

УДК 616.153.922-008.61-055.5/.7-07-08  
DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-9-75-85

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

*Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, З.Т. Раджапова,  
А.А. Окунова, Ш.П. Аиуралиев, С.Ю. Мухтаренко*

*Аннотация.* Семейная гиперхолестеринемия – это генетическое заболевание, которое приводит к серьезному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови и возрастанию риска раннего развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Данное заболевание в основном вызывается патогенной мутацией в рецепторе липопротеинов низкой плотности или связанных с ним генах. Один из 250 человек любой этнической принадлежности страдает СГХ. СГХ коррелирует с высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. При отсутствии своевременного лечения увеличивается риск ранней ишемической болезни сердца (ИБС) в 20 раз. Инфаркт миокарда возникает у 30 % женщин с нелеченой СГХ к возрасту 60 лет и у 50 % мужчин к 50 годам. Без агрессивного лечения, включая различные гиполипидемические препараты и другие методы терапии, заболевание приводит к ранней смертности. Поэтому важными являются ранняя диагностика и лечение СГХ, которые снижают риск ИБС на 80 %. В статье изложены современные принципы ведения пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

*Ключевые слова:* семейная гиперхолестеринемия; ишемическая болезнь сердца; холестерин; липопротеиды низкой плотности; лечение; гиполипидемические препараты.

---

## ҮЙ-БҮЛӨЛҮК ЖОГОРКУ ХОЛЕСТЕРИН МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫ ДАРЫЛООНУН ЗАМАНБАП ПРИНЦИПТЕРИ

*Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, З.Т. Раджапова,  
А.А. Окунова, Ш.П. Аиуралиев, С.Ю. Мухтаренко*

*Аннотация.* Үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия – бул кандагы тыгыздыгы аз липопротеин холестеролунун олуттуу жогорулашына жана атеросклеротикалык жүрөк-кан тамыр ооруларынын эрте өнүгүшүнө алып келүүчү генетикалык оору. Бул оору негизинен аз тыгыздыктагы липопротеиддердин рецепторлорунун патогендик мутациясынан же ага байланыштуу гендерден келип чыгат. Ар бир улуттагы 250 адамдын бири үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия менен жабыркайт. Үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия атеросклероздук жүрөк-кан тамыр ооруларынын жогорку коркунучу менен байланышта. Ыкчам дарылоо жүргүзүлбөсө, жүрөктүн эрте ишемиялык оорусуна (ЖИО) чалдыгуу коркунучу 20 эсе жогорулайт. Миокарддын инфаркты үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия менен ооруп дарыланбаган 60 жаштагы аялдардын 30%да, 50 жаштагы эркектердин 50%ында кездешет. Агрессивдүү дарылоо, анын ичинде ар кандай гиполипидемиялык дары-дармектер жана башка терапия ыкмалары болбосо, оору эрте өлүмгө алып келет. Ошондуктан, үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия дартын эрте аныктоо жана дарылоо маанилүү, мунун өзү жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруп калуу тобокелдигин 80% га азайтат. Макалада үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия менен ооругандарды дарылоонун заманбап принциптери баяндалат.

*Түйүндүү сөздөр:* үй-бүлөлүк гиперхолестеринемия; жүрөктүн ишемиялык оорусу; холестерол; төмөнкү тыгыздыктагы липопротеиндер; дарылоо; гиполипиддик дары-дармектер.

## MODERN MANAGEMENT PRINCIPLES OF PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

*T.M. Murataliev, V.K. Zventsova, Z.T. Radzhapova,  
A.A. Okunova, Sh.P. Ashuraliev, S.Yu. Mukhtarenko*

*Abstract.* Familial hypercholesterolemia is a genetic disease that leads to severe increased level of low-density lipoprotein cholesterol and increased risk of early development of atherosclerotic cardiovascular disease. The disease is mainly caused by the mutation of low-density lipoprotein receptor or other related genes. About one in 250 people of any ethnicity suffers from FH. FH correlates with high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. There is increased risk of early ischemic heart disease (IHD) by 20 times in the absence of treatment. Myocardial infarction occurs in 30 % of women with untreated FH by age 60 years and 50 % of men by age 50 years. Without aggressive treatment, including various lipid-lowering drugs and other therapies that cause premature mortality. Therefore, early diagnosis and treatment of FH is important, which reduces the risk of IHD by 80 %. This article outlines the modern principles of managing patients with familial hypercholesterolemia.

*Keywords:* familial hypercholesterolemia; ischemic heart disease; cholesterol; low density lipoproteins; treatment; lipid-lowering drugs.

**Введение.** Со времен публикации представленного нами обзора современных принципов диагностики и лечения больных семейной гиперхолестеринемией прошло 5 лет [1]. К настоящему времени опубликованы Российские клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии [2], клинические рекомендации Европейского общества кардиологов и общества по атеросклерозу по диагностике и лечению дислипидемий, 2019: коррекция нарушений липидного обмена для снижения сердечно-сосудистого риска [3] и рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике [4].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) является одним из наиболее частых и, следовательно, важных наследственных заболеваний в клинической кардиологии. Данное заболевание в основном вызывается одной патогенной мутацией в рецепторе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или связанных с ним генах. Кроме того, СГХ коррелирует с высоким риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Один из 250 человек любой этнической принадлежности страдает СГХ. Данное заболевание является наиболее распространенным генетическим заболеванием, при этом, если не проводить своевременного лечения, то увеличивается риск ранней ишемической болезни сердца (ИБС) в 20 раз. Фактически инфаркт миокарда (ИМ) возникает у 30 % женщин с нелеченой СГХ к возрасту 60 лет и у 50 % мужчин к 50 годам [5]. Без агрессивного лечения, включая различные гиполипидемические препараты

и другие методы терапии заболевание приводит к ранней смертности. Примечательно, что ранняя диагностика и лечение СГХ снижают риск ИБС на 80 %. Кроме того, по-прежнему вызывает беспокойство тот факт, что СГХ диагностируется лишь у 10 % больных и в большинстве случаев они лечатся недостаточно [5].

Кроме того, интенсивное снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у лиц СГХ замедляет развитие преждевременных АССЗ [6], прогрессирование ангиографически подтвержденной ИБС [7], смертность от ИБС [8] и от всех причин [6–9].

**Лечение пациентов СГХ.** До начала проведения терапевтических мероприятий необходимо оценить сердечно-сосудистый (СС) риск. Все лица СГХ без АССЗ и без дополнительных факторов риска относятся к категории лиц высокого СС риска, при наличии АССЗ и/или с дополнительными факторами риска – к категории очень высокого СС риска [2–4]. Для определения персонализированного СС риска и его дальнейшей модификации у каждого пациента с СГХ оценивается наличие таких факторов риска атеросклероза, как артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД), гипертриглицеридемии (ГТГ) – триглицериды – ТГ (> 1,7 ммоль/л), низкий уровень ХС-липопротеидов высокой плотности – ЛПВП (50 мг/дл) [10, 11] и ХС неЛПВП [4].

Кроме того, всем пациентам с гомозиготной СГХ (гоСГХ) и гетерозиготной СГХ (геСГХ) с АССЗ или факторами риска очень высокого риска решается возможность проведения

коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий с контрастированием с целью оценки степени атеросклеротического поражения коронарных артерий [1].

**Цель терапии.** Общая цель терапии состоит в том, чтобы снизить уровень ХС ЛПНП с помощью немедикаментозных, гиполипидемических лекарственных препаратов и других методов терапии достижения целевого уровня ХС ЛПНП, ХС-неЛПВП и ТГ (таблица 1).

Таблица 1 – Целевые уровни липидных показателей у пациентов семейной гиперхолестеринемией [2, 4]

Липидные показатели	СГХ высокого риска	СГХ очень высокого риска
ХС ЛПНП	< 1,8 ммоль/л	< 1,4 ммоль/л
ХС неЛПВП	< 2,6 ммоль/л	< 2,2 ммоль/л
Триглицериды	< 1,7 ммоль/л	< 1,7 ммоль/л
Лп(а)	< 30,0 мг/дл	< 30,0 мг/дл
АпоВ	< 80,0 мг/дл	< 65 мг/дл

**Лечение пациентов СГХ всегда начинается с немедикаментозного лечения.** Ведение здорового образа жизни, является одним из основных принципов ведения пациентов с СГХ. Необходимо консультирование по изменению образа жизни, которое включает в себя диетические рекомендации, физическую активность, ограничение потребления алкоголя, отказ от активного курения и избегать пассивного курения, поддержка массы тела на оптимальном уровне. При этом ключевым является изложение рекомендаций по соблюдению здорового питания и физической активности пациенту с СГХС при каждом визите к врачу.

**Диетические рекомендации** пациент должен получить у врача-диетолога, при его отсутствии – у семейного врача или кардиолога. Соблюдение диеты, как компонента лечения, пациенты должны придерживаться в течение всей жизни. Пациентам с СГХ с целью снижения уровня ХС ЛПНП и риска развития АССЗ рекомендуется соблюдение диеты с ограничением потребления насыщенных жиров (< 1 % кал/день) за счет введения в рацион моно- (орехи, нерафинированное оливковое масло) и полиненасыщенных (рыба, льняное масло) жирных кислот в количестве, обеспечивающем до 30 %

суточного калоража. Рекомендуется ограничить потребление холестерина до 200 мг/день [2]. Необходимо употребление продуктов, содержащих грубую клетчатку, ежедневное включение в рацион питания свежих фруктов и овощей (по крайней мере 5 порций овощей и фруктов в день), молочных продуктов с низким содержанием жира, употребление только нежирных сортов мяса, два-три раза в неделю мясо заменять морской рыбой.

В последнее время важное место в диете больных с СГХ уделено назначению растительных стеролов и станолов [12–14], которые, являясь растительными липидами, способствуют снижению концентрации ХС ЛПНП в плазме крови за счет конкурентного ингибирования абсорбции ХС в тонком кишечнике. Было показано, что назначение растительных стеролов/станолов (1,5–2,0 г в день) детям с СГХ привело к снижению концентрации ХС ЛПНП на 10–15 % [12], однако существуют опасения относительно их накопления в атеромах [13, 14]. Рекомендации по диете с целью снижения уровня ХС ЛПНП и улучшения липидного профиля представлены в таблице 2 [14].

Одно лишь соблюдение диеты не приведет к целевому снижению уровня ХС ЛПНП, следовательно, пациентам с СГХ одновременно показаны и другие немедикаментозные методы лечения.

**Физическая активность.** Пациентам с СГХ с целью снижения уровня ХС ЛПНП, триглицеридов и повышения ХС ЛПВП рекомендуется аэробная физическая активность умеренной интенсивности (или выше с учетом состояния пациента) по меньшей мере 30 минут в день в течение не менее чем 5 дней в неделю. Физические тренировки назначаются индивидуально каждому пациенту. Поскольку у пациентов с СГХ часто встречается поражение аортального клапана в виде стеноза [15], который может усугубить стенокардию и обмороки при физической нагрузке, перед началом занятий рекомендуется провести тщательную оценку состояния аорты и аортального клапана, после чего пациент получает рекомендации по физической активности. При отсутствии противопоказаний больным СГХ проводятся ЭКГ-нагрузочная проба или стресс-ЭхоКГ и определение тренировочного

Таблица 2 – Рекомендации по диете с целью снижения уровня ХС ЛПНП и улучшения других показателей липидного профиля

Продукты	Отдавать предпочтение	Умеренное потребление	Употреблять иногда, в ограниченных количествах
Злаки	Цельнозерновые	Рафинированный хлеб, шлифованный рис, печенье, кукурузные хлопья	Выпечка, кексы, круассаны
Овощи	Сырые и приготовленные овощи	Томаты	Овощи, приготовленные с маслом или сметаной
Бобовые	Латук, фасоль, бобы, горох, соя, нут	-	-
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сушеные фрукты, желе, джемы, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженное, фруктовые соки	-
Сладости и подсластители	Некалорийные подсластители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, домашняя птица без кожи	Постная говядина, баранина, свинина или телятина, морепродукты, ракообразные	Колбасы, бекон, салями, свиные ребрышки, хот-доги, субпродукты
Яйца и молочные продукты	Обезжиренное молоко, йогурты	Молоко, сыр и другие молочные продукты с низким содержанием жира, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Кулинарные жиры и соусы		Оливковое масло нетропические растительные масла, мягкие маргарины, салатные соусы, майонез, кетчуп	Трансжиры и твердые маргарины (лучше избегать), пальмовое и кокосовое масло, сливочное масло, свиное сало
Орехи/семена		Все, несоленые (за исключением кокоса)	Кокос
Способы приготовления	Тушение (без масла), отваривание, приготовление на пару	Приготовление в технике “стирфрай”, запекание	Жарка

пульса. При выборе физической активности отдавать предпочтение той, которая была бы максимально доступна для пациента в ежедневном режиме, к примеру, быстрая ходьба, подъем по лестнице, езда на велосипеде.

Данные мета-анализа показали, что одним из положительных эффектов регулярных аэробных упражнений является повышение уровня ХС ЛПВП в среднем от 1,9 до 2,5 мг/дл (от 0,05 до 0,06 ммоль/л) [16, 17], а снижение общего ХС, ХС ЛПНП и уровня ТГ в среднем на 3,9; 3,9 и 7,1 мг/дл (0,10; 0,10 и 0,08 ммоль/л), соответственно [18]. Минимальное количество упражнений, необходимых для увеличения уровня ХС ЛПВП, составляет 900 ккал энергии в неделю или около 120 минут типичных аэробных упражнений. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые осуществляют

аэробные упражнения, уровень ХС ЛПВП увеличивается в среднем на 9 % (3,7 мг/дл (0,10 ммоль/л), а уровни ТГ снижаются на 11 % (19,3 мг/дл – 0,22 ммоль/л) [19]. С учетом раннего развития ССЗ у пациентов с гоСГХ, снижение ХС ЛПНП имеет решающее значение. Здоровое питание, аэробные физические нагрузки пациентам необходимы, однако даже строгое соблюдение диеты и умеренные физические нагрузки у этой категории больных недостаточно влияют на тяжесть гиперхолестеринемии.

**Курение** является чрезвычайно важным и модифицируемым фактором риском у больных с СГХ, который следует избегать из-за повышенной вероятности развития преждевременной ИБС [16]. Риск ССЗ увеличивается у курильщиков по сравнению с некурящими в 2,1 раза (95 % ДИ – 1,5; 2,9). Исследования показали, что риск

развития ИБС, связанной с курением, снижается линейно (уменьшается до нуля, т. е. до уровня лиц, которые никогда не курили) не менее чем через 6–9 лет после его прекращения. Борьба с курением направлена на предотвращение начала курения некурящими, ликвидацию пассивного курения, снижение ядовитых свойств табачных изделий. В последнее время все большее внимание уделяется не разъяснению вредных последствий курения, а положительным аспектам отказа от курения. Лекарственная терапия курения условно может быть разделена на аверсионную и заместительную. Цель первой – выработать отвращение к табаку, для чего используются различные вяжущие средства, полоскание рта перед закуриванием сигарет и т. п. Заместительная терапия снижает симптомы никотиновой зависимости путем введения в организм веществ, сходных по действию на организм никотина, но лишенных его вредных свойств. С целью повышения эффективности отказа от курения активно применять фармакологические подходы.

**Алкоголь.** Проведенные эпидемиологические исследования показали, что употребление умеренных доз алкоголя снижает риск развития ССЗ, а именно положительным эффектом обладает красное вино [17]. Метаанализ 34 исследований, включавших более одного миллиона пациентов, продемонстрировал 18 % снижение смертности в группе тех, кто употреблял менее 2 порций алкоголя в день [20]. Оптимальным уровнем потребления алкоголя, является ~ 20 г/день для мужчин и ~ 10 г/день (эквивалентно приблизительно одной порции – одному drink) для женщин [21]. В то же время для мужчин, употреблявших 3 и более порций алкоголя, и для женщин, употреблявших более 2 порций алкоголя в день, показатель смертности возрастал. В группе лиц, страдавших алкоголизмом (6 и более порций в день), возрастал не только риск сердечно-сосудистой, но и риск внезапной смерти.

Верхний безопасный предел употребления алкогольных напитков составляет около 100 г чистого спирта в неделю. То, как это преобразуется в количество порций, зависит от размера порции, стандарты которой различаются

в зависимости от страны, в основном от 8 до 14 г на порцию. Этот предел одинаков для мужчин и женщин [22]. Употребление алкоголя выше этого предела снижает ожидаемую продолжительность жизни.

Больные с СГХ нуждаются в одновременном назначении медикаментозной терапии, которая позволяет снизить уровень ХС ЛПНП на  $\geq 40\text{--}50\%$ , что недостижимо при соблюдении только диеты и изменения образа жизни. Поэтому раннее назначение медикаментозной терапии замедляет развитие преждевременного атеросклероза, уменьшает частоту и прогрессирование установленной АССЗ, снижает риск смертности от ИБС и смертность от всех причин.

**Медикаментозное лечение.** Перед началом медикаментозной терапии необходимо информирование пациента о целевых значениях липидных показателей и необходимости приема холестеринснижающей терапии в течение всей жизни с целью профилактики развития преждевременного АССЗ и их осложнений.

**Начальная медикаментозная терапия.** Препаратом выбора для начальной гиполипидемической терапии являются статины. Взрослым пациентам с установленным диагнозом СГХ рекомендуется терапия статинами в высокоинтенсивном режиме или максимально переносимые дозы статинов с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП [23, 24]. Высокоинтенсивная терапия статинами подразумевает назначение аторвастатина в дозе 40–80 мг/сут или розувастатина – 20–40 мг/сут. Высокие дозы аторвастатина 80 мг/сут или розувастатина 40 мг/сут более эффективно снижают уровень ХС ЛПНП, чем другие статины в качестве монотерапии [24–26].

Преимущество данного подхода было оценено в исследовании, в котором 325 пациентов с СГХ были рандомизированы в группу приема высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) или обычной дозы симвастатина (40 мг/сут) в течение двух лет [25]. Высокие дозы аторвастатина приводили к большему снижению ХС-ЛПНП (от 308 мг/дл до 149 мг/дл – 8 ммоль/л против 3,9 ммоль/л), чем обычные дозы симвастатина (от 321 мг/дл до 185 мг/дл – от 8,3 ммоль/л до 4,8 ммоль/л). Высокие дозы аторвастатина также приводили к значительному уменьшению

толщины интимы-медии сонных артерий, измеренной с помощью ультразвука в В-режиме по сравнению при приеме симвастатина.

С целью оценки эффективности гиполипидемической терапии пациентам СГХ определение липидного спектра следует проводить через  $8 \pm 4$  недели после назначения терапии статинами. Если по результатам анализа липидного спектра не достигнуты целевые уровни липидных показателей, то рекомендуется комбинированная терапия.

Пациенты, получающие лечение статинами, должны регулярно следить за тесным мониторингом (по показаниям) уровней креатинкиназы, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Базовые уровни, затем повторное тестирование следует проводить через 1–3 месяца после начала лечения, а затем ежегодно. Отслеживая побочные эффекты при лечении статинами, необходимо проверять уровень гликолизированного гемоглобина у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью и у пожилых в связи с повышенной частотой развития сахарного диабета.

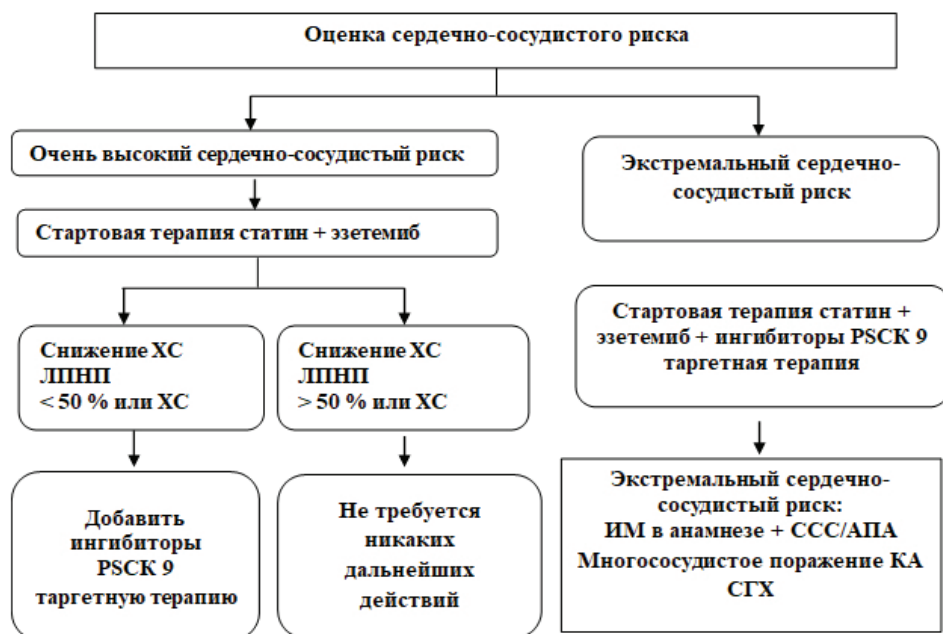
**Терапия второй линии.** Большинство пациентов СГХ не могут достичь целевого уровня ХС ЛПНП при приеме максимально переносимой монотерапии высокими дозами статинов, которые, вероятно, снижают уровень ХС ЛПНП не более чем на 55–60 % [27–29]. Если после трех месяцев адекватной терапии статинами целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, назначается второй препарат для оптимального снижения уровня липидов. Большинство экспертов рекомендуют эзетимиб, ингибитор пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) или комбинированную терапию с одним из вышеперечисленных препаратов.

**Эзетимиб** – селективный ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике, молекулярной мишенью действия которого является белок-транспортер ХС и фитостеролов в энтероцитах – так называемый белок Ниманна – Пика типа С1 (Niemann – Pick C1-Like1, NPC1L1), который участвует во внутриклеточном транспорте ХС и препятствует всасыванию ХС, что приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника

в печень, за счет чего снижаются запасы холестерина в печени и увеличивается выведение его из крови. Поскольку механизм действия не основан на экспрессии рецепторов ЛПНП, эзетимиб особенно полезен для лечения пациентов с гомозиготной формой СГХ. Клинические исследования показали свою эффективность в снижении уровня ЛПНП при использовании отдельно или в комбинации со статинами [30, 31].

Согласно исследованию IMPROVE-IT [32], подтверждены его эффекты на снижение сердечно-сосудистых рисков. Однако, согласно данным крупного французского регистра пациентов СГХ, было обнаружено, что большая часть пациентов не достигала целевого уровня ЛПНП (меньше 100 мг/мл) даже на комбинированной терапии статинами и эзетимибом. Если на комбинированной терапии статинами и эзетимибом не достигается целевой уровень ХС ЛПНП, необходимо добавить к лечению ингибитор PCSK9. Выбор между эзетимибом или ингибиторами PCSK9 должен проводиться, исходя из необходимой для достижения целевого уровня степени снижения ХС-ЛПНП, учитывая, что эзетимиб снижает уровень ХС ЛПНП примерно на 20 %, а ингибиторы PCSK9 – на 60 %. Ингибиторы PCSK9: эволокумаб вводится 140 мг подкожно 1 раз в 2 недели; алирокумаб 75–150 мг подкожно 1 раз в 2 недели.

Ингибиторы PCSK9 используются для более эффективного снижения уровня ХС ЛПНП, они увеличивают плотность (количество) рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов за счет внутри- или внепеченочной блокады PCSK9 [33]. Доказательство пользы результатов терапии PCSK9 у пациентов геСГХ получены в исследованиях ODYSSEY I и ODYSSEY II. 735 пациентов геСГХ, получавших максимально переносимую гиполипидемическую терапию (включая статины), были рандомизированы в группу алирокумаба или плацебо [34]. Первичная конечная точка процентного изменения рассчитанного ХС ЛПНП от исходного уровня до 24-х недель была выше при применении алирокумаба (-57,9 % и -51,4 % в двух исследованиях, соответственно). В обоих исследованиях конечный уровень ХС ЛПНП составлял около 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Результаты сохранялись в течение



Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; CCC – сердечно-сосудистое событие; ингибиторы PCSK 9 – ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин-кексина типа 9; АПА – атеросклероз периферических артерий; СГХ – семейная гиперхолестеринемия.

Рисунок 1 – Стратегия ранней комбинированной терапии у пациентов с очень высокими экстремальным сердечно-сосудистыми рисками [35]

78 недель. Серьезные побочные реакции, требующие прекращения лечения, наблюдались примерно у 3,5 % пациентов, и данный показатель был аналогичен таковому в группе плацебо.

Согласно последним публикациям [35], для оптимальной ранней гиполипидемической терапии пациентам с очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым рисками рационально ведение подобной категории лиц со комбинированной стартовой терапии (рисунок 1). Пациентам СГХ с очень высоким СС риском стартовую терапию необходимо начинать с комбинации статина и эзетемба, в последующем, при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП, добавить ингибиторы PCSK9, а пациентам, достигших целевые значения липидных показателей, не требуется никаких дополнительных вмешательств (см. рисунок 1).

Пациентам СГХ очень высокого и экстремального рисков, не достигших целевых уровней ХС ЛПНП на фоне трехкомпонентной

гиполипидемической терапии (статин + эзетемиб + ингибитор PCSK 9), необходим переход на терапию третьей линии.

**Терапия третьей линии.** При недостижении целевых уровней липидных показателей после начальной и второй линии терапии вариантами дополнительных вмешательств являются шунтирование подвздошной кишки, портокавальный анастомоз и трансплантация печени [36]. Эти вмешательства редко используются у пациентов геСГХ. Липопротеиновый аферез, который может снизить уровень ХС ЛПНП на 60–70 %, также редко используется у пациентов геСГХ [36]. Липидный аферез рекомендуется взрослым пациентам при геСГХ с очень высоким или экстремальным рисками в сочетании с высоким уровнем липопротеида(а) (Лп(а) > 60 мг/дл) в случае, если не удастся добиться уровня Лп(а) < 60 мг/дл. Лечение должно осуществляться программно длительно с периодичностью 1 раз в 2 недели [2].

Следует также отметить, что для более эффективного снижения уровня ХС ЛПНП применяются препараты, снижающие синтез липопротеидов в печени за счет блокады экспрессии апо белка В или за счет ингибирования активности микросомального белка – переносчика триглицеридов (МТР).

Известным представителем ингибитора микросомального триглицерид-переносящего белка, является ломитапид, который приводит к уменьшению синтеза ЛПОНП и промежуточной плотности ЛПНП. В популяции пациентов с гоСГХ ломитапид продемонстрировал снижение уровня ХС ЛПНП на 50, 44 и 38 % на 26-й, 56-й и 78-й неделях лечения, соответственно. Кроме того, результаты исследования показали существенное снижение общего ХС, апоВ, ТГ, ХС ЛПВП и ЛП(а) [36].

*Антисмысловый олигонуклеотидаз:* мипомерсен – ингибитор синтеза апоВ, снижает продукцию апопротенина В (апоВ), обеспечивающего структурную основу для атерогенных липидов, включая ЛПНП и ЛП(а) [37]. Мипомерсен концентрируется в печени, где он подвергается метаболизму под воздействием печеночных эндонуклеаз и экзонуклеаз. Он снижает уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови примерно у 25, 28 и 36 % пациентов с гоСГХ, геСГХ и тяжелой гиперхолестеринемией, соответственно, с ИБС или без нее. Мипомерсен снижает ЛПНП на 72,8 %, апоВ – на 28,3 %, ЛП(а) – на 17,2 %, ТГ – на 3–14 %, ЛПВП увеличиваются на 3–10 % [38]. Мипомерсен и Ломитапид одобрены управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения больных гоСГХ.

*Бемпедоевая кислота*, пероральный препарат, является ингибитором фермента АТФ (аденозинтрифосфат цитратлиазы, недавно был одобрен в США и Европейском союзе [39]. В клинических исследованиях у пациентов с АССЗ и геСГХ, принимающих максимально переносимые дозы статинов показано, что добавление бемпедоевой кислоты обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 15–20 % [40, 41]. В настоящее время продолжается исследование CLEAR Outcomes, в котором оцениваются сердечно-сосудистые исходы при

применении бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска [42]. Когда это возможно, может быть целесообразно добавить его к статину и эзетимибу до начала приема ингибитора PCSK9.

Таким образом, прием данного препарата представляет перспективные возможности не только при недостаточной эффективности статинов, но и при непереносимости статинов. Особенно существенную роль этот препарат может сыграть при лечении тех пациентов, у которых пришлось отменять статины, несмотря на их эффективность из-за развившейся миопатии

*Инклизиран* представляет собой химически синтезированную малую интерферирующую РНК, которая блокирует гены, регулирующие активность PCSK9 в печени. Данный препарат вводится парентерально 1 раз в 6 мес. Он имеет два существенных преимущества перед ингибиторами PCSK9. Во-первых, последние, являющиеся моноклональными антителами, имеют высокую стоимость, а предполагаемая стоимость инклизирана ожидается существенно ниже. Во-вторых, ингибиторы PCSK9 имеют меньшую продолжительность действия, в результате чего их требуется вводить 1–2 раза в месяц. Частота применения инклизирана 2 раза в год позволит решить проблему недостаточной приверженности липидснижающей терапии.

Во всех исследованиях было отмечено значительное снижение уровня ЛПНП, сохранявшееся на протяжении 6 мес. Число нежелательных явлений, в том числе серьезных, было сопоставимо с плацебо. Единственное различие наблюдалось в отношении местных постинъекционных реакций, которые встречались чаще при введении инклизирана [43, 44].

**Заключение.** Семейная гиперхолестеринемия – опасное, но поддающееся лечению заболевание. Врачи первичного звена здравоохранения должны помнить о необходимости раннего выявления, диагностики и лечения больных с СГХ. Модификация факторов риска ИБС, достижение целевого уровня концентрации ХС ЛПНП, соблюдение оптимальной схемы длительного лечения, включающей изменение образа жизни и фармакотерапию, значительно снижают риск



возникновения преждевременной АССЗ и сердечно-сосудистых осложнений, сохраняющийся в течение всей жизни больного.

Эффективное лечение пациентов с СГХ остается актуальной проблемой для медицинского сообщества, но новые дополнения к доступным терапевтическим подходам дают основания для проведения оптимальной гиполипидемической терапии. Статины в сочетании с эзетимибом остаются препаратами первой линии в этой популяции, и их необходимо начинать немедленно после установления диагноза, в том числе в раннем детстве. Поскольку одной этой комбинации обычно недостаточно для достижения адекватного снижения уровня ХС ЛПНП, необходимо добавить дополнительные варианты лечения для достижения целевых показателей уровня ХС ЛПНП. Поскольку было показано, что ингибиторы PCSK9 эффективны у многих пациентов с СГХ и имеют хороший профиль безопасности, разумным является назначение данной терапии при ее доступности на следующем этапе. При сохранении уровней ХС ЛПНП выше целевых на фоне комбинированной терапии ингибиторами PCSK9 необходимо рассмотреть другие варианты третьей линии терапии.

К сожалению, в нашей стране из перечисленных гиполипидемических препаратов зарегистрированы лишь статины, фенофибрат и омакор, что ограничивает широкое применение новых холестерин-снижающих препаратов в реальной клинической практике, что, в конечном итоге, оказывает влияние на недостижение целевых уровней липидных показателей, а также на высокую смертность от АССЗ.

Поступила: 23.05.22; рецензирована: 06.06.22;  
принята: 09.06.22.

#### Литература

1. Мураталиев Т.М. Семейная гиперхолестеринемия: современные принципы диагностики и лечения. Часть II / Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова, Ю.Н. Неклюдова [и др.]. // Вестник КРСУ. 2017. Т. 17. № 10. С. 70–77.
2. Ежов М.В. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии / М.В. Ежов, С.С. Бажан, А.И. Ершова [и др.] // Атеросклероз. 2019. Т. 15. № 1. С. 58–98.
3. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur Heart J.* 2020 Jan 1; 41 (1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *European Heart Journal (2021)* 42, 3227–3337 DOI:10.1093/eurheartj/ehab484).
5. Feature / Familial Hypercholesterolemia: Illuminating Current Practice Patterns ACC Jan 06, 2022 *Cardiology Magazine.*
6. *Versmissen J., Oosterveer D.M., Yazdanpanah M. et al.* Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study // *BMJ.* 2008; 337:a2423.
7. *Kane J.P., Malloy M.J., Ports T.A. et al.* Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens // *JAMA.* 1990; 264:3007.
8. *Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al.* Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study // *Eur Heart J.* 2008; 29:2625.
9. *Raal F.J., Pilcher G.J., Panz V.R. et al.* Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy // *Circulation.* 2011; 124:2202.
10. *Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur. Heart J.* 2013; 34 (45): 3478-90a.
11. *Jansen A.C., van Aalst-Cohen E.S., Tanck M.W. et al.* The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients // *J. Intern. Med.* 2004; 256: 482–490.
12. *Moruisi K.G., Oosthuizen W., Opperman A.M.* Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis // *J Am Coll Nutr.* 2006; 25:41–8.
13. *Ketomaki A., Gylling H., Miettinen T.A.* Effects of plant stanol and sterol esters on serum phytosterols in a family with familial hypercholesterolemia including a homozygous subject // *J Lab Clin Med.* 2004; 143:255–62.

14. Alberico L., Catapano, Ian Graham, Guy De Backer et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058.
15. Naoumova R.P., Thompson GR. and Soutar A.K. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias // *Current Opinion in Lipidology*. 2004. Vol. 15; no. 4, pp. 413–422.
16. Neil A., Cooper J., Betteridge J. et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study // *Eur Heart J*. 2008; 29 (21): 2625–33.
17. Optie L.H., Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signaling molecules // *Eur Heart J*. 2007; 28: 1683–1693.
18. Halbert J.A., Silagy C.A., Finucane P., Withers R.T., Hamdorf P.A. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53 (7):514–522.
19. Kelley G.A., Kelley K.S., Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiopulm Rehabil*. 2006; 26 (3):131–139.
20. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V. et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies // *Arch Intern Med* 2006; 166:2437.
21. Corrao G., Bagnardi V., Zambon A., La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases // *Prev Med*. 2004; 38:613–619.
22. Wood A.M., Kaptoge S., Butterworth A.S. et al. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies // *Lancet*. 2018; 391:15131523.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. 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: 1670–1681.
24. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H., Trip M.D., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. 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.
25. Davidson M.H., Stein E.A., Dujovne C.A. et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day // *Am J Cardiol*. 1997; 79:38.
26. Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) // *Am J Cardiol*. 1998; 81:582.
27. Perez de Isla L., Alonso R., Watts G.F. et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up // *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:1278.
28. Stein E.A., Strutt K., Southworth H. et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Am J Cardiol*. 2003; 92:1287.
29. deGoma E.M., Ahmad Z.S., O'Brien E.C. et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry // *Circ Cardiovasc Genet*. 2016; 9:240.
30. van der Graaf A., Cuffie-Jackson C., Vissers M.N., Trip M.D., Gagné C., Shi G. et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1421–9.
31. Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // *The New England Journal of Medicine*. 2015. 375 (25): 2387–2397.
32. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // *N Engl J Med*. 2015; 372(25):2387–97.
33. Norata G.D. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs // *EHJ*. 2013; 34:1783–9.
34. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langslet G. et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Eur Heart J*. 2015; 36:2996.
35. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U., Banach M. et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients // *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 8, 21 February

- 2022, Pages 830–833, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>
36. Rosenson R.S., Durrington P. Familial hypercholesterolemia in adults: Treatment. Literature review current through: Mar 2022. / This topic last updated: Sep 14, 2020.
  37. Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study // *Lancet*. 2013;381:40–6.
  38. Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2010; 375: 998–1006.
  39. Stein E.A., 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.
  40. Maciej Banach, P. Barton Duell, Antonio M. Gotto et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia // *JAMA Cardiol*. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.2314
  41. Bajaj A. and Cuche M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia // *J Atheroscler Thromb*. 2022; 29: 000-000. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17065>.
  42. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L. et al. For the CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol // *N Engl J Med* 2019; 380: 1022–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917.
  43. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A. et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. // *N Engl J Med* 2017; 376: 1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758.
  44. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D. et al. For the ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol // *N Engl J Med*. 2020; 382: 1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoa191238.