Heyningen и Kurt Widhalm.

Приложение А. Авторы руководства и процесс достижения консенсуса

Консенсусная группа Международного фонда семейной гиперхолестеринемии (International Familial Hypercholesterolaemia Foundation Consensus Group)

Инициативная группа и редакционный комитет
Gerald F. Watts (Австралия; председатель), Samuel Gidding (США), Anthony Wierzbicki (США), Peter P. Toth (США).

Авторы

Rodrigo Alonso (Испания), W. Virgil Brown (США), Eric Bruckert (Франция), Joep Defesche (Нидерланды), Khoo Kah Lin (Малайзия), Michael Livingston (Великобритания), Pedro Mata (Испания), Klaus G. Parhofer (Германия), Frederick J. Raal (ЮАР), Raul D. Santos (Бразилия), Eric J. G. Sijbrands (Нидерланды), William G. Simpson (Шотландия), David R. Sullivan (Австралия), Andrey V. Susekov (Россия), Brian Tomlinson (Гонконг, Китай), Albert Wiegman (Нидерланды), Shizuwa Yamashita (Япония), John J. P. Kastelein (Нидерланды).

Члены совета директоров International FH Foundation

RA (советник), JD (председатель), JPK (почетный президент), ML (исполнительный директор), PM (доверенное лицо), RDS (советник), GFW (доверенное лицо).

International FH Foundation — британская благотворительная организация, ставящая своей главной целью улучшение лечения СГ во всем мире. Международный совет пациентов, клиницистов и других квалифицированных представителей поставил новые приоритетные стратегические

цели для улучшения связи между клиницистами, занимающимися проблемами СГ, организациями и поддержки новых отделений фонда в разных странах, проведения кампаний, достижения консенсуса, осуществления исследовательских и образовательных программ, реализации проектов по созданию реестра пациентов и их семей, вовлечения врачей общей практики в лечение СГ.

Процесс

GFW и DS организовали серию семинаров и обсуждений на конгрессе Международного общества атеросклероза (International Atherosclerosis Society, Сидней, 2012 г.), в которых принимали участие 16 членов рабочей группы. На семинарах обсуждались данные о лечении, скрининге и анализе ДНК, лечении детей с СГ, новые виды лечения, экономика здравоохранения. Модераторы семинаров (GFW, DS, SG, AW, PPT) выделили и объединили консенсус на основе данных опубликованных исследований, клинического опыта, общих тем, мнения экспертов и других руководств по лечению СГ. Для оценки мнений был создан краткий вопросник по возможным спорным аспектам СГ (варианты скрининга, анализ ДНК, стратификация рисков, обследование и лечение детей, использование технологий визуализации и задачи лечения), который был заполнен всеми членами группы и группой из 26 международных экспертов. Мнение большинства в дальнейшем было использовано для выработки консенсуса после обсуждения и согласования с членами группы (AW, JD, ML, PPT, BT, RDS, WGS, GFW) во время спутниковых телеконференций, организованных International FH Foundation на 80-м Конгрессе Европейского атеросклеротического общества (European Atherosclerosis Society, Милан, 2012 г.) и на Всемирном конгрессе по клинической липидологии (World Congress of Clinical Lipidology, Будапешт, 2012 г.). GFW подготовил первую редакцию рекомендаций и рукопись, которая была в дальнейшем дополнена и отредактирована SG, AW и PPT с учетом дополнительных комментариев, полученных от всех членов группы. На трех телеконференциях GFW, SG, AW и PPT обсудили и на основании предыдущего консенсуса, научных публикаций и мнения экспертов полностью согласовали уровень доказательности и степень клинической рекомендации. Рекомендации еще раз обсуждались и согласовывались отдельными членами группы (AW, PM, FJR, BT, RA, ML) на семинаре в рамках 81-го Конгресса Европейского атеросклеротического общества (European Atherosclerosis Society, Лион, 2013 г.), International FH Foundation. Редакционный комитет еще раз пересмотрел предварительную версию документа и достиг полного консенсуса по рекомендациям, изложенным в руководстве. GFW затем подготовил окончательный проект документа. До подписания в печать документ был одобрен всеми членами группы. Рекомендации и документы были также проанализированы и полностью одобрены National Lipid Association в августе 2013 г.

Приложение В. Веб-сайты, посвященные СГ, и соответствующие онлайн-ресурсы

- **British Heart Foundation**
www.bhf.org.uk
Ведущий британский фонд, который предоставляет отличные информационные ресурсы медицинским работникам и пациентам, включая информативные видео по широкому спектру заболеваний и факторам риска.
- **FH Australasia Network, Australian Atherosclerosis Society**
www.athero.org.au/FH
Веб-сайт FH Australasia Network содержит образовательные материалы и обеспечивает информационную поддержку пациентов и медицинских работников, специализирующихся на СГ. Также представлена интегрированная модель лечения и пути направления больных. Сейчас сеть работает над созданием единого онлайн-реестра с международным доступом.
- **FHChol Austria, Austrian FH Patient Organization**
www.fhchol.at
Австрийская организация поддержки пациентов, распространяющая информационные и обучающие материалы для пациентов и их семей по всем аспектам диагностики и лечения СГ.
- **FH Guideline Implementation Team Toolkit**
www.heartuk.org.uk/FHToolkit
Бесценный ресурс для внедрения руководства NICE 71 по диагностике и лечению СГ.
- **FH Norway, Norwegian FH Patient Organization**
www.f-h.no
Норвежская организация поддержки пациентов, распространяющая информационные и обучающие материалы для пациентов и их семей по всем аспектам диагностики и лечения СГ.
- **FH Support Group of Western Australia**
www.fhfamilysupportgroup.websyte.com.au
Веб-сайт первой в Австралии группы поддержки семей с СГ предоставляет необходимую информацию, обеспечивает контакт и поддержку.
- **FH Portugal, Portuguese FH Patient Organization**
www.fhportugal.pt
Португальская организация поддержки пациентов, распространяющая информационные и обучающие материалы для пациентов и их семей по всем аспектам диагностики и лечения СГ.
- **Foundation for the Identification of Personswith Inherited Hypercholesterolaemia (StoEH)**
www.stoeh.nl
Основная организация в Нидерландах по выявлению случаев СГ обеспечивает пациентов с СГ необходимой информацией, в том числе по ССЗ (www.hartenvaatgroup.nl); www.jojo genetics.nl обеспечивает медицинских работников необходимой информацией по анализу ДНК.
- **German FH Patient Organization**
www.cholco.org
Немецкая организация поддержки пациентов, распространяющая информационные и обучающие материалы для пациентов и их семей, а также для медицинских работников и специалистов, разрабатывающих политику в области здравоохранения по всем аспектам диагностики и лечения СГ.
- **HEART UK**
www.heartuk.org.uk
Ведущая благотворительная организация Великобритании по заболеваниям, связанным с холестерином. Предоставляет значительные информационные ресурсы для медицинских работников, пациентов и их семей по всем аспектам диагностики и лечения СГ.
- **Hipercol Brasil**
www.hipercolesterolemia.com.br
Веб-сайт для пациентов с СГ и медицинских работников, поддерживаемый Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Hospital; предоставляет информацию на португальском языке о скрининге и клинической и генетической диагностике СГ в Бразилии.
- **Human Genetics Society of Australasia**
www.hgsa.org.au
Ведущее австралийское общество, предоставляющее образовательные материалы, обучение, стратегии, руководства и заявления о позиции по всем аспектам генетики человека.
- **International FH Foundation**
www.fh-foundation.org
Фонд, образованный в результате слияния MEDPED-International и HEART-EU, пропагандирующий рутинную диагностику и лечение СГ. Обеспечивает поддержку пациентов, семей, исследователей и медицинских работников.
- **Japan Atherosclerosis Society**
www.j-athero.org
Информация по СГ на японском языке для пациентов и медицинских работников. Рекомендовано посетить их

- веб-сайт вместе веб-сайтом ассоциации пациентов www.apheresis.web.fe2.com.
- **Learn Your Lipids, NLA**
www.learnyourlipids.com
Информация для пациентов с дислипидемиями, включая СГ, предоставленная the National Lipid Association in the US.
 - **Lipids Online, Baylor College of Medicine**
www.lipidsonline.org
Онлайн-ресурс, координируемый Baylor College of Medicine (Houston, Техас, США), предоставляет информационные материалы (слайды, видеоконференции, комментарии) для клиницистов, исследователей и преподавателей по некоторым аспектам лечения дислипидемии, атеросклероза и ССЗ
 - **Make Early Diagnosis Prevent Early Death (MEDPED) FH**
www.medped.org
Расположенный в США веб-сайт проекта MEDPED Project, координируемый the University of Utah School of Medicine (Salt Lake City, Юта, США) и посвященный всем аспектам диагностики и лечения СГ, включая обучение пациентов и их семей, также на сайте предпринята попытка создать первый реестр пациентов с СГ в США.
 - **National Genome Research Institute, National Institutes of Health**
www.genome.gov/25520184
Общая информация по СГ.
www.genome.gov/11510372
Полезные клинические методы оценки семейного анамнеза.
www.genome.gov/11510371
Информационные ресурсы по общей генетике для медицинских работников.
 - **National Heart Foundation, Australia**
www.heartfoundation.org.au
Ведущая благотворительная организация Австралии, предоставляющая информационные ресурсы для медицинских работников и общественности по всем аспектам первичной и вторичной профилактики ССЗ.
 - **National Lipid Association (NLA), US**
www.lipid.org
Расположенное в США мультидисциплинарное общество, предоставляющее обучение, переподготовку, руководство и заявления о позиции по всем аспектам диагностики и лечения дислипидемии и связанных с ней заболеваний.
 - **New Zealand Guidelines Group**
www.nzgg.org.nz
Группа экспертов из Новой Зеландии, специализирующаяся на внедрении руководств по лучшей клинической практике; отличные ресурсы по выявлению и коррекции всех факторов кардиоваскулярного риска.
 - **The FH Foundation**
www.thefhfoundation.org
Фонд поддержки пациентов в США, посвященный повышению осведомленности о СГ путем обучения, привлечения внимания и проведения научных исследований; в конце 2013 г. создал первый обобщенный реестр СГ.
 - **Spanish FH Foundation**
www.colesterolfamiliar.org
Фонд, предоставляющий поддержку и обучение пациентов с СГ и их семей, а также медицинских работников и специалистов, разрабатывающих политику в области здравоохранения. Также поддерживает национальный реестр для научных исследований и медицинского аудита.
 - **Preventive Cardiovascular Nurses Association (PCNA)**
www.pcna.net/patients/familial-hypercholesterolemia
Расположенный в США ресурс, предоставляющий информацию о встречах, онлайн-обучении, кампаниях и новостях по профилактике сердечно-сосудистого риска, связанного с СГ. Полезный ресурс для пациентов по основам диагностики и лечения СГ для людей в разных странах.
 - **Public Health Genomics Foundation, UK**
www.phgfoundation.org

- Международный фонд, публикующий авторитетные доклады по роли новых открытий в геномике в здравоохранении, сайт содержит отличные документы по медицинским услугам в области наследуемых ССЗ.
- **Wales FH Testing Service, Cardiff University**
www.fhwales.co.uk
Ведущий сервис по СГ в Великобритании, предоставляющий полезную информацию и ресурсы по клинической практике, включая деятельность FH Family Forum.

Список литературы

- [1] Austin MA, Hutter CM, Zimern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolaemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407–20.
- [2] Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:214–25.
- [3] Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1–14.
- [4] World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia: report of a WHO consultation. Paris: World Health Organisation; 1997.
- [5] Umans-Eckenhausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJC, Scheerder RLJM, Kastelein JJP. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001;357:165–8.
- [6] National Institute for Health and Clinical Excellence, The National Collaborating Centre for Primary Care. NICE clinical guideline 71: identification and management of familial hypercholesterolaemia; 2008.
- [7] Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55–68.
- [8] Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011;12:221–63.
- [9] Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. 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;5:133–40.
- [10] National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
- [11] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
- [12] Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2008;31:811–22.
- [13] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
- [14] International Atherosclerosis Society. IAS position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia; 2013.
- [15] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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;1–14.
- [16] Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, et al. Brazilian guidelines for familial hypercholesterolaemia (FH). *Arq Bras Cardiol* 2012;99:1–28.
- [17] Neil HAW, 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.
- [18] Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189–94.
- [19] Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011;218:272–80.

- [20] Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S30-7.
- [21] Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012;97:272-6.
- [22] Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:1043-60.
- [23] World Health Organization. Building blocks for action innovative care for chronic conditions: global report; 2002.
- [24] Morris JK, Wald DS, Wald NJ. The evaluation of cascade testing for familial hypercholesterolemia. *Am J Med Genet A* 2011;158:78-84.
- [25] Bates TR, Burnett JR, van Bockxmeer FM, Hamilton S, Arnolda L, Watts GF. Detection of familial hypercholesterolaemia: a major treatment gap in preventative cardiology. *Heart Lung Circ* 2008;17:411-3.
- [26] Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Br Med J* 1991;303:893-6.
- [27] Kirke A, Watts GF, Emery J. Detecting familial hypercholesterolaemia in general practice. *Aust Fam Physician* 2012;41:965-8.
- [28] Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R. NICE Guideline Development Group. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? *Br J Gen Pract* 2009;59:773-8.
- [29] Tiyyagura SR, Smith DA. Standard lipid profile. *Clin Lab Med* 2006;26:707-32.
- [30] Bell DA, Hooper AJ, Bender R, et al. Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory. *Ann Clin Biochem* 2012;49:534-7.
- [31] Datta BN, McDowell IF, Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:366-71.
- [32] Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262-8.
- [33] UK HEART. FH Guideline Implementation Team Toolkit. www.heartuk.org.uk; 2010.
- [34] World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia. Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
- [35] Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171-6.
- [36] Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:619-27.
- [37] Ritchie SK, Murphy EC-S, Ice C, et al. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: the CARDIAC project. *Pediatrics* 2010;126:260-5.
- [38] Niu D-M, Chong K-W, Hsu J-H, et al. Clinical observations, molecular genetic analysis, and treatment of sitosterolemia in infants and children. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:437-43.
- [39] Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JCM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation* 2004;109:2980-5.
- [40] Carmena R, Roy M, Roederer G, Minnich A, Davignon J. Coexisting dysbetalipoproteinemia and familial hypercholesterolemia: clinical and laboratory observations. *Atherosclerosis* 2000;148:113-24.
- [41] Ooi EMM, Barrett PHR, Watts GF. The extended abnormalities in lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia: developing a new framework for future therapies. *Int J Cardiol* 2013;168:1811-8.
- [42] Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
- [43] Jansen ACM, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004;256:482-90.
- [44] Oosterveer DM, Versmissen J, Schinkel AF, Langendonk JG, Mulder M, Sijbrands EJ. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Lipidol* 2010;5:189-97.
- [45] Neeftjes LA, Ten Kate G-JR, Rossi A, et al. CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2011;97:1151-7.
- [46] Claassen L, Henneman L, Kindt I, Marteau TM, Timmermans DRM. Perceived risk and representations of cardiovascular disease and preventive behaviour in people diagnosed with familial hypercholesterolemia. *J Health Psychol* 2010;15:33-43.
- [47] Marteau T, Senior V, Humphries SE, et al. Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: a randomized controlled trial. *Am J Med Genet* 2004;128A:285-93.
- [48] Junyent M, Gilibert R, Jaraute E, et al. Impact of low-density lipoprotein receptor mutational class on carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010;208:437-41.
- [49] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
- [50] Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;368:503-12.
- [51] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>.
- [52] Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010;121:1768-77.
- [53] Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004;363:369-70.
- [54] Vuorio A, Doherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia — trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226:315-20.
- [55] Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:2748-64.
- [56] Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis carotid intima-media thickness and risk prediction. *J Amer Med Assoc* 2012;308:796-803.
- [57] Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
- [58] Clarke REJ, Padayachee ST, Preston R, et al. Effectiveness of alternative strategies to define index case phenotypes to aid genetic diagnosis of familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2013;99:175-80.
- [59] Cho I, Chang H-J, Sung JM, et al. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) clinical perspective. *Circulation* 2012;126:304-13.
- [60] Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151-67.
- [61] Huijgen R, Vissers MN, Kindt I, 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;4:413-7.
- [62] Michos ED, Nasir K, Rumberger JA, et al. Relation of family history of premature coronary heart disease and metabolic risk factors to risk of coronary arterial calcium in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* 2005;95:655-7.
- [63] Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, et al. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* 2012. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs380>.
- [64] Sijbrands E, Westendorp R, Defesche J, et al. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *Br Med J* 2001;322:1019-23.
- [65] Thompson GR, Catapano A, Saheb S, et al. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:492-8.
- [66] Martin AC, Coakley J, Forbes DA, Sullivan DR, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. *J Paediatr Child Health* 2013;49:E263-72.
- [67] McCrindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:525-31.
- [68] Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia data in more than 1000 children. *Circulation* 2003;107:1473-8.
- [69] van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, et al. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation* 2011;123:1167-73.

- [70] Langslet G, Ose L. Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1061–6.
- [71] Starr B, Hadfield G, Hutton BA, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:791–803.
- [72] Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child–parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *Br Med J* 2007;335:599–603.
- [73] Freedman DS, Wang YC, Dietz WH, Xu J-H, Srinivasan SR, Berenson GS. Changes and variability in high levels of low-density lipoprotein cholesterol among children. *Pediatrics* 2010;126:266–73.
- [74] Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, et al. 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; and the Interdisciplinary Working Group on quality of care and outcomes research. *Circulation* 2006;114:2710–38.
- [75] Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:2580–3.
- [76] Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009;54:919–50.
- [77] Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *Br Med J* 2002;324:1303–9.
- [78] Ademi Z, Watts GF, Juniper A, Liew D. A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2013;167:2391–6.
- [79] Humphries SE, Norbury G, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol* 2008;19:362–8.
- [80] Suthers GK, Armstrong J, McCormack J, Trott D. Letting the family know: balancing ethics and effectiveness when notifying relatives about genetic testing for a familial disorder. *J Med Genet* 2006;43:665–70.
- [81] Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, et al. Family tracing to identify patients with Familial Hypercholesterolaemia: the second audit of the Department of Health familial hypercholesterolaemia cascade testing project. *Ann Clin Biochem* 2009;46:24–32.
- [82] Neil HAW, Hammond T, Mant D, Humphries SE. Effect of statin treatment for familial hypercholesterolaemia on life assurance: results of consecutive surveys in 1990 and 2002. *Br Med J* 2004;328:500–1.
- [83] Hollands G, Armstrong D, Macfarlane A, Crook M, Marteau T. Patient accounts of diagnostic testing for familial hypercholesterolaemia: comparing responses to genetic and non-genetic testing methods. *BMC Med Genet* 2012;13:87.
- [84] Suthers GK, McCusker EA, Wake SA. Alerting genetic relatives to a risk of serious inherited disease without a patient's consent. *Med J Aust* 2011;194:385–6.
- [85] Taylor A, Wang D, Patel K, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet* 2010;77:572–80.
- [86] Lombardi MP, Redeker EJW, van Gent DHM, Smeele KL, Weederstein R, Mannens MM. Molecular genetic testing for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a stepwise screening strategy enhances the mutation detection rate. *Genet Test* 2006;10:77–84.
- [87] Hooper AJ, Nguyen LT, Burnett JR, et al. Genetic analysis of familial hypercholesterolaemia in Western Australia. *Atherosclerosis* 2012;224:430–4.
- [88] Motazacker MM, Pirruccello J, Huijgen R, et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2012;33:1360–6.
- [89] Ahmad Z, Adams-Huet B, Chen C, Garg A. Low prevalence of mutations in known loci for autosomal dominant hypercholesterolemia in a multiethnic patient cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:666–75.
- [90] Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *The Lancet* 2013;381:13–9.
- [91] Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 2011;97:1175–81.
- [92] European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009;17:720–1.
- [93] Khoury MJ, Coates RJ, Evans JP. Evidence-based classification of recommendations on use of genomic tests in clinical practice: dealing with insufficient evidence. *Genet Med* 2010;12:680–3.
- [94] National Institute for Health and Clinical Excellence. Elucigene FH20 and LIPChip for the diagnosis of familial hypercholesterolaemia; 2011.
- [95] Taylor A, Martin B, Wang D, Patel K, Humphries SE, Norbury G. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis to screen for deletions and duplications of the LDLR gene in patients with familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet* 2009;76:69–75.
- [96] Usifo E, Leigh SEA, Whittall RA, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012;76:387–401.
- [97] Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:18–29.
- [98] Watts GF, Juniper A, van Bockxmeer F, Ademi Z, Liew D, O'Leary P. Familial hypercholesterolaemia: a review with emphasis on evidence for treatment, new models of care and health economic evaluations. *Int J Evid Based Health* 2012;10:211–21.
- [99] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–61.
- [100] Broekhuizen K, GmJJ, Mireille van Poppel NM, Lj LK, Brug J, van Mechelen W. Is the process of delivery of an individually tailored lifestyle intervention associated with improvements in LDL cholesterol and multiple lifestyle behaviours in people with familial hypercholesterolemia? *BMC Public Health* 2012;12:348.
- [101] Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82–96.
- [102] Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, et al. Implementing American Heart Association pediatric and adult nutrition guidelines: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on nutrition, physical activity and metabolism, Council on cardiovascular disease in the young, Council on arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology, Council on cardiovascular nursing, Council on epidemiology and prevention, and Council for high blood pressure research. *Circulation* 2009;119:1161–75.
- [103] Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406–41.
- [104] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.003>.
- [105] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90.
- [106] Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:41–8.
- [107] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2013;22:193–278.
- [108] Jensen MD, Ryan DH, Hu FB, et al. AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>.
- [109] Descamps OS, de Meester A, Cheron P, Kastelein JJ, Heller FR. Silent ischaemia in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis Suppl* 2003;4:7–8.
- [110] Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 2013;36:S100–8.
- [111] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
- [112] Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Br Med J* 2008;337:a2423.

- [113] Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–33.
- [114] Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:667–74.
- [115] Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202–7.
- [116] Elis A, Zhou R, Stein EA. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *Am J Cardiol* 2011;108:223–6.
- [117] Alonso R, Fernandez de Bobadilla J, Mendez I, Lazaro P, Mata N, Mata P. Cost-effectiveness of managing familial hypercholesterolemia using atorvastatin-based preventive therapy. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:382–93.
- [118] Nherera L, Calvert NW, DeMott K, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin* 2010;26:529–36.
- [119] National Institute for Health and Clinical Excellence. Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolemia. NICE Technology Appraisal Guidance 2010 [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11886/38799/38799.pdf].
- [120] Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:1023–37.
- [121] Toth PP. Drug treatment of hyperlipidaemia: a guide to the rational use of lipid-lowering drugs. *Drugs* 2010;70:1363–79.
- [122] Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–45.
- [123] Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990;264:3007–12.
- [124] Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: a new life for an old drug? *Atherosclerosis* 2009;207:16–23.
- [125] Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469–75.
- [126] Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40–6.
- [127] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998–1006.
- [128] Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2973–85.
- [129] Senior V, Marteau T, Weinman J. Self-reported adherence to cholesterol-lowering medication in patients with familial hypercholesterolemia: the role of illness perceptions. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18:475–81.
- [130] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97:S89–94.
- [131] Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565–71.
- [132] Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006;97:S69–76.
- [133] Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:121–36.
- [134] Eckel RH. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2015–22.
- [135] Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:S3–S18.
- [136] Bortorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006;97:S27–31.
- [137] Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013;166:597–603.
- [138] Guyton JR, Goldberg AC. Bile acid sequestrants. In: Ballantyne CM, editor. *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 281–314.
- [139] Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:S22–31.
- [140] Haynes R, Jiang L, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34:1279–91.
- [141] Harper CR, Jacobson TA. Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375–84.
- [142] Thorogood M, Seed M, De Mott K; Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *Br J Obstet Gynaecol* 2009;116:478–9.
- [143] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257–66.
- [144] Kusters DM, Lahsinoui HH, van de Post JAM, et al. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:363–78.
- [145] van der Graaf A, Vissers MN, Gaudet D, et al. Dyslipidemia of mothers with familial hypercholesterolemia deteriorates lipids in adult offspring. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2673–7.
- [146] Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. 2011;5:S38–45.
- [147] Santen RJ, Allred DC, Ardoyn SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1–s66.
- [148] Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard Ø. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008;29:2660–8.
- [149] Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664–8.
- [150] Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1803–10.
- [151] Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(7) [Art. No.: CD006401].
- [152] McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Circulation* 2007;115:1–20.
- [153] Braamskamp MJAM, Wijburg FA, Wiegman A. Drug therapy of hypercholesterolemia in children and adolescent. *Drugs* 2012;72:759–72.
- [154] Hammond E, Watts GF, Rubinstein Y, et al. Role of international registries in enhancing the care of familial hypercholesterolemia. *Int J Evid Based Healthc* 2013;11:134–9.
- [155] Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanos FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002;76:338–44.
- [156] Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl* 2013;14:19–27.
- [157] Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83–177.
- [158] Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler Suppl* 2013;14:67–70.
- [159] Thompson GR; HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008;198:247–55.
- [160] Health Quality Ontario. Low-density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2007;7:1–101.
- [161] Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, Hagenah GC, Schulz EG, Wieland E. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7:15–9.
- [162] Leebmann J, Roseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid lowering therapy, Lp(a)-Hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013;128:2567–76.
- [163] Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1199–204.
- [164] Palcoux J-B, Atassi-Dumont M, Lefevre P, et al. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 2008;12:195–201.
- [165] Stefanutti C, Lanti A, Di Giacomo S, et al. Therapeutic apheresis in low weight patients: technical feasibility, tolerance, compliance, and risks. *Transfus Apher Sci* 2004;31:3–10.

- [166] Græsdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2012;6:331–9.
- [167] Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1438–43.
- [168] Vogt A, Parhofer KG. The potential of mipomersen, an ApoB synthesis inhibitor, to reduce necessity for LDL-apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:691–7.
- [169] Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2013;34:962–71.
- [170] Wierzbicki AS, Viljoen A, Hardman TC, Mikhailidis DP. New therapies to reduce low-density lipoprotein cholesterol. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:452–7.
- [171] Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:269–76.
- [172] Maiorana A, Nobili V, Calandra S, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant* 2011;15:E25–9.
- [173] Nemati MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:1079–88.
- [174] Ibrahim M, El-Hamamsy I, Barbir M, Yacoub MH. Translational lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia 20 years post-operatively. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:351–8.
- [175] Buchwald H, Rudser KD, Williams SE, Michalek VN, Vagasky J, Connett JE. Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. *Ann Surg* 2010;251:1034–40.
- [176] Marais AD, Firth JC, Blom DJ. Homozygous familial hypercholesterolemia and its management. *Semin Vasc Med* 2004;4:43,50.
- [177] Al-Allaf F, Coutelle C, Waddington S, David A, Harbottle R, Themis M. LDLR-Gene therapy for familial hypercholesterolemia: problems, progress, and perspectives. *Int Arch Med* 2010;3:36.
- [178] Kassim SH, Li H, Bell P, et al. Adeno-associated virus serotype 8 gene therapy leads to significant lowering of plasma cholesterol levels in humanized mouse models of homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum Gene Ther* 2013;24:19–26.
- [179] Marais AD, Blom DJ. Recent advances in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:288–94.
- [180] Seidah NG. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia and other pathologies. *Curr Pharm Des* 2013;19:3161–72.
- [181] Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of amonoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29–36.
- [182] McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand A-C, Stein EA. Safety and efficacy of amonoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344–53.
- [183] Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012;366:1108–18.
- [184] Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: clinical perspective. The reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408–17.
- [185] Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:2007–17.
- [186] Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995–2006.
- [187] Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the PCSK9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013;128:2113–20.
- [188] Visser ME, Witztum JL, Stroes ESG, Kastelein JJP. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012;33:1451–8.
- [189] Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: clinical perspective results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012;126:2283–92.
- [190] McGowan MP, Tardif J-C, Ceska R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One* 2012;7:e49006.
- [191] Cuchel M, Rader DJ. Microsomal transfer protein inhibition in humans. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:246–50.
- [192] Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of amonoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients. The GAUSS randomized trial AMG145 in statin-intolerant patients. *JAMA* 2012;308:2497–506.
- [193] Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, et al. Follow-up of children diagnosed with familial hypercholesterolemia in a national genetic screening program. *J Pediatr* 2012;161:99–103.
- [194] Hadfield SG, Horara S, Starr BJ, et al. Are patients with familial hypercholesterolemia well managed in lipid clinics? An audit of eleven clinics from the Department of Health familial hypercholesterolemia cascade testing project. *Ann Clin Biochem* 2008;45:199–205.
- [195] Pedersen KMV, Humphries SE, Roughton M, Besford JS. The National Audit of the Management of Familial Hypercholesterolemia 2010: full report. Clinical Standards Department, Royal College of Physicians; 2010.
- [196] Goldberg AC, Robinson JG, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Future issues, public policy, and public awareness of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S46–51.
- [197] Aarden E, Van Hoyweghen I, Horstman K. The paradox of public health genomics: definition and diagnosis of familial hypercholesterolemia in three European countries. *Scand J Public Health* 2011;39:634–9.
- [198] Mata N, Alonso R, Badimón L, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL cholesterol treatment of the Spanish familial hypercholesterolemia longitudinal cohort study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* 2011;10:94.
- [199] Bairey Merz CN, Alberts MJ, Balady GJ, et al. ACCF/AHA/ACP 2009 competence and training statement: a curriculum on prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1336–63.
- [200] Mata N, Alonso R, Banegas JR, Zambon D, Brea A, Mata P. Quality of life in a cohort of familial hypercholesterolemia patients from the south of Europe. *Eur J Public Health* 2012. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/cks174>.
- [201] Bell DA, Garton-Smith J, Vickery A, et al. Familial hypercholesterolemia in primary care: knowledge and practices among general practitioners in western Australia. *Heart Lung Circ* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2013.08.005>.
- [202] Stephenson SH, Larrinaga-Shum S, Hopkins PN. Benefits of the MEDPED treatment support program for patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2009;3:94–100.
- [203] Allen JK, Himmelfarb CRD, Szanton SL, Frick KD. Cost-effectiveness of nurse practitioner/community health worker care to reduce cardiovascular health disparities. *J Cardiovasc Nurs* 2013; <http://europepmc.org/abstract/MED/23635809>.
- [204] Ross J. Educating patients about familial hypercholesterolemia: the role of the cardiovascular nurse. *J Cardiovasc Nurs* 2013;28:102.
- [205] Maron DJ, Boden WE, Weintraub WS, O'Rourke RA. Is optimal medical therapy as used in the COURAGE trial feasible for widespread use? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13:16–25.
- [206] Aatre RD, Day SM. Psychological Issues in genetic testing for inherited cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:81–90.
- [207] Krass I, Walker AT, Watts GF. Detection and care of familial hypercholesterolemia in the community: is there a role for the pharmacist? *Int J Clin Pharm* 2012;34:501–5.
- [208] Watts GF, Sullivan DR, van Bockxmeer FM, et al. A new model of care for familial hypercholesterolemia: what is the role of cardiology? *Heart Lung Circ* 2012;21:543–50.
- [209] Califf RM, Peterson ED, Gibbons RJ, et al. Integrating quality into the cycle of therapeutic development. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1895–901.