

Особенности гиполипидемической терапии и предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0004

© Близнюк Светлана Александровна, Рожкова Татьяна Алексеевна, Ежов Марат Владиславович, Попова Анна Борисовна, Малахов Владимир Владимирович, Трипотень Мария Ильинична, Погорелова Ольга Александровна, Чубыкина Ульяна Валериевна, Тмоян Нарек Арамаисович, Балахонова Татьяна Валентиновна, Афанасьева Марина Ильинична, Афанасьева Ольга Ильинична, Покровский Сергей Николаевич

ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ, Москва

Для цитирования: Близнюк СА, Рожкова ТА, Ежов МВ, Попова АБ, Малахов ВВ, Трипотень МИ, Погорелова ОА, Чубыкина УВ, Тмоян НА, Балахонова ТВ, Афанасьева МИ, Афанасьева ОИ, Покровский СН. Атеросклероз и дислипидемии. Особенности гиполипидемической терапии и предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. 2019;4(37):36-45. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0004

Абстракт

Цель исследования. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – распространенное наследственное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и преждевременным возникновением ишемической болезни сердца (ИБС). Целью исследования являлась оценка частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП и развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с гетерозиготной СГХС по данным регистра РЕНЕССАНС.

Материал и методы. В исследование включен 271 человек (медиана возраста [интерквартильный интервал] 55 [44; 63] лет; 40% – мужчины, медиана наблюдения – 27 мес.) с определенной и вероятной СГХС, включенный в регистр РЕНЕССАНС: 138 (64%) человек соответствовали категории высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) и 77 (36%) лиц – очень высокого ССР. На этапе включения в регистр всем больным проведено дуплексное сканирование сонных артерий с определением максимального стеноза. При повторном визите оценивали динамику липидных показателей крови и эффективность проводимой гиполипидемической терапии, исследована частота развития ССС, включая инфаркт миокарда, инсульт, операции реваскуляризации и госпитализации по поводу ИБС.

Результаты. При повторном визите 114 (53%) больных получали гиполипидемическую терапию. Целевого уровня ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л достигли 11 (23%) пациентов высокого риска, ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л – 4 (6%) больных очень высокого риска, из них 1 пациент достиг концентрации ХС ЛНП < 1,5 ммоль/л. С низкой приверженностью гиполипидемической терапии были связаны более молодой возраст, отсутствие ИБС, артериальной гипертензии, ксантом и отягощенной наследственности. Повторное обследование прошли 215 (80%) больных, с 31 (11%) человеком осуществлен телефонный контакт, 25 (9%) лиц были потеряны для наблюдения. ССС зарегистрированы у 12 (4,9%) больных. Регрессионный анализ Кокса показал, что наличие ИБС, максимальный стеноз сонной артерии 30% и более ассоциировались с увеличением относительного риска (ОР) развития ССС в 9 раз (ОР 9,01; 95% доверительный интервал – ДИ – 2,44–33,29; $p = 0,0001$ и ОР 9,37; 95% ДИ 3,01–29,17; $p = 0,008$ соответственно), а уровень липопротеида(а) 50 мг/дл и более был связан с увеличением риска ССС в 4 раза (ОР 4,02; 95% ДИ 1,96–13,39; $p = 0,013$).

Заключение. В рамках регистра РЕНЕССАНС у больных с гетерозиготной СГХС отмечена плохая приверженность гиполипидемической терапии и крайне низкая частота достижения целевого уровня ХС ЛНП. Наличие ИБС, максимальный стеноз сонной артерии 30% и более и уровень липопротеида(а) 50 мг/дл и более проявили независимую связь с риском развития ССС.

Ключевые слова: регистр, семейная гиперхолестеринемия, статины, холестерин липопротеидов низкой плотности, максимальный стеноз сонной артерии, липопротеид(а), сердечно-сосудистые события.

Lipid-lowering Therapy and Predictors of cardiovascular Outcomes in Patients with heterozygous Familial Hypercholesterolemia

Bliznyuk Svetlana Aleksandrovna, Rozhkova Tatyana Alekseevna, Ezhov Marat Vladislavovich, Popova Anna Borisovna, Malakhov Vladimir Vladimirovich, Tripoten Maria Ilyinichna, Pogorelova Olga Aleksandrovna, Chubykina Ulyana Valerievna, Tmoyan Narek Aramaisovich, Balakhonova Tatyana Valentinovna, Afanasyeva Marina Ilyinichna, Afanasyeva Olga Ilyinichna, Pokrovsky Sergey Nikolaevich
FSBI National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract

Introduction and purpose. Familial hypercholesterolemia (FH) – is a common genetic disorder characterized by increased low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and premature ischemic heart disease (IHD). The purpose of the study was to evaluate the achievement of LDL-C treatment target and the frequency of cardiovascular events in patients with heterozygous FH according to RENAISSANCE registry.

Material and methods. The study included 271 people (median age [interquartile range] was 55 [44; 63] years; 40% were men, median follow-up 27 months) with definite and probable FH from RENAISSANCE registry: 138 (64%) subjects had a high risk of developing cardiovascular disease and 77 (36%) individuals had a very high risk. Duplex scans with evaluation of maximum stenosis was initially performed in all patients. At follow-up blood lipids profile was measured, therapeutic effectiveness of hypolipidemic agents was evaluated, frequency of cardiovascular events including myocardial infarction, stroke, revascularization procedures and IHD hospitalizations were investigated.

Results. At follow-up 114 (53%) patients were on hypolipidemic therapy. LDL-C treatment targets < 2.6 mmol/l was reached by 11 (23%) patients of high risk, 4 (6%) patients of very high risk had LDL-C < 1.8 mmol/l of those one had LDL-C < 1.5 mmol/l. Younger age, absence of IHD, arterial hypertension, xanthomas and family history of premature IHD were associated with low compliance with hypolipidemic therapy. Follow-up was obtained for 215 (80%) patients, 31 (11%) people were contacted by phone, 25 (9%) persons were lost to follow up. 12 (4.9%) patients experienced cardiovascular events. Cox regression analysis showed that patients with IHD and with maximum carotid stenosis more than 30% had relative risk (RR) for cardiovascular events nine times higher (RR 9.01; 95% confidence interval (CI) 2.44–33.29; $p = 0.0001$; RR 9.37; 95% CI 3.01–29.17; $p = 0.008$, respectively). Patients with lipoprotein(a) [Lp(a)] ≥ 50 mg/dl had RR 4.02 (95% CI 1.96–13.39; $p = 0.013$).

Conclusion. The RENAISSANCE registry showed that patients with heterozygous FH had poor adherence to hypolipidemic therapy and very rare achievement of LDL-C. IHD, maximum stenosis of carotid artery $\geq 30\%$ and Lp(a) level ≥ 50 mg/dl were independently associated with increasing relative risk of cardiovascular events.

Keywords: hypercholesterolemia, registry, familial hypercholesterolemia, statins, low-density lipoprotein cholesterol, maximum stenosis of carotid artery, lipoprotein(a), cardiovascular events.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это наследственное генетическое аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется значительным повышением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и преждевременным развитием атеросклероза. Результаты исследований с применением генетического анализа свидетельствуют о более высокой, чем ранее считалось,

распространенности гетерозиготной СГХС (геСГХС) [1, 2]. По данным метаанализа, включившего 2,5 млн лиц, у которых были применены клинические или генетические методы диагностики, распространенность геСГХС составила также 0,4% (1:250) [3]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, население Российской Федерации на 1 января 2019 г. составляет 146 793 744 человека, что предполагает наличие примерно 587 тыс. больных с геСГХС. Широкая

распространенность СГХС требует активных мероприятий по выявлению и адекватному лечению таких больных. В многочисленных исследованиях показано, что коррекция гиперлипидемии снижает частоту основных сердечно-сосудистых событий (ССС) и улучшает прогноз больных с СГХС. Однако результаты клинических исследований свидетельствуют о неоптимальном лечении и низкой приверженности больных с СГХС к гиполипидемической терапии. На момент начала программы по выявлению больных с СГХС в Нидерландах из 2 тыс. лиц с верифицированным диагнозом СГХС только 39% получали гиполипидемическую терапию, однако через год уже 93% участников находились на лечении [4]. Нами выполнена работа по изучению проводимого лечения и его эффективности, а также оценка риска ССС в течение 2 лет наблюдения у больных с геСГХС.

Материал и методы

Исследование проведено на основании данных регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии), который был преобразован из Российского регистра СГХС, созданного в декабре 2013 г. [5]. Регистр РЕНЕССАНС является открытым, национальным, наблюдательным исследованием и включает больных с гетерозиготной и гомозиготной СГХС, а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной геСГХС, диагностированной с использованием критериев Голландских липидных клиник и критериев Саймона Брума. В настоящей работе представлены результаты проспективного наблюдения больных, включенных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ кардиологии).

Всех пациентов посредством телефонного контакта ежегодно приглашали на контрольный визит в НМИЦ кардиологии, при невозможности визита проводили телефонное интервью для оценки принимаемой гиполипидемической терапии и развития ССС. Взятие образца венозной крови для проведения биохимического анализа производили из локтевой вены утром натощак, после 12 ч голодания. Биохимический анализ крови, включающий определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), был выполнен в лаборатории клинической биохимии и липидного обмена НМИЦ кардиологии. Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле

Фридвальда: $\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$. Концентрацию липопротеида(а) – Лп(а) – в сыворотке определяли в лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии НМИЦ кардиологии методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека. Непереносимость статинов была определена как непереносимость не менее двух статинов, проявляющаяся развитием непереносимых побочных эффектов или значимым отклонением лабораторных показателей, а также их прекращением или уменьшением при отмене или снижении дозы статина. К высокоинтенсивному режиму был отнесен прием аторвастатина 40–80 мг или розувастатина 20–40 мг. Режиму средней интенсивности соответствовали: аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–10 мг, симвастатин 20–40 мг, правастатин 40–80 мг, ловастатин 40 мг, флувастатин 80 мг, питавастатин 2–4 мг. Низкоинтенсивной терапией считали прием симвастатина 10 мг, правастатина 10–20 мг, ловастатина 20 мг, флувастатина 20 мг, питавастатина 1 мг [6]. Максимальной комбинированной терапией соответствовал прием статинов в высокоинтенсивном режиме в сочетании с эзетимибом и/или ингибитором пропротеин-конвертазы субтилизин-кексинного типа 9 (PCSK9). Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) подтверждалось выявленным при коронарной ангиографии атеросклеротическим поражением коронарных артерий со стенозированием более 50%, операциями стентирования или шунтирования коронарных артерий или миокардиальной ишемией по данным нагрузочного теста.

Исследование сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового аппарата iU22 (Phillips, Нидерланды) линейным датчиком. Исследование проводили в В-режиме сканирования с применением доплеровского картирования. Атеросклеротическую бляшку (АСБ) определяли как локальное утолщение внутренней стенки артерии, выступающее в просвет сосуда более чем на 50% в сравнении с прилегающими участками артерии или утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм. Наличие АСБ оценивали в 10 участках каротидного бассейна: в средней и дистальной трети и бифуркации обеих общих, во внутренних и наружных сонных артериях [7]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда и определяли непосредственно в месте локализации АСБ согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). При наличии АСБ определяли процент стенозирования артерии, в соответствии с методом ECST в последующий анализ был включен максимальный процент стеноза внутренней или общей сонной артерии [8].

• ССС включали в себя фатальные и нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, операции реваскуляризации и госпитализации в связи с обострением ИБС.

• Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием компьютерной программы MedCalc 5.00.020 (MedCalc Software, Бельгия). Качественные переменные описаны абсолютными числами и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных параметров с построением четырехпольных таблиц, в зависимости от ожидаемых значений, применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса и точный критерий Фишера. Количественные переменные были представлены средним арифметическим значением с использованием стандартного отклонения. Распределение значений изучаемого признака к нормально распределенной совокупности проверяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость различий количественных переменных в независимых выборках оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения двух зависимых выборок применяли T-критерий Уилкоксона. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05. Анализ

выживаемости и влияющих на нее факторов риска был проведен по методу Каплана – Майера и с использованием регрессионного анализа Кокса.

Результаты

В период с 2014 по 2017 г. на базе отдела проблем атеросклероза НМИЦ кардиологии был обследован и включен в регистр РЕНЕССАНС 271 больной с определенной и вероятной СГХС. На повторный визит через 2 года наблюдения пришли 215 (79%) больных. По различным причинам 31 (11%) больной не явился на контрольный визит, но ответил на телефонный звонок, 25 (9%) пациентов были потеряны для наблюдения. Медиана наблюдения составила 27 мес. Был проведен сравнительный анализ характеристик пациентов с повторным и без повторного визита (табл. 1). Больные, пришедшие на повторный визит, чаще принимали статины и имели более низкий уровень ХС ЛНП. В остальном сравниваемые группы существенно не различались.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с и без повторного визита

Параметр	С повторным визитом, n = 215	Без повторного визита, n = 56	p
Мужчины	85 (40%)	17 (30%)	0,2
Возраст включения в регистр, годы	54 [45; 62]	55 [48; 62]	0,6
ИБС	60 (28%)	11 (20%)	0,2
Возраст возникновения ИБС, годы	46,5 ± 11	43,2 ± 11	0,3
Инфаркт миокарда	26 (12%)	2 (4%)	0,08
Коронарное стентирование	35 (16%)	3 (5%)	0,05
Коронарное шунтирование	10 (5%)	1 (2%)	0,1
ХСН	13 (6%)	–	–
Атеросклероз сонных артерий	195 (91%)	47 (84%)	0,1
Операция реваскуляризации артерий нижних конечностей	4 (2%)	1 (2%)	1
Ишемический инсульт	3 (1%)	–	–
Транзиторная ишемическая атака	3 (1%)	1 (2%)	1
Сахарный диабет 2-го типа	13 (6%)	2 (4%)	0,7
Курение в настоящем/прошлом	23 (11%) / 55 (26%)	6 (11%) / 16 (29%)	1 / 0,7
Артериальная гипертензия	123 (57%)	31 (55%)	0,9
Ожирение	43 (20%)	7 (12,5%)	0,2
Прием статинов	99 (46%)	15 (27%)	0,01
ОХС, ммоль/л	8,1 [7,5–9,1]	8,4 [7,8–9,7]	0,03
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,0–2,0]	1,6 [1,2–2,0]	0,6
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1–1,6]	1,4 [1,2–1,6]	0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	5,9 [5,0–6,8]	6,1 [5,5–7,4]	0,03

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение, медиана [интерквартильный интервал] и n (%).

До включения в регистр статины получали 99 (46%) больных (рис. 1). При повторном визите число пациентов, принимающих статины, увеличилось до 114 (53%) человек. При этом статины в высокоинтенсивном режиме получали 59 (51,5%) пациентов, умеренно интенсивного режима придерживались 52 (45,5%) больных, статины в низкоинтенсивном режиме принимали 3 (3%) человека. Комбинированную терапию получал 41 (36%) пациент, максимальную комбинированную – 27 (24%) больных, в числе которых 3 больных принимали ингибиторы PCSK9.

На рис. 2 представлены показатели липидного спектра в момент включения и при по-

вторном визите у пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию. Различия между исходным (5,7 [3,8–6,9] ммоль/л (медиана [интерквартильный интервал])) и наблюдаемым через 2 года (3,3 [2,6–4,2]) содержанием ХС ЛНП были статистически значимы, $p < 0,001$. Уровень ХС ЛНП снизился на 37,5%, концентрация ОХС и ТГ – на 27,3 и 12,5% соответственно. Целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л, соответствующего категории высокого риска, достигли 11 (23%) из 47 пациентов, уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л имели 4 (6%) из 67 больных очень высокого риска, из них 1 пациент достиг концентрации ХС ЛНП $< 1,5$ ммоль/л. Результаты проспективного

Рис. 1. Структура пациентов в зависимости от приема гиполипидемической терапии исходно и при повторном визите

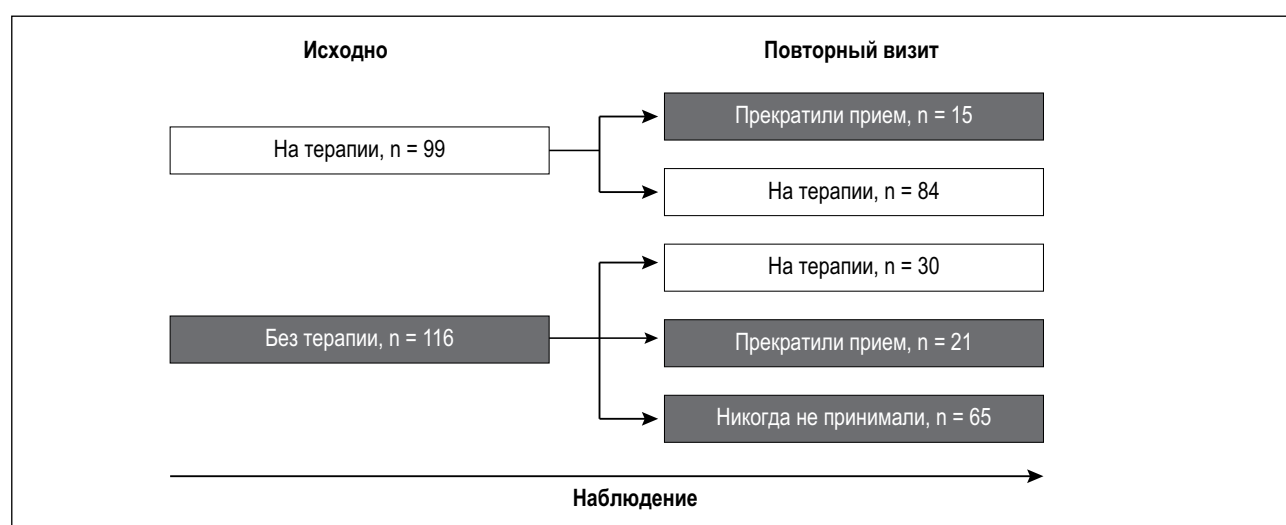
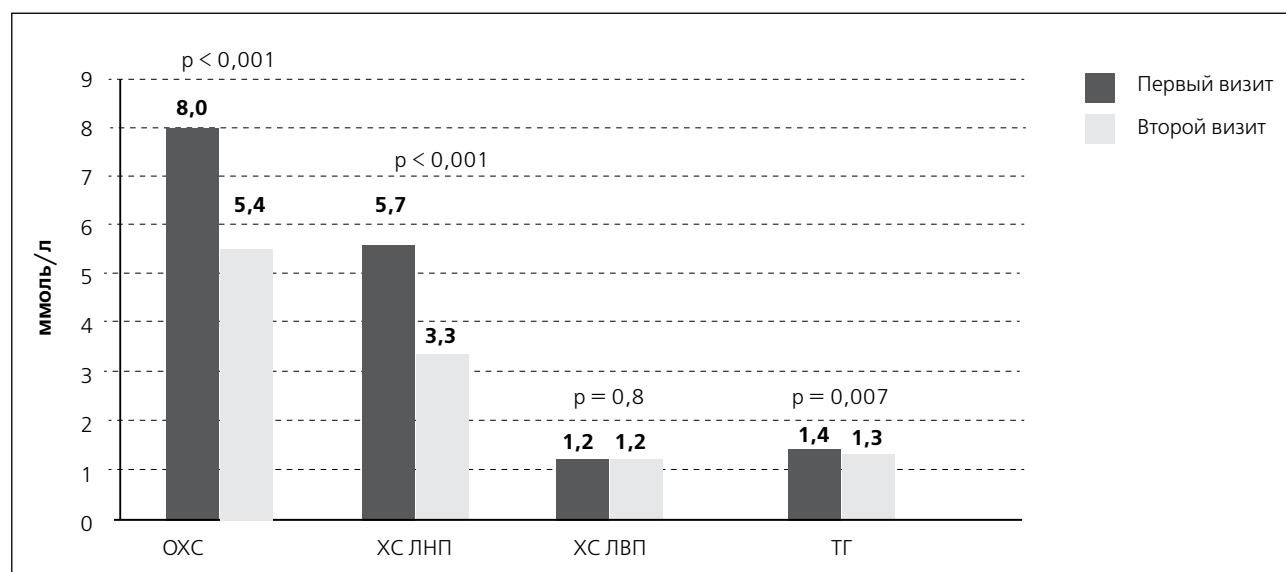


Рис. 2. Показатели липидного спектра исходно и при повторном визите у пациентов, получавших гиполипидемическую терапию (n = 114). Данные представлены в виде медианы



Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

наблюдения демонстрируют хорошую переносимость и безопасность гиполипидемической терапии. У 2 больных на фоне приема высоких доз розувастатина было отмечено клинически значимое повышение уровня АЛТ более 3 верхних границ нормы. В обоих случаях активность аминотрансфераз нормализовалась после снижения дозы статинов. У 1 (0,9%) больного на фоне приема статинов отмечено развитие мышечной слабости, не сопровождающееся повышением КФК. В период наблюдения не отмечено возникновения новых случаев сахарного диабета.

При повторном визите 101 (47%) человек не принимал статины. Среди причин превалировало нежелание принимать лекарство ($n = 67$; 66%), реже статины были отменены ($n = 18$; 18%), у 7 (7%) больных имелись противопоказания к приему статинов, у 7 (7%) лиц выявлена непереносимость и только 2 (2%) больных перестали принимать статины из-за появления побочных эффектов. Из 101 больного, не принимавшего статины, 65 лиц их никогда не принимали и 36 человек прекратили прием. Причинами прекращения явились: нежелание принимать препарат ($n = 23$; 64%), непереносимость статинов ($n = 7$; 19%), побочные эффекты в виде мышечной слабости, дисфории ($n = 2$; 6%), отмена врачом ($n = 1$; 2,5%), у 2 (6%) пациентов выявлены злокачественные новообразования, у 1 (2,5%) больного – ревматоидный артрит. Вместе с тем 5 пациентов, никогда не получавших статины, имели абсолютные противопоказания: планирование беременности, беременность и грудное вскармливание. Для изучения факторов, связанных с низкой приверженностью гиполипидемической терапии, был проведен сравнительный анализ характеристик больных, принимающих ($n = 114$) и отказавшихся ($n = 67$) от приема статинов (табл. 2). Среди больных, принимающих гиполипидемическую терапию, 67 (59%) пациентов соответствовали очень высокому риску, тогда как в группе пациентов, отказавшихся от приема статинов, лишь – 6 (9%) больных. Пациенты, принимающие статины, достоверно чаще имели диагностированную ИБС, ранее перенесенный инфаркт миокарда и операции реваскуляризации коронарных артерий, а также отягощенную наследственность по раннему развитию ИБС (25 и 9% соответственно, $p = 0,01$) и артериальную гипертензию (72% против 47%, $p < 0,001$). При проведении дуплексного сканирования у больных из группы принимающих статины достоверно чаще выявлен атеросклероз сонных артерий (у 97% против 69%, $p < 0,001$). С целью оценки влияния различных показателей на приверженность был проведен логистический регрессионный анализ, в качестве независимых переменных рассматривали возраст, наличие ИБС, инфаркт миокарда и операции реваскуляризации коронарных артерий в анамнезе, наличие атеросклероза сонных артерий, ксантомы, артериальную гипертензию

и отягощенную наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При логистическом регрессионном анализе независимыми предикторами низкой приверженности гиполипидемической терапии были более молодой возраст [отношение шансов (ОШ) 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,92–0,99; $p = 0,02$], отсутствие ИБС [ОШ 0,04; 95 ДИ 0,003–0,48; $p = 0,01$], артериальной гипертензии [ОШ 0,44; 95 ДИ 0,19–0,98; $p = 0,04$], ксантом [ОШ 0,26; 95 ДИ 0,07–0,97; $p = 0,046$] и отягощенной наследственности [ОШ 0,29; 95 ДИ 0,096–0,8; $p = 0,03$].

Повторное обследование прошли 215 больных, 31 человек был интервьюирован по телефону, 25 лиц были потеряны для наблюдения. ССС зарегистрированы у 12 (4,9%) из 247 пациентов: инфаркт миокарда перенесли 2 больных, операции реваскуляризации выполнены 5 больным: 2 операции ангиопластики со стентированием коронарных артерий, 1 операция коронарного шунтирования, 1 каротидная эндартерэктомия и 1 операция реваскуляризации артерий нижних конечностей. Регрессионный анализ Кокса показал, что наличие ИБС, максимальный стеноз сонной артерии 30% и более ассоциировались с увеличением относительного риска ССС (относительный риск – ОР – 9,01; 95% ДИ 2,44–33,29; $p = 0,0001$ и ОР 9,37; 95% ДИ 3,01–29,17; $p = 0,008$) (рис. 3, А, Б). Уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл ассоциировался с увеличением риска развития ССС в 4 раза (ОР 4,02; 95% ДИ 1,96–13,39; $p = 0,013$) (рис. 3В).

Обсуждение

Выраженность гиперхолестеринемии является независимым фактором риска ССЗ как у пациентов с СГХС, так и в общей популяции [9]. Многочисленные исследования демонстрируют, что профилактическое назначение гиполипидемических препаратов в молодом возрасте способствует снижению риска возникновения атеросклеротических ССЗ [10–12]. Результаты регистра Саймона Брума показали, что при отсутствии лечения больные с СГХС имеют 100-кратное увеличение риска смерти от коронарных осложнений в возрасте 20–39 лет и 4-кратное в возрасте 40–59 лет [13]. Прием статинов значимо снижает риск развития ССС как в общей популяции, так и у больных с СГХС [14]. Но даже при терапии статинами у пациентов с СГХС сохраняется 2-кратное увеличение риска ИБС в сравнении с их здоровыми родственниками [15]. Снижение концентрации ХС ЛНП является основной целью при лечении больных с СГХС. В нашем исследовании только 11 (23%) больных, соответствующих категории высокого риска, достигли целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л и 4 (6%) пациента очень высокого риска добились снижения ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, 1 пациент достиг концентрации ХС ЛНП $< 1,5$ ммоль/л. Таким образом, только у 15 (13%) из 114 больных, принимающих

Таблица 2. Характеристики больных в зависимости от приема статинов (n = 181)

Показатель	Статины n = 114	Без статинов n = 67	p
Возраст, лет	57 [48; 65]	52 [42; 57]	0,0002
Мужчины	49 (43%)	25 (37%)	0,4
ИБС	59 (52%)	3 (5%)	< 0,001
– инфаркт миокарда	24 (21%)	1 (1%)	< 0,001
– реваскуляризация коронарных артерий	42 (37%)	1 (1%)	< 0,001
Атеросклероз сонных артерий	111 (97%)	46 (69%)	< 0,001
СГХС по Голландским критериям			
– определенный	36 (31%)	12 (18%)	0,04
– вероятный	44 (39%)	13 (19%)	0,008
– возможный	33 (29%)	34 (51%)	0,004
– маловероятный	1 (1%)	8 (12%)	< 0,001
СГХС по критериям Саймона Брума			
– определенный	40 (35%)	7 (10%)	< 0,001
– вероятный	64 (56%)	58 (87%)	< 0,001
– маловероятный	10 (9%)	2 (3%)	0,1
Ксантомы	35 (31%)	4 (6%)	< 0,001
Генетическая мутация	17 (15%)	3 (4%)	0,03
Артериальная гипертензия	82 (72%)	27 (47%)	< 0,001
Сахарный диабет	9 (8%)	2 (3%)	0,2
Отягощенная наследственность	28 (25%)	6 (9%)	0,01
Ожирение	27 (24%)	15 (22%)	0,8
Курение	14 (12%)	6 (9%)	0,5
Очень высокий риск	67 (59%)	6 (9%)	< 0,001
Высокий риск	47 (41%)	61 (91%)	< 0,001

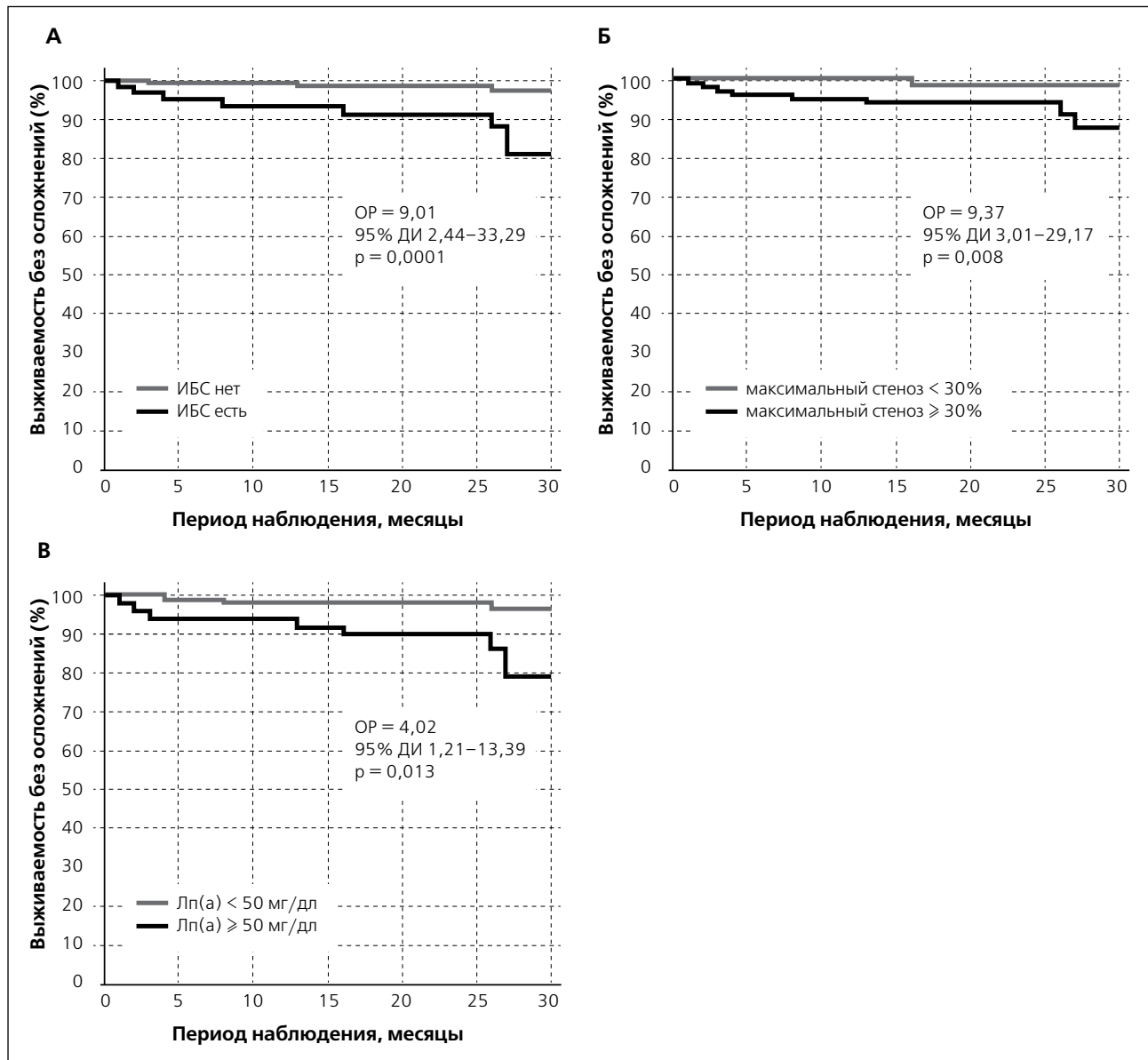
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

гиполипидемическую терапию, были достигнуты целевые значения ХС ЛНП.

Результаты нашего исследования показали, что причиной недостижения целевых уровней липидов отчасти является использование недостаточных доз статинов. Лишь около половины больных, принимающих статины, придерживалась высокоинтенсивного режима (n = 59; 52%), статины в режиме умеренной интенсивности принимали 52 (46%) больных, комбинированную терапию – 36% пациентов, включая 24% больных, получавших максимальную комбинированную гиполипидемическую терапию, в том числе 3 человека – ингибиторы PCSK9. Среди возможных причин низкой частоты достижения целевых уровней ХС ЛНП следует отметить тот факт, что лишь 27 (24%) пациентов получали максимальную комбинированную гиполипидемическую терапию. В то же время имеет место и недостаточная эффективность терапии высокими дозами статинов у больных с геСГХС, диктующая необходимость присоединения ингибиторов PCSK9. По данным проспективного наблюдения пациентов регистра SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study), максимальную

гиполипидемическую терапию принимали 71,8% больных с СГХС и целевого уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) достигли только 11,2% пациентов [16]. По данным регистра CASCADE-FH (Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia), высокоинтенсивного режима гиполипидемической терапии придерживались 42% больных, терапию низкой и умеренной интенсивности принимали 33% пациентов, 25% лиц не принимали гиполипидемическую терапию. Среди 1084 пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию, 25% достигли снижения уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и у 41% наблюдали снижение уровня ХС ЛНП на 50% меньше исходных значений. С достижением уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) были связаны более старший возраст, высокоинтенсивная терапия статинами и применение более одного гиполипидемического препарата [17]. В исследовании SAFEHART предикторами достижения целевого уровня ХС ЛНП являлось наличие сахарного диабета, мутаций, связанных с образованием функционально дефектных рецепторов ЛНП, и назначение эзетимиба [16]. Недавно были опубликованы результаты

Рис. 3. Кривые Каплана – Майера для сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия ИБС (А), степени стенозирования сонных артерий (Б) и уровня Лп(а) (В)



Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

проспективного наблюдения пациентов из регистра, включившего 1755 больных с геСГХС Чехии и Словакии. Гиполипидемическую терапию принимали 1578 (98%) больных, максимальную комбинированную терапию получали 199 (12,6%) больных и ингибиторы PCSK9 – 55 (3,5%) участников. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 267 (15,4%) пациентов: 184 (19,5%) больных высокого ССР достигли ХС ЛНП ≤ 2,5 ммоль/л и 83 (10,4%) пациента очень высокого ССР – ХС ЛНП ≤ 1,8 ммоль/л. Среди больных, которым были назначены ингибиторы PCSK9, 61,8% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛНП [18].

Риск развития ССС у больных с СГХС различен и у части больных может быть сравним с общей

популяцией [14, 19]. В исследовании SAFEHEART в результате 5-летнего проспективного наблюдения независимыми предикторами ССС были возраст, мужской пол, наличие атеросклеротического ССЗ, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, активное курение, повышение концентрации ХС ЛНП и Лп(а) ≥ 50 мг/дл. На риск развития ССС не оказывало влияние наличие сахарного диабета 2-го типа, тип мутации, режим и длительность гиполипидемической терапии [20]. В нашем исследовании пол, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и курение не ассоциировались с развитием неблагоприятных событий, что, по-видимому, обусловлено малым сроком наблюдения и малым количеством ССС.

В период проспективного наблюдения случаев возникновения ишемического инсульта не зарегистрировано. Полученные результаты согласуются с регистровым исследованием, проведенным в Великобритании, включавшем 2871 пациента с определенной и вероятной геСГХС, в котором не было выявлено повышенного риска возникновения фатального инсульта [21].

Заключение

Проспективное исследование больных с геСГХС, включенных в Российский регистр, свидетельствует о недостаточной приверженности гиполипидемической терапии, обусловленной, главным образом, боязнью побочного действия статинов, а также отсутствием симптомов. В ходе нашего исследования впервые для Российской Федерации были получены данные о прогнозе жизни и частоте развития ССС у больных с геСГХС. Наличие ИБС, максимального стеноза сонных артерий 30% и более, уровня Лп(а) ≥ 50 мг/дл ассоциировалось с увеличением относительного риска развития ССС. Для формирования окончательных выводов о влиянии факторов риска на риск возникновения ССС при геСГХС полученных данных недостаточно и необходимо проводить дополнительные исследования с более длительным наблюдением и большим числом больных.

Ограничения исследования

Отсутствие почтового адреса и дополнительного номера телефона не позволило связаться с частью больных на этапе проспективного наблюдения.

Вывод

Таким образом, на пути снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СГХС остаются препятствия в виде плохой приверженности гиполипидемической терапии, а при ее применении – недостижения целевого уровня ХС ЛНП. Данные проспективного наблюдения подтверждают необходимость раннего выявления ИБС, целесообразность использования дуплексного сканирования сонных артерий и измерения уровня Лп(а) для оценки прогноза больных геСГХС.

Исследование выполнено при поддержке компании «Амджен» и «Санофи». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Benn M., Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.* 2016;37:1384–94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw028>.
2. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, O'Dushlaine C, Leader JB, Lester Kirchner H, Lindbuchler DM, Barr ML, Giovanni MA, Ritchie MD, Overton JD, Reid JG, Metpally RP, Wardeh AH, Borecki IB, Yancopoulos GD, Baras A, Shuldiner AR, Gottesman O, Ledbetter DH, Carey DJ, Dewey FE, Murray MF. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016;354:aaf7000. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7000>.
3. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016461. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016461>.
4. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357:165–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03587-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03587-X).
5. Safarova MS, Sergienko IV, Ezbov MV, Semenova AE, Kachkovskiy MA, Shaposhnik II, Gurevich VS, Voevoda MI, Nikitin VP, Kubarchuk VV, Karpov YuA. Russian research program for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia: Rationale and Design of the Russian FH Registry (RuFH). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;3:7–15. Russian (Сафарова МС, Сергиенко ИВ, Езов МВ, Семенова АЕ, Качковский МА, Шапошник ИИ, Гуревич ВС, Воевода МИ, Никитин ЮП, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РосГХС). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;3:7–15).
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC. Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC. Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25):1–45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.

7. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–6. <https://doi.org/10.1159/000343145>.
8. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337(8752):1235–43. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92916-P](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92916-P).
9. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>.
10. Braamskamp MJ, Kastelein JJ, Kusters DM, Hutten BA, Wiegman A. Statin initiation during childhood in patients with familial hypercholesterolemia: consequences for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:455–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.021>.
11. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Nigel Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J.* 2008;21:2625–33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn422>.
12. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2423. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2423>.
13. Betteridge DJ, K. Broome K, Durrington PN, Hawkins MM, Humphries SE, Mann JI, Miller JP, Neil HAW, Thompson GR, Thorogood M. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group – mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis.* 1999;14:105–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn422>.
14. Mundal L, Veierod MB, Halvorsen T, Holven KB, Ose L, Iversen PO, Tell GS, Leren TP, Retterstul K. Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994–2009, a registry study. *Eur J Prevent Cardiol.* 2016;23:1962–9. <https://doi.org/10.1177/2047487316666371>.
15. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJ, Hutten BA. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:252–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.054>.
16. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muciz O, Rubio-Marin P, Diaz-Diaz JL, Fuentes F, de Andrés R, Zambyn D, Galiana J, Piedecausa M, Aguado R, Mosquera D, Vidal JI, Ruiz E, Manjyn L, Mauri M, Padry T, Miramontes-González JP, Mata P. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2004–10. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307514>.
17. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman CB, Pokharel Y, Baum SJ, Hemphill LC, Hudgins LC, Ahmed CD, Gidding SS, Duffy D, Neal W, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Ballantyne CM, Linton MF, Duell PB, Shapero MD, Moriarty PM, Knowles JW. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9:240–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001381>.
18. Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, Blaba V, Satny M, Kyselak O, Vaclova M, Urbanek R, Maskova J, Soska V, Freiburger T. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis.* 2018;277:355–61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.008>.
19. Santos RD, Gidding S, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Haradasbiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Alrasidi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel: Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:850–61. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30041-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30041-9).
20. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muciz O, Dhaz-Dhaz JL, Saltijeral A, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Zambyn D, Piedecausa M, Cepeda JM, Mauri M, Galiana J, Brea Á, Sanchez Mucoz-Torrero JF, Padry T, Argueso R, Miramontes-González JP, Badimyn L, Santos RD, Watts GF, Mata P. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017;135:2133–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541>.
21. Huxley RR, Hawkins MH, Humphries SE, Karpe F, Neil HA; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke.* 2003;34:22–5. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000047123.14312.3E>.