

Ішемічна хвороба серця і гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія, проблема діагностики і лікування (Клінічний випадок із практики)

В.М. Ждан, Є.М. Кітура, М.Ю. Бабаніна, О.Є. Кітура, М.В. Ткаченко
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Сімейна гіперхолестеринемія (СХГ) – це генетичне захворювання, яке характеризується високим рівнем холестерину в крові, зокрема дуже високим рівнем ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), а також розвитком у молодому віці серцево-судинних захворювань.

Гетерозиготну СХГ діагностують у загальній популяції в більшості країн в однієї серед 500 осіб. Виявлено певні фенотипічні прояви даного захворювання, а саме: ксантоми сухожиль, ліпідну дугу рогівки і ксантелазми. Пацієнти з гетерозиготною СХГ схильні до раннього розвитку атеросклерозу і клінічно маніфестних форм кардіоваскулярних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю, смертністю від ішемічної хвороби серця та рівнем холестерину в крові. Також доведено, що гіперхолестеринемія є головним чинником ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень.

Важливе значення для пацієнтів з ознаками спадкового порушення ліпідного обміну має рання діагностика та агресивна сучасна гіполіпідемічна терапія. Хворих на гетерозиготну СГ зазвичай лікують препаратами групи статинів, які діють шляхом інгібування ферменту в печінці. Статини ефективно знижують рівень холестерину та рівень ЛПНЩ. Іноді додатково призначають інші лікарські препарати. Перше виявлення цього захворювання вимагає від лікаря проведення генетичної консультації.

Усім пацієнтам із СГХС необхідна пожиттєва терапія. Застосування статинів приводить до зниження коронарної смертності на 25–40%, зменшення ризику розвитку ішемічних подій – на 26–30%.

Обсерваційне дослідження великого Британського реєстру зазначило, що смертність у хворих на СГ почала дещо знижуватися з початку 90-х років ХХ століття, коли почали застосовувати в терапії статини.

У статті наведено клінічний випадок ішемічної хвороби серця і гетерозиготної СХГ, розглянуто діагностичні критерії та сучасні підходи до ведення пацієнтів зі спадковими порушеннями ліпідного обміну.

Ключові слова: сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія, ішемічна хвороба серця, клінічний випадок.

Ischemic heart disease and heterozygous familial hypercholesterolemia: the problem of diagnosis and treatment (Clinical case)

V.M. Zhdan, Ye.M. Kitura, M.Yu. Babanina, O.Ye. Kitura, M.V. Tkachenko

Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder, characterized by high blood cholesterol levels, particularly – very high low-density lipoprotein (LDL) levels, which leads to the development of cardiovascular disease at a young age.

Heterozygous FH is diagnosed in the general population in most countries in one of 500 people. Certain phenotypic manifestations of this disease have been identified, namely: tendon xanthomas, lipid arch of the cornea and xanthelasma. Patients with FH are prone to early development of atherosclerosis and clinically manifest forms of cardiovascular diseases, in particular ischemic heart disease. A direct correlation has been established between morbidity, mortality from coronary heart disease and blood cholesterol level. It has also been proven that hypercholesterolemia is the main risk factor for the development of atherosclerosis and its complications. Early diagnosis and modern lipid-lowering therapy play an important role for patients with signs of hereditary lipid metabolism disorders. Patients with heterozygous FH are usually treated by statins, which act by inhibiting an enzyme in the liver. Statins are effective in lowering total cholesterol and LDL levels. Sometimes other drugs are additionally prescribed. The diagnosis of this pathology requires a genetic consultation.

All patients with FH require lifelong pharmacological therapy. The use of statins leads to a decrease in coronary mortality by 25–40%, and decrease in the risk of ischemic events – by 26–30%.

An observational study of a large British registry noted that mortality in patients with FH began to decline slightly from the early 90s of the XX century, when statins were started to use in treatment.

The article presents a clinical case of ischemic heart disease in heterozygous FH patient, considers diagnostic criteria and modern approaches to the management of patients with hereditary disorders of lipid metabolism.

Keywords: familial heterozygous hypercholesterolemia, ischemic heart disease, clinical case.

Ишемическая болезнь сердца и гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, проблема диагностики и лечения

(Клинический случай из практики)

В.Н. Ждан, Е.М. Китура, М.Ю. Бабанина, О.Е. Китура, М.В. Ткаченко

Семейная гиперхолестеринемия (СГП) – это генетическое заболевание, характеризующееся высоким уровнем холестерина в крови, в частности, очень высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также развитием в молодом возрасте сердечно-сосудистых заболеваний.

Гетерозиготную СХГ диагностируют в общей популяции в большинстве стран у одного из 500 человек. Выявлены определенные фенотипические проявления данного заболевания, а именно: ксантомы сухожилий, липидная дуга роговицы и ксантелазмы. Пациенты с гетерозиготной СХГ подвержены раннему развитию атеросклероза и клинически манифестных форм кардиоваскулярных заболеваний, в частности ишемической болезни сердца.

Установлена прямая корреляционная связь между заболеваемостью, смертностью от ишемической болезни сердца и уровнем холестерина в крови. Также доказано, что гиперхолестеринемия является основным фактором риска развития атеросклероза и его осложнений.

Важную роль для пациентов с признаками наследственного нарушения липидного обмена играет ранняя диагностика и современная гиполипидемическая терапия. Больных гетерозиготной СХГ обычно лечат препаратами группы статинов, которые действуют путем ингибирования фермента в печени. Статины эффективно снижают уровень холестерина и ЛПНП. Иногда дополнительно назначают другие лекарственные препараты. Первое выявление этого заболевания требует от врача проведения генетической консультации.

Всем пациентам с СГХС требуется пожизненная терапия. Применение статинов приводит к снижению коронарной смертности на 25–40%, уменьшению риска развития ишемических событий – на 26–30%.

Обсервационное исследование большого Британского регистра отметило, что смертность у больных СХГ начала несколько снижаться с начала 90-х годов XX века, когда стали применять в терапии статины.

В статье представлен клинический случай ишемической болезни сердца и гетерозиготной СХГ, рассмотрены диагностические критерии и современные подходы к ведению пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, клинический случай.

Сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія (СГХС) є саутосомно-домінантним захворюванням, що зустрічається в загальній популяції з частотою один випадок на 350–500 осіб, причиною якого є дефект гена, що кодує структуру і функцію рецептора до апопротеїнів В/Е. Характеризується надзвичайно високим рівнем ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНП) у сироватці крові, що призводить до утворення атеросклеротичних бляшок в артеріях і, отже, значно підвищеному ризику розвитку серцево-судинних подій у молодому і середньому віці.

Маніфестує СГХС зазвичай з розвитку субклінічного атеросклерозу, що в подальшому призводить до швидкого виникнення та прогресування ІХС. За даними Британського реєстру Саймона Брума, хворі на СГХС віком 20–39 років мають 100-кратне збільшення ризику смерті від коронарних ускладнень і 10-кратний ризик загальної смертності [7, 10].

Серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія значно поширена. За даними європейських досліджень, СГХС зустрічається близько у 9,7% кардіологічних пацієнтів, проте діагностується не більше десятої частини випадків СГХС і лише 5% пацієнтів з установленням діагнозом СГХС отримують коректне лікування. Ймовірно, це обумовлено тим, що підвищення ЛПНП в осіб з ІХС не розглядається як можливий прояв СГХС. Водночас терапія обох захворювань має спільну мету – знизити рівень ліпопротеїнів низької щільності, тим самим зменшуючи ризик розвитку серцево-судинних подій. Виявлено певні фенотипічні прояви даного захворювання, а саме: сухожилісні ксантоми, ліпідна дуга рогівки і ксантелазми. Ксантоми можуть розташовуватися на ахілових сухожиллях, пальцях рук, трицепсах і колінних суглобах. Ліпідна дуга рогівки має діагностичне значення, якщо

виявляється до 45 років, часто виявлені ксантелазми не є абсолютним діагностичним критерієм СГХС [6, 8].

Незважаючи на значну поширеність СГХС і доступність ефективних методів лікування, це захворювання часто залишається недиагностованим, особливо у дітей. Тим часом своєчасна діагностика СГХС і ранній початок терапії могли б сповільнити розвиток судинного атеросклерозу, відтермінувати проведення втручань на коронарних судинах у цих пацієнтів і врятувати багато життів. Показано, що пацієнти з СГХС, які починають лікування до розвитку клінічних проявів ІХС, можуть мати нормальну тривалість життя при хорошому контролі рівня ліпідів.

Клінічний випадок

Хвора К., 50 років, звернулася зі скаргами на задишку, серцебиття, набряки нижніх кінцівок.

З анамнезу: 3 роки назад з'явилася задишка, серцебиття при фізичному навантаженні, виявлено аортальну ваду серця. Був виставлений діагноз хронічної ревматичної хвороби серця, у зв'язку з цим хвора була госпіталізована в ревматологічне відділення. Відомо, що брат у 40 років помер від інфаркту міокарда, у мамі у віці до 50 років – інсульт.

Об'єктивно: стан середньої важкості, статура правильна, гіперстенічна, маса тіла становить 92 кг, зріст – 162 см, обхват талії – 100 см, індекс маси тіла – 35,3 кг/м², наявні багаточисленні ксантелазми на повіках, ксантоми на грудній клітці, нижніх кінцівках, туберозні ксантоми кистей рук (зі слів хворої такі зміни на шкірі були і в брата), набряки нижніх кінцівок. У легенях – везикулярне дихання. АТ – 140/90 мм рт.ст. Сог-ліва межа серця по передній аксиллярній лінії, тони ослаблені, над усіма точками вислуховується грубий систолічний шум змах над аортою, проводиться на судини шиї,

Діагностичні критерії клінічного діагнозу гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії згідно з критеріями MedPed та B003

Критерії	Бали
Сімейний анамнез	
Ранній розвиток ССЗ* та/або ХС ЛПНЩ > 95-го центиля у родичів першого рівня споріднення	1
Сухожильні ксантоми у родичів першого рівня споріднення та/або діти молодше 18 років з ХС ЛПНЩ >95-го центиля	2
Анамнез хвороби	
Ранній розвиток коронарного атеросклерозу*	2
Ранній розвиток церебрального/периферійного захворювання судин	1
Дані об'єктивного обстеження	
Сухожильні ксантоми	6
Корнеальна дуга в осіб віком до 45 років	4
ХС ЛПНЩ >8,5 ммоль/л (>330 мг/дл)	8
6,5–8,4 ммоль/л (250–329 мг/дл)	5
5,0–6,4 ммоль/л (190–249 мг/дл)	3
4,0–4,9 ммоль/л (155–189 мг/дл)	1
Встановлена сімейна ГХЕ	>8
Достовірно сімейна ГХЕ	6–8
Можливо сімейна ГХЕ	3–5
Немає діагнозу	<3

Примітка. * – Ранній розвиток ССЗ або коронарного атеросклерозу: чоловіки віком молодше 55 років, жінки – 60 років.

ЧСС – 90 за 1 хв. Печінка виступає на 2–3 см нижче реберної дуги.

Клінічні аналізи крові і сечі без відхилень.

Біохімічний аналіз крові: загальний холестерин (ЗХ) – 14,53 ммоль/л, ЛПНЩ – 9,04 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,98 ммоль/л, тригліцериди – 2,37 ммоль/л.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС – 100 за 1 хв, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) і лівого передсердя (ЛП).

ЕхоКС: виражений фіброз аортального (АК) і мітрального клапанів (МК), кальциноз – +++. КДР ЛШ – 72 мм, КСЩ – 54 мм, КДО – 220 мл, КСО – 170 мл, ФВ – 34%.

Коронароангіографія (КАГ): стеноз передньої міжшлункової гілки (ПМШГ) лівої коронарної артерії (ЛКА) у проксимальній третині – 85%, у середній – 60%. Стеноз проксимальної третини огинаючої гілки (ОГ) – до 50%, субоклюзія правої коронарної артерії (ПКА) – 99%.

Рентгенографія органів грудної клітки: легенева поля без вогнищевих і інфільтративних змін. Збільшення лівих відділів серця.

Враховуючи скарги хворої, анамнез, поширений ксантоматоз, гіперхолестеринемію, ознаки аортального стенозу, кальцинозу аортального (АК) і мітрального (МК), було сформульовано клінічний діагноз: ішемічна кардіоміопатія, сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія. Кальциноз хвороба клапанів: кальциоз АК і МК. Дегенеративний аортальний стеноз – IV стадія, СН ІІБ із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Виконана операція – протезування аортального клапана, аортокоронарне шунтування – (шунтована ПМША і ПКА).

У подальшому хворій рекомендована дієта, холестеринознижувальні препарати – розувастатин 40 мг на добу, під контролем ліпідограми 1 раз на 3 міс (рівень ЗХ <4,5 ммоль/л), вальсартан 160 мг 1 раз в день, бісопролол 5 мг/добу, торасемід 10 мг/добу, еплеренон 50 мг/добу; синкумар постійно під контролем МНВ

(2,5–3,0). Через рік після операції стан хворої задовільний, маса тіла – 82 кг, продовжує терапію, показники ліпідограми: загальний холестерин крові – 5,64 ммоль/л, Хс ЛПНЩ – 3,4 ммоль/л, Хс ЛПВЩ – 1,04 ммоль/л, тригліцериди – 2,44 ммоль/л.

Отже, враховуючи сімейний анамнез, прогресування атеросклерозу, ІХС, зовнішні прояви гіперліпідемії (ксантелазми, туберозні ксантоми), високий рівень ЗХ і ЛПНЩ, у хворої є варіант СГХС, що стала причиною раннього розвитку атеросклерозу коронарних артерій. Особливістю даного клінічного випадку є те, що незважаючи на явні ознаки прояви гіперхолестеринемії, не було діагностовано СГХС і ІХС, відповідно гіполіпідемічна терапія не призначалася.

Результати досліджень, проведених в останні роки, демонструють, що клапанний кальциноз асоційований з важким ураженням коронарних артерій. Чутливість кальцинозу мітрального кільця та аортального клапана (АК) як маркера коронарного атеросклерозу становить 60,2% і 52,7% відповідно, тобто у 2 із 3 пацієнтів із кальцинозом МК і у 3 із 4 з кальцинозом АК вірогідно виявлення стенозуючого атеросклерозу [4].

На сьогодні запропоновані різні критерії (WHO, Dutch Lipid Clinic Network Criteria) для скринінгу і подальшої детальної діагностики СГХС. Практично всі вони засновані на визначенні рівня ХС ЛПНЩ, наявності шкірних і сухожильних ксантом у пацієнта і його родичів, а також ідентифікації типу гіперліпопротеїдемії в сім'ї. Генетичне обстеження на наявність сімейної гіперхолестеринемії звичайно не потрібно, але може бути корисним, коли діагноз невизначений. Проте відсутність виявлених мутацій не виключає діагнозу СГХС, особливо коли фенотип хворого з великою вірогідністю вказує на наявність СГХС [6, 7].

Для виявлення фенотипу, характерного для гетерозиготної форми сімейної гіперхолестеринемії,

пропонується використовувати критерії MedRed і ВООЗ.

Для осіб із СГ протягом усього життя існує дуже високий ризик ІХС та дуже високий ризик раннього початку ІХС. Підвищений ризик ІХС у хворих на СГ може бути зумовлений будь-яким з наступних факторів:

- наявністю клінічно явної ІХС або іншого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання;
- цукрового діабету;
- ІХС з дуже раннім початком у сімейному анамнезі (<45 років у чоловіків і <55 років у жінок);
- куріння зараз;
- наявність двох або більше факторів ризику ІХС і високий вміст холестерину.

Ранній початок лікування є вкрай сприятливим, тривала медикаментозна терапія дозволяє істотно знизити довгочасний ризик ІХС і знизити у хворих з сімейними гіперхолестеринеміями частоту небажаних подій, пов'язаних з ІХС.

Корекція традиційних для загальної популяції факторів ризику є неухильною умовою ефективного лікування СГХС. Насамперед це відмова від куріння (особливо у людей молодого віку), контроль артеріального тиску, зниження індексу маси тіла до значень не більше 25 кг/м², дозоване фізичне навантаження під контролем ЧСС і АТ для боротьби з гіподинамією. Особам із СГХС слід обмежувати вживання насичених жирів і трансжирів [7, 8].

Рекомендації щодо модифікації способу життя, зокрема щодо необхідності дотримання дієти і відмови від куріння, мають велике значення при СГХС, але вони не є альтернативою медикаментозної терапії. Важливо розуміти, що основою медикаментозного лікування СГХС є статинотерапія. Статини призначають у достатньо високій дозі, яка могла б забезпечити зниження рівня ХС ЛНЩ на 45–50% [1, 2]. Для дорослих пацієнтів із СГХС стартове лікування полягає у

прийманні максимальних терапевтичних доз статинів: розувастатину 40 мг або аторвастатину 80 мг. У разі потреби додають езетиміб, секвестранти жовчних кислот, фібрати. Водночас від початку статинотерапії напряму залежить як ризик розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень, так і загальна виживаність пацієнтів.

Цільовими рівнями ХС ЛПНЩ у дітей є <3,5 ммоль/л, у дорослих – <2,5 ммоль/л; для дорослих із встановленою ІХС або цукровим діабетом цільовий рівень знижений до <1,4 ммоль/л [5, 9].

Пацієнтам із гетерозиготною СГХС і верифікованою ІХС, резистентним до гіполіпідемічної терапії, рекомендовані екстракорпоральні методи терапії (плазмаферез, каскадна плазмофільтрація, гепаринпреципітація, селективна іммуносорбція).

Усім пацієнтам із СГХС необхідна пожиттєва терапія. Застосування статинів приводить до зниження коронарної смертності на 25–40%, зменшення ризику розвитку ішемічних подій – на 26–30%.

Модифікація способу життя, включаючи обмеження дієти, гіполіпідемічна терапія, особливо застосування статинів, дозволяють істотно знизити кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із СГХС незалежно від їхнього віку та статі. Крім ефективно підбраного лікування, важливим аспектом у веденні пацієнтів з СГХС залишається збереження високої прихильності до проведених лікувальних заходів.

ВИСНОВКИ

1. Сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія є одним із найбільш поширених генетичних порушень, проте ця патологія мало відома практичним лікарям і часто своєчасно не діагностується.
2. Важливе значення для пацієнтів з ознаками спадкового порушення ліпідного обміну має рання діагностика та агресивна сучасна гіполіпідемічна терапія.

Відомості про авторів

Ждан В'ячеслав Миколайович – Кафедра сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-20-51

Кітура Євдокія Михайлівна – Кафедра сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-95-80, (050) 756-02-98. *E-mail: fmedicine@mail.ru*

Бабаніна Марина Юріївна – Кафедра сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-95-80, (050) 983-21-32

Кітура Оксана Євгенівна – Кафедра сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 56-14-16

Ткаченко Максим Васильович – Кафедра сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел.: (0532) 60-95-80, (099) 483-39-00

Information about the authors

Zhdan V'iacheslav M. – Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, 36011, Poltava, 23 Shevchenko Str.; tel.: (0532) 60-20-51

Kitura Yevdokiia M. – Department of Family Medicine and Therapy Poltava State Medical University, 36011, Poltava, 23 Shevchenko Str.; tel.: (0532) 60-95-80, (050) 756-02-98. *E-mail: fmedicine@mail.ru*

Babanina Maryna Yu. – Department of Family Medicine and Therapy Poltava State Medical University, 36011, Poltava, 23 Shevchenko Str.; tel.: (0532) 60-95-80, (050) 983-21-32

Kitura Oksana Ye. – Department of Family Medicine and Therapy Poltava State Medical University, 36011, Poltava, 23 Shevchenko Str.; tel.: (0532) 56-14-16

Tkachenko Maksym V. – Department of Family Medicine and Therapy Poltava State Medical University, 36011, Poltava, 23 Shevchenko Str.; tel.: (0532) 60-95-80, (099) 483-39-00

Сведения об авторах

Ждан Вячеслав Николаевич – Кафедра семейной медицины и терапии Полтавского государственного медицинского университета, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (0532) 60-20-51

Китуря Евдокия Михайловна – Кафедра семейной медицины и терапии Полтавского государственного медицинского университета, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (0532) 60-95-80, (050) 756-02-98. E-mail: fmedicine@mail.ru

Бабанина Марина Юрьевна – Кафедра семейной медицины и терапии Полтавского государственного медицинского университета, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (0532) 60-95-80, (050) 983-21-32

Китуря Оксана Евгеньевна – Кафедра семейной медицины и терапии Полтавского государственного медицинского университета, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (0532) 56-14-16

Ткаченко Максим Васильевич – Кафедра семейной медицины и терапии Полтавского государственного медицинского университета, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел.: (0532) 60-95-80, (099) 483-39-00

ПОСИЛАННЯ

- Zhdan VM, Kitura EM, Babanina M.Yu., Kitura OE, Volchenko GV, Tkachenko MV etc. Current issues of cardiology in the practice of family medicine. Second edition, supplement. and processing. Poltava: FOP Mironenko IG; 2017. 248 s.
- Zhdan VM, Potyazhenko MM, Khaimenova GS, Sokolyuk NL The use of statins in comorbid pathology in the practice of family medicine. Family medicine. 2015;3(59):145-7.
- Todurov BM, Malyshev PP, Susekov AV, Kononov GA, Zharinov OI, Druzhina AN Familial dyslipidemia. Extracorporeal methods of treatment. Consensus of the expert group. Cardiac surgery and interventional cardiology. 2012;1:67-72.
- Acarturk E., Bozkurt A., Cayli M., Demir M. Mitral annular calcification and aortic valve calcification may help in predicting significant coronary artery disease. Angiology. 2003;54(5):561-7.
- Baigent C., Mach F., Catapano A.L. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 2019 Aug. 31. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
- Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J. Clin. Lipidol. 2011;5(3Suppl.):1-8.
- Hopkins PN, Toth HH, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial Hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5(3 suppl):9-17.
- Patel R.S., Scopelliti E.M., Savelloni J. Therapeutic Management of Familial Hypercholesterolemia: Current and Emerging Drug Therapies. Pharmacotherapy. 2015;35(12):1189-203.
- Smilde T.J., van Wissen S., Woltersheim H. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. Lancet. 2001;357(9256):577-81.
- Stein EA, Raal FJ. Polygenic familial hypercholesterolaemia: does it matter?. Lancet. 2013 Apr 13;381(9874):1255-7.

Стаття надійшла до редакції 12.04.2021. – Дата першого рішення 16.04.2021. – Стаття подана до друку 04.06.2021