

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.006>

Возможность выявления семейной гиперхолестеринемии при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома)

М.В. ЕЖОВ¹, С.А. БЛИЗНЮК¹, О.В. САГАЙДАК¹, В.А. ВЫГОДИН², У.В. ЧУБЫКИНА¹, Т.Е. КОЛМАКОВА¹, Е.В. ОШЕПКОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Введение и цель. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенное наследственное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и преждевременным возникновением ишемической болезни сердца. Целью исследования была оценка частоты СГХС у пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС), поступивших в 2015 году в клиники, участвующие в федеральном регистре ОКС.

Материал и методы. В анализ включены данные 924 лиц, из них 554 (60%) мужчины, средний возраст 65 ± 12 лет, госпитализированных по поводу ОКС в 2015 году. При поступлении был выполнен сбор анамнеза для уточнения профиля риска и анализ крови с определением липидного профиля.

Результаты. Среди 924 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС, частота возможной СГХС с уровнем общего ХС (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 5,0$ ммоль/л составила 10% ($n=95$), из них 35% ($n=33$) — лица моложе 60 лет; артериальная гипертензия диагностирована в 85% случаев, сахарный диабет 2-го типа — у 15% участников, курение в настоящее время — 20%. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имели 65% ($n=62$) человек, из них 24% ($n=23$) лиц ранее перенесли инфаркт миокарда. Средний уровень ОХС составил $7,7 \pm 1,0$ ммоль/л, ХС ЛНП — $5,8 \pm 0,8$ ммоль/л, триглицеридов — $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л. При поступлении только 4% ($n=4$) принимали статины. При пересчете исходного уровня ХС ЛНП среди больных, получавших статины в общей группе, доля больных с потенциальной СГХС возросла до 15% ($n=140$).

Заключение. Частота возможной СГХС среди больных, госпитализированных по поводу ОКС в 2015 году, достигла 10%, из них 2/3 уже имели атеросклеротические ССЗ. Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о более высокой частоте СГХС среди пациентов, перенесших ОКС.

Ключевые слова: регистр, острый коронарный синдром, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, статины, холестерин липопротеидов низкой плотности.

Prevalence of familial hypercholesterolemia in russian acute coronary syndrome registry

M.V. EZHOV¹, S.A. BLIZNYUK¹, N.V. LAZAREVA¹, O.V. SAGAYDAK¹, V.A. VYGODIN², U.V. CHUBYKINA¹, T.E. KOLMAKOVA¹, E.V. OSHCHERKOVA¹

¹Federal State budget organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str., 15a, Moscow, 121552.

²The National Medical Research Center of Preventive of the Ministry of the Russian Federation, Petroverigsky lane 10 page 3, Moscow, 101990.

Summary

Aims. Familial Hypercholesterolemia (FH) is a hereditary common disorder that is characterized by elevated level of low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C) and premature coronary heart disease (CHD). The aim of the study was to estimate the frequency of FH among patients with acute coronary syndrome (ACS), admitted in 2015 to clinics participating in the federal ACS registry.

Materials and methods. The database included 924 persons (554 (60%) men, mean age 65 ± 12 years), hospitalized with ACS in 2015. At the time of hospitalization for ACS were available medical history and lipid profile.

Results. Among 924 patients hospitalized for ACS, the frequency of possible FH (total cholesterol level $\geq 7,5$ mmol/l and/or LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l) was 10% ($n=95$), of which 35% ($n=33$) — persons younger than 60 years; hypertension is diagnosed in 85% of cases, diabetes mellitus — in 15% of participants, smoking — 20%. Atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) had 65% ($n=62$) people, of whom 24% ($n=23$) had previously suffered myocardial infarction. The mean level of total cholesterol was $7,7 \pm 1,0$ mmol/l, LDL-C was $5,8 \pm 0,8$ mmol/l, triglycerides was $1,7 \pm 0,9$ mmol/l, high-density lipoprotein cholesterol was $1,1 \pm 0,2$ mmol/l. At the time of hospitalization only 4% ($n=4$) used statins. When recalculating the baseline level of LDL cholesterol in patients who used statins in the general group, the part of patients with potential FH increased to 15% ($n=140$).

Conclusion. The frequency of possible FH among patients hospitalized for ACS in 2015 reached 10%, of which 2/3 already had atherosclerotic CVD. Therefore, the data may show a higher prevalence of FH in patients presenting with ACS.

Key words: registry, acute coronary syndrome, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, statins, low density lipoprotein cholesterol.

Сведения об авторах:

Ежов Марат Владиславович — д. м. н., проф., г. н. с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1518-6552.

Близнюк Светлана Александровна — аспирант отдела проблем атеросклероза; тел. 8 (906) 794-72-74; эл. почта: sabliznyuk@mail.ru (автор, ответственный за переписку), ORCID: 0000-0002-2619-1592.

Сагайдак Олеся Владимировна — к. м. н., м. н. с. отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: orcid.org/0000-0002-2534-8463.

Выгодин Владимир Анатольевич — с. н. с. лаборатории биостатистики.

Чубыкина Ульяна Валериевна — аспирант отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-2760-2792.

Колмакова Татьяна Евгениевна — к. м. н., врач отд. проблем атеросклероза.

Ошепкова Елена Владимировна — д. м. н., проф., г. н. с. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний; orcid: 0000-0003-4534-9890.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее распространенным наследственным заболеванием, которое характеризуется повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и преждевременным возникновением ишемической болезни сердца (ИБС). Традиционно встречаемость гетерозиготной СГХС в общей популяции составляет 1 на 500 человек [1]. Развитие методов секвенирования и открытие новых генетических вариантов, обуславливающих развитие заболевания, могут способствовать увеличению показателей распространенности СГХС. По данным проведенного метаанализа, при сравнении результатов 19 исследований с использованием клинических и генетических методов диагностики распространенности гетерозиготной СГХС составила 1 на 250 человек [2].

С целью изучения распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 12 регионах России проводится исследование «ЭСССЕ-РФ» (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). В рамках исследования «ЭСССЕ-РФ» при обследовании жителей Тюменской и Кемеровской областей распространенность определенной СГХС, согласно модифицированному голландскому критерию, составила 1:407 человек, а вероятной СГХС — 1:148 [3].

Высокая распространенность СГХС и обусловленное ею существенное увеличение риска атеросклеротических ССЗ представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. Недооценка и позднее выявление СГХС приводит к тому, что для многих пациентов первым проявлением заболевания становится острый коронарный синдром (ОКС). По данным многоцентрового исследования SPUM-ACS (Swiss Special Program University Medicine-Acute Coronary Syndrome), проведенного в Швейцарии в 2015 году среди 4778 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, у 1,6% выставлен вероятный или определенный диагноз СГХС согласно модифицированным критериям голландских клиник [4]. Частота СГХС была выше среди женщин моложе 60 и мужчин моложе 55 лет и достигла 4,8%, то есть у каждого двадцатого пациента [5].

В исследовании Европейского общества кардиологов EUROASPIRE IV (A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries), включающем более 7000 пациентов с ИБС, распространенность вероятной/определенной СГХС составила 8,3% и достигла 15,4% среди 2212 пациентов моложе 60 лет [6]. По результатам исследовательской программы, которая была проведена в Испании, среди 103 пациентов моложе 65 лет, перенесших ОКС и имеющих уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) более 160 мг/дл (4,14 ммоль/л), частота вероятной и определенной СГХС при применении голландских критериев и критериев Саймона Брума (Simon Broome Registry) составила 27,2% (28 лиц). При оценке результатов генетического анализа выявлено, что 40% (n=41) участников имели мутации, связанные с СГХС, из них 8,7% (n=9) являлись носителями патогенных мутаций. Следует отметить, что 4 и 3 пациента с подтвержденным генетическим тестированием диагнозом СГХС не соответствовали голландским и британским критериям соответственно [7]. В связи с тем, что исследование частоты СГХС у больных с ОКС в РФ не проводилось, работа в данном направлении представляется актуальной.

Материал и методы

Объектом исследования являлись данные пациентов Федерального регистра ОКС, который функционирует с 2008 года по настоящее время. Введение данных проводится на стационарном этапе лечения с использованием программного обеспечения, позволяющего аккумулировать и анализировать данные о пациентах с ОКС.

От всех больных, включенных в регистр, получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с федеральными законами от 27 июля 2006 года №152-ФЗ «О персональных данных» и №149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» данные поступают на сервер ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России в обезличенном виде по

сертифицированному безопасному каналу. Экспорт данных производится при помощи удаленного доступа к серверу через интерфейс сайта в сети Интернет.

Критериями исключения являлись застойная сердечная недостаточность и применение в прошлом афереза липопротеидов.

Методика обследования больных описана нами ранее [8]. Компьютерный анализ результатов исследования выполняли с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики. Для анализа количественных данных рассчитаны средние значения и стандартные отклонения. При сравнении межгрупповых различий был применен U-критерий Манна — Уитни. Для проверки гипотез о значимости различий между частотами, измеренными по номинальной шкале, использовали точный критерий Фишера.

Результаты

Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, была описана нами ранее [8]. Из общей когорты были отобраны лица, имеющие концентрацию об-

щего ХС (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 5,0$ ммоль/л, которые составили группу СГХС (95 пациентов). Из них 65% больных имели в анамнезе ССЗ и только 4 человека принимали статины.

Клиническая и биохимическая характеристика пациентов с СГХС в сравнении с общей когортой больных представлена в таблице.

В группе СГХС 35% (n=33) лиц были моложе 60 лет, что достоверно не отличалось от основной когорты (37%, n=306). В сравнении с общей когортой пациентов не наблюдали достоверной разницы по наличию факторов риска: артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, курения. В группе СГХС средний уровень ОХС и ХС ЛНП составил $7,7 \pm 1,0$ и $5,8 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно, что было существенно выше, чем в общей когорте. Диагноз «потенциальная СГХС» был выставлен в соответствии с модифицированными критериями голландских липидных клиник. Ввиду отсутствия данных семейного анамнеза и фенотипических признаков СГХС (наличие кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм, липоидной дуги) при подсчете баллов были использованы сведения о возрасте и уровне ХС ЛНП. В соответствии с голландскими критериями число пациентов с вероятным диагнозом СГХС (6–8 баллов) составило 20% (n=19), при этом 1 па-

Таблица 1. Клиническая и биохимическая характеристика пациентов.

Показатель	Без СГХС (n=829)	СГХС (n=95)	p
Мужской/ женский пол	501 (60%)/ 328 (40%)	53 (56%)/ 42 (44%)	0,4/ 0,4
Возраст, годы	65 $\pm$ 12	65 $\pm$ 13	1,0
Возраст <60 лет	306 (37%)	33 (35%)	0,7
Ожирение, ИМТ>30 кг/м ²	246 (30%)	31 (33%)	0,2
Курение в настоящее время/ курение ранее	185 (22%)/ 161 (19%)	19 (20%)/ 9 (20%)	0,7/ 0,7
Артериальная гипертензия	710 (86%)	85 (89%)	0,3
Хроническая почечная недостаточность	28 (3%)	1 (1%)	0,4
Сахарный диабет 2-го типа	141 (17%)	14 (15%)	0,7
ССЗ атеросклеротического генеза	575 (69%)	62 (65%)	0,4
ИБС	509 (61%)	59 (65%)	0,9
Перенесенный инфаркт миокарда	224 (27%)	23 (24%)	0,6
Чрескожное вмешательство	57 (7%)	5 (5%)	0,7
Перенесенный инсульт/ транзиторная ишемическая атака	79 (10%)	8 (9%)	0,9
Заболевание артерий нижних конечностей	51 (6%)	6 (6%)	1,0
ОХС, ммоль/л	4,9 $\pm$ 1,1	7,7 $\pm$ 1,0	< 0,0001
Триглицериды, ммоль/л	1,7 $\pm$ 1,0	1,7 $\pm$ 0,9	0,5
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,2	< 0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1 $\pm$ 1,0	5,8 $\pm$ 0,8	< 0,0001
Статины	186 (22%)	4 (4%)	< 0,0001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

циент, имеющий уровень ХС ЛНП 8,9 ммоль/л, соответствовал определенной СГХС. Остальные 79 (79%) человек отвечали критериям возможной СГХС. В результате пересчета исходного уровня ХС ЛНП среди пациентов, принимавших статины, по формуле $\text{ХС ЛНП}/0,7$ число лиц с концентрацией ХС ЛНП $> 5,0$ ммоль/л достигло 140 (15%).

Обсуждение

Отсутствие данных об истинной распространенности СГХС, а также проблема ее несвоевременной диагностики и лечения актуальна во всем мире. В 2013 году Европейское общество атеросклероза выпустило экспертную статью, в которой отмечено, что в большинстве стран, включая США, Канаду, Японию, Италию, информация о диагностированной СГХС имеется менее чем в 1% случаев [9]. В исследовательской работе, проведенной в клинике Мейо (Рочестер), предложен алгоритм системного поиска больных с СГХС с помощью специально разработанного программного обеспечения, позволившего обработать информацию 130 000 резидентов графства Олмстед. Диагностический алгоритм основан на модифицированных голландских критериях и включает данные персонального и семейного анамнеза, физикального осмотра и уровня ХС ЛНП [10]. В этой же работе была предложена формула для определения исходной концентрации ХС ЛНП у больных, принимающих статины ($\text{ХС ЛНП}/0,7$).

Принимая во внимание, что 21% ($n=190$) лиц из общей когорты находились на гиполипидемической терапии, при расчете исходного уровня ХС ЛНП, число лиц с концентрацией ХС ЛНП $> 5,0$ ммоль/л составило 140 (15%) больных. Высокая встречаемость СГХС среди данной категории больных наглядно иллюстрирует проблему низкой выявляемости и недостаточной эффективности программ первичной и вторичной профилактики, существующих в настоящее время. Выявление высокой концентрации ХС ЛНП должно служить поводом для дальнейшего обследования: исключения вторичных гиперлипидемий, постановки фенотипического диагноза СГХС, диагностики коронарного и периферического атеросклероза. Активное выявление бессимптомных больных и своевременное начало гиполипидемической терапии позволит приостановить развитие атеросклеротического процесса и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Информированность о рисках отказа от гиполипидемической терапии позволит увеличить приверженность к лечению и вовлеченность пациентов в процесс каскадного скрининга и проведение регулярных обследований.

В соответствии с действующими рекомендациями с целью замедления атеросклеротического процесса и предотвращения его осложнений всем больным с СГХС должна быть назначена гиполипидемическая терапия. Целью лечения должно быть снижение концентрации ХС ЛНП на 50% от исходных значений, достигнутое высокоинтенсивным режимом гиполипидемической терапии: назначение аторвастатина 40–80 мг/сутки, розувастатина 20–40 мг/сутки или комбинации гиполипидемических препаратов.

При недостаточной эффективности или непереносимости статинов показано назначения ингибиторов PCSK9 (пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9) [11]. Основываясь на данных регистра SAFEHEART (Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia) для пациентов, имеющих уровень ХС ЛНП $> 4,5$ ммоль/л на фоне приема комбинированной гиполипидемической терапии и относящихся к категории высокого риска, целесообразно назначение ингибиторов PCSK9. Добавление ингибиторов PCSK9 у пациентов с тяжелой СГХС может снизить потребность в дорогостоящих и инвазивных процедурах афереза липопротеидов [12]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD 2 (PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia) у пациентов с клинически диагностированной гетерозиготной СГХС в двух группах, различных по режиму дозирования эволокумаба, было отмечено значимое снижение уровня ХС ЛНП на 12-й неделе лечения по сравнению с плацебо. В группе принимающих эволокумб каждые 2 недели по 140 мг снижение было отмечено на 59% и в группе приема по 420 мг 1 раз в месяц — на 61% [13]. Результаты двух рандомизированных исследований с применением алирокумаба ODYSSEY FH 1 и 2 (Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia not Adequately Controlled with Current Lipid-Lowering Therapy) продемонстрировали значительное снижение уровня ХС ЛНП у пациентов с гетерозиготной СГХС на фоне терапии алирокумабом. Через 24 недели отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 57,9% в первом и на 51,4% во втором исследовании ($p < 0,0001$). При повторном обследовании на 78-й неделе лечения доля снижения ХС ЛНП составила 51,8 и 52,1%, соответственно ($p < 0,0001$) [14]. В 2018 году эксперты Европейского общества атеросклероза подготовили практические рекомендации, согласно которым применение ингибиторов PCSK9 показано гетерозиготным пациентам, не имеющим клинически диагностированного ССЗ, связанного с атеросклерозом, при концентрации ХС ЛНП $> 4,5$ ммоль/л на фоне лечения или ХС ЛНП $> 3,6$ ммоль/л при наличии дополнительных факторов риска: сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии (а), раннего развития ССЗ в семье [15]. При дополнительном анализе исследования ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) были отобраны 1257 пациентов с СГХС, перенесших ОКС и находившихся на максимально переносимой гиполипидемической терапии, период наблюдения составил 78 недель, в дальнейшем 838 больных получали алирокумб и 419 человек — плацебо. На 24-й неделе у принимавших алирокумб пациентов уровень ХС ЛНП снизился на 48,8% при приеме 75 или 150 мг и на 55% при приеме 150 мг. В группе алирокумаба отмечено значимое снижение апоВ, ХС не-ЛВП, ОХС и Лп (а) по сравнению с плацебо [16].

В России высокие показатели ССЗ и смертности во многом обусловлены недооценкой значимости гиперхолестеринемии и в том числе ее наследственных форм. Точное число больных в стране неизвестно, однако результаты

дополнительного анализа исследования «ЭССЕ-РФ» свидетельствуют о более высокой, чем 1:500, распространенности, что означает наличие не менее 500 000 человек с гетерозиготной СГХС среди взрослого населения РФ. Расчетное число больных СГХС в стране составляет не менее 287 000 человек, при этом истинная распространенность может оказаться выше. Разработка и внедрение в медицинскую практику современных и адаптированных клинических стандартов по диагностике и лечению СГХС позволит улучшить качество оказания медицинской помощи: способствовать назначению адекватной гиполипидемической терапии (высокие дозы статинов, эзетимиб и ингибиторы PCSK9) и достижению целевого уровня ХС ЛНП. Инструментом

эффективного мониторинга и платформы для научных исследований может служить Всероссийский регистр больных СГХС, создание которого ознаменовало собой важный этап в контроле СГХС в РФ [17]. Мы надеемся, что в дальнейшем скоординированная работа медицинских центров и расширение масштабов программы приведет к снижению сердечно-сосудистой смертности и инвалидизации населения страны, особенно лиц трудоспособного возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.09.2018

Принята в печать 18.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. 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; 34: 3478–3490.
2. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7 (9): e016461.
3. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0181148.
4. *World Health Organization.* 1999. Familial Hypercholesterolaemia (FH). Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
5. Nanchen D., Gencer B., Auer R. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2015; 36 (36): 2438–45.
6. De Backer G., Besseling J., Chapman J. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis.* 2015; 241: 169–175.
7. Amor-Salamanca A., Castillo S., Gonzalez-Vioque E. et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (14): 1732–1740.
8. Езов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018; 1 (30): 57–47. [M.V. Ezhov, N.V. Lazareva, O.V. Sagaydak et al. Prevalence of Dyslipidemia and Statins Use In Russian Acute Coronary Syndrome Registry. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2018; 1 (30): 57–47].
9. 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: 3478–90a.
10. Safarova M.S., Liu H., Kullo I.J. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: The SEARCH study. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 1230–9.
11. Езов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.В. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016; 4 (25): 21–9. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.V. et al. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2016; 4 (25): 21–9].
12. Perez de Isla L., Alonso R., Mata N. et al. SAFEHEART investigators. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry. *Circulation.* 2017; 135: 2133–2144.
13. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 24; 385 (9965): 331–40.
14. Kastelein J.J., Robinson J.G., Farnier M. et al. Efficacy and safety of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014; 28 (3): 281–9.
15. Landmesser Ulf., Chapman M.J., Stock J.K. et al. Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal.* 2018; 39 (14): 1131–1143.
16. Goodman S.G., Schwartz G.G., Bhatt D.L. et al. Use of high-intensity statin therapy post-acute coronary syndrome in the ongoing ODYSSEY OUTCOMES trial of alirocumab, a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, versus placebo: interim baseline data. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 153.
17. Езов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017; 2 (27): 5–15. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V. et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2017; 2 (27): 5–15]