

# Оновлення консенсусної заяви Європейського товариства атеросклерозу щодо гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії: нові методи лікування та клінічні рекомендації

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГСГ) — рідкісне генетичне автосомно-напівдомінантне захворювання, для якого характерне значне підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та прискорений розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ), що нерідко призводить до передчасної смерті. Вказана патологія однаково часто вражає як чоловіків, так і жінок (Tromp et al., 2022; Cuchel et al., 2014). Недостатня діагностика та неналежне лікування ГСГ є основними проблемами, що позначаються на несприятливому прогнозі перебігу захворювання. За нещодавніми оцінками до 30 тис. осіб у всьому світі мають ГСГ, а діагностувати захворювання вдалося лише в 5% популяції (Hu et al., 2020; Beheshti et al., 2020; Tromp et al., 2022). Розрахункова глобальна поширеність ГСГ за регіонами світу, згідно з поділом Організації Об'єднаних Націй на підставі даних про населення 2020 р., коливається в діапазоні від 1:250 000 до 1:360 000 (Hu et al., 2020; Beheshti et al., 2020). Пропонуємо до вашої уваги огляд оновленої консенсусної заяви Європейського товариства атеросклерозу (EAS, 2023) щодо лікування пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією «2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance», опублікованої у *European Heart Journal* (2023; 25: 776-791).

У серпні 2014 р. фахівці Європейського товариства атеросклерозу (EAS) опублікували у виданні *European Heart Journal* статтю, яка відображала позицію кардіологів щодо ГСГ.

Варто зауважити, що на той час стратегії лікування ГСГ були обмежені, проте заклики до дії та рекомендації експертів сприяли значному прогресу, особливо в розумінні генетичної складності ГСГ і розробки нових методів лікування (France et al., 2016; Watts et al., 2014; Harada-Shiba et al., 2018; Brunham et al., 2018; Watts et al., 2021; Groselj et al., 202; Wilemon et al., 2020; Vallejo-Vaz et al., 2015).

Однак поточні питання щодо скринінгу, діагностики та лікування пацієнтів із ГСГ гостро потребували нових консенсусних заяв. Причинами гіподіагностики, як зазначають дослідники, є недостатні обізнаність та зусилля зі встановлення діагнозу, а також невідповідність між клінічним діагнозом та інтерпретацією результатів генетичних досліджень постачальниками медичних послуг.

Натепер проблемами діагностування й лікування дисліпідемій опікується Глобальний реєстр (ICCS), заснований клініцистами та підтриманий EAS, у якому беруть участь >750 учасників у 38 країнах світу (спільноти з високим і низьким рівнем доходу). Згідно з цією програмою, як зазначають дослідники, лікування пацієнтів із ГСГ не є оптимальним (Tromp et al., 2022).

Як свідчить практика, діагноз таким пацієнтам встановлюють зазвичай запізно (середній вік 12 років), при цьому клінічна картина коронарного атеросклерозу (АС) або захворювання аортального клапана розвивається приблизно в 10% пацієнтів, тоді як лише в 5% вдається досягти

цільових показників ХС ЛПНЩ (Tromp et al., 2022). Серйозною проблемою також є нерівність у доступі до лікування серед цієї популяції хворих у менш заможних країнах, що має неабиякий вплив на стан їхнього здоров'я, зокрема серцево-судинної системи (ССС) (Tromp et al., 2022).

Зважаючи на практичні проблеми в різних частинах світу, постає гостра потреба у терміновому вживанні заходів для підвищення обізнаності та впровадження практичних клінічних рекомендацій щодо лікування ГСГ.

В оновленій настанові EAS (2023) представлено висновки та розглянуто практичні обмеження, що мають вплив на рівність доступу пацієнтів із ГСГ до надання послуг у сфері охорони здоров'я.

Щоб поліпшити рівень діагностики та лікування ГСГ, важливо узгодити досягнення сучасних наукових знань у цій сфері із медичними реаліями в усьому світі.

## ДІАГНОСТИКА ГСГ

### Клінічні критерії

Рівень ХС ЛПНЩ у плазмі є критичним показником для клінічної діагностики ГСГ. Фахівці EAS2014 р. запропонували такі діагностичні критерії:

- Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які не отримували лікування, –  $>13$  ммоль/л ( $>500$  мг/дл).
- Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували традиційну терапію (статини та езетиміб), –  $>8$  ммоль/л ( $>300$  мг/дл).
- Ксантомами шкіри або сухожиль до 10 років.
- Підвищення рівня ХС ЛПНЩ у нелікованих пацієнтів, у яких обоє батьків мають гетерозиготну гіперхолестеринемію (Cuchel et al., 2014).

Ураховуючи генетичну складність ГСГ і варіабельність рівнів ХС ЛПНЩ і клінічних фенотипів, рівні ХС ЛПНЩ не є єдиним діагностичним критерієм (рис.). Хоча насправді рівень ХС ЛПНЩ  $10$  ммоль/л ( $>400$  мг/дл) потребує подальшого дослідження, зокрема детального аналізу медичного і сімейного анамнезу, а також проведення генетичного тестування.

## ОНОВЛЕНІ КРИТЕРІЇ EAS (2023) ЩОДО ДІАГНОСТИКИ ГСГ

### Клінічні критерії

*Критерії ХС ЛПНЩ:* рівень ХС ЛПНЩ  $>10$  ммоль/л ( $>400$  мг/дл) без терапевтичних втручань свідчить про ГСГ та потребує подальшого дослідження для підтвердження діагнозу.

*Додаткові критерії:* ксантоми шкіри або сухожиль у віці до 10 років та/або підвищений рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів без лікування та з гетерозиготною СГ в обох батьків.

### Генетичні критерії

Генетичне підтвердження біалельних патогенних / імовірно патогенних варіантів у різних хромосомах генів LDLR (ген, що кодує рецептор ЛПНЩ), APOB (ген, що кодує аполіпопротеїн В), PCSK9 (ген, що кодує білок пропротеїнкінвертази субтилізину / кексину типу 9) або LDLRAP1 (ген, що кодує білок-адаптер рецептора ЛПНЩ) або  $\geq 2$  таких варіантів у різних локусах.

## ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ГСГ

ГСГ слід диференціювати із захворюваннями, що супроводжуються підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ:

- Ситостеролемія (або «фітостеролемія») – автосомно-рецесивне захворювання, спричинене рідкісними патогенними мутациями будь-якого з генів локусу ABCG5 або ABCG8 (або принаймні один такий варіант у кожному гені); при цьому підвищені рівні ХС ЛПНЩ добре реагують на дієту, застосування езетимібу та/або іонообмінних смол.

- Хвороба накопичення ефірів холестерину (хвороба Вольмана) – дефіцит лізосомальної кислотої ліпази, спричинений мутаціями в гені LIPA, для лікування успішно застосовують замісну ферментну терапію (Salen et al., 2004; Kidambi et al., 2008; Hansel et al., 2014; Hegele et al., 2020).
- Пацієнти із синдромом ван-Богарта–Шерера–Епштейна можуть мати ксантоми, схожі на ГСГ, але рівні ХС у плазмі у межах норми або помірно підвищені (із підвищеним рівнем холестеролу), захворювання супроводжується розвитком неврологічних, когнітивних та офтальмологічних симптомів (Vjorkhem et al., 2013; Koyama et al., 2021).

### Ключова рекомендація

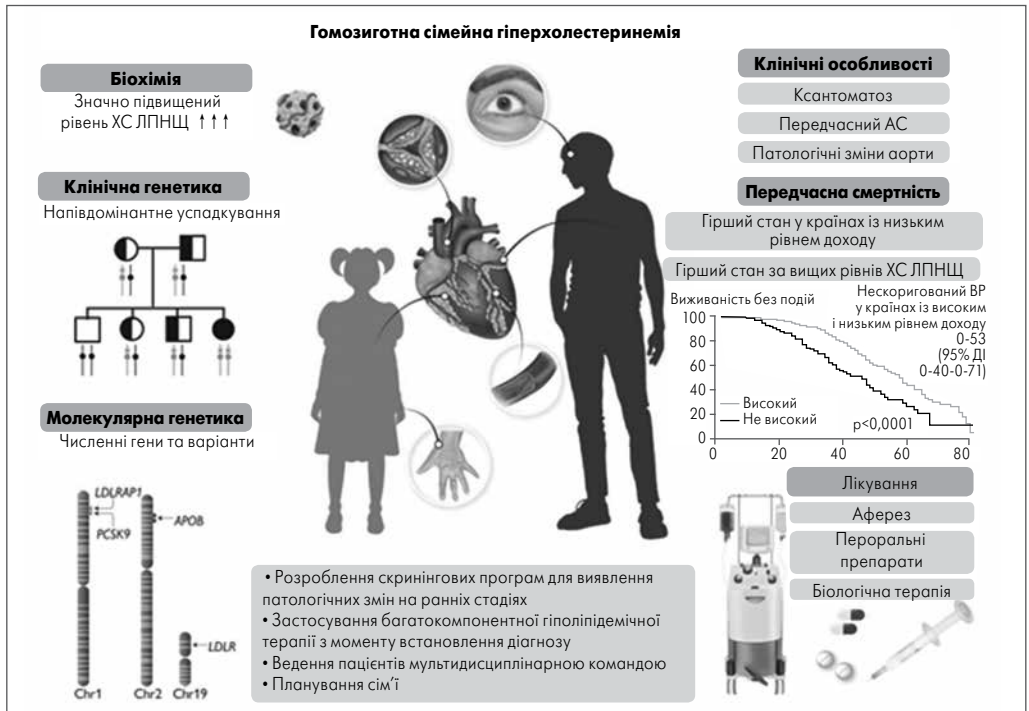
Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які не отримували лікування, >10 ммоль/л (>400 мг/дл) свідчить про наявність ГСГ та потребує подальшого обстеження.

### МЕНЕДЖМЕНТ ГСГ

Скерування пацієнта з ГСГ до спеціалізованого центру для відповідного лікування, спрямованого на зниження рівня ЛПНЩ, і зворотного каскадного скринінгу має важливе значення. Початковий лабораторний аналіз має бути всебічним і враховувати такий показник, як рівень ліпопротеїну, асоційований із підвищеним ризиком ССЗ (Kronenberg et al., 2022).

Оскільки в більшості пацієнтів ГСГ виявляють у дитячому віці, лікарі-педіатри відіграють ключову роль у розробленні плану ведення, запроваджуючи відповідні заходи щодо ведення способу життя та запобігаючи іншим чинникам ризику розвитку атеросклеротичних ССЗ (Suchel et al., 2014).

Лікарі-кардіологи також є важливою ланкою мультидисциплінарної команди лікування. Зокрема, первинний огляд пацієнта має охоплювати фізикальне обстеження з аускультатцією,



**Рис. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія**

Примітка. ДІ – довірчий інтервал; ВР – відносний ризик.

Адаптовано за М. Suchel et al., 2023.

яка є особливо цінним в умовах обмеженого доступу до візуалізаційних методів. Прискорений розвиток АС, як правило, з ураженням кореня аорти та устя коронарних артерій, є характерними ознаками для ГСГ.

Як зазначають дослідники, кальциноз клапанів аорти став дуже поширеним явищем зі збільшенням тривалості життя (Suchel et al., 2014; Luijckx et al., 2019).

Через пізню діагностику та тяжкість захворювання кардіологи наполегливо рекомендують детальне дослідження ССС на початковому етапі, якщо воно доступне. Ехокардіограма та низькодозова комп'ютерна томографія (КТ), ангіографія рекомендовані для оцінювання тягара захворювання з особливим акцентом на ураження високого ризику устя коронарних артерій. Низькодозова КТ є кращою для виявлення субклінічного АС коронарних артерій і кореня аорти і допомагає спрямувати терапію, оскільки клапанні та надклапанні захворювання аорти можуть прогресувати навіть за зниження рівнів ХС ЛПНЩ (Luijckx et al., 2019).

Візуалізація сухожилів як частина рутинного клінічного оцінювання не рекомендована. Діагностика в дорослих і дітей потребує різних протоколів візуалізації, проте обидва передбачають визначені шляхи направлення і міждисциплінарне обговорення.

### **Візуалізація ССС у лікуванні ГСГ**

- Поліваскулярний субклінічний АС може виявлятися в разі ГСГ у коронарних, стегнових і каротидних судинах. Тому візуалізація, якщо вона доступна, є важливим інструментом у веденні хворих із ГСГ.

- Маркером ранньої стадії АС є каротидна бляшка, а не збільшення товщини інтими-медії сонної артерії. Кількісне оцінювання каротидних бляшок за допомогою тривимірного ультразвуку є надійним показником прогресування захворювання та відповіді на терапію. Показово, що магнітно-резонансна томографія (МРТ) із високою роздільною здатністю виявляє тромбоз і багаті на ліпіди каротидні бляшки.

- Пацієнтам із ГСГ слід проводити ехокардіографічне дослідження серця та аорти на початковому етапі та надалі щорічно. КТ-ангіографію необхідно виконувати принаймні раз після досягнення віку 3 років, оскільки вона також дає змогу диференціювати аортальний стеноз і стеноз устя коронарних артерій (який може бути безсимптомним). Стрес-електрокардіограму слід виконувати лише після виключення стенозу устя коронарних судин або аортального стенозу.

- Контрольну КТ-ангіографію необхідно застосовувати за клінічними показаннями. Частота спостереження у дітей залежить від початкового рівня захворювання, ступеня зниження ХС ЛПНЩ, радіаційного ризику та вартості. Опромінення може бути меншою проблемою у разі використання новіших пристроїв КТ і протоколів візуалізації. Рання візуалізація може допомогти виявити м'які бляшки, які є мішенню для втручання та можуть спричинити безсимптомний АС.

- Оцінка вмісту кальцію в коронарних артеріях має менше прогностичне значення у молодих пацієнтів, оскільки в бляшках може ще не розвинути значна кальцифікація.

- Інвазивна коронарографія показана пацієнтам із симптомами та/або ознаками, що вказують на ішемію або порушення функції клапана.

- Атеросклеротичне навантаження на аорту також можна оцінити за допомогою МРТ або череззстравохідної ехокардіографії.

- Для визначення наявності ішемії може бути використаний ретельний електрокардіографічний або ядерний стрес-тест. Резерв швидкості коронарного кровотоку, визначений неінвазивно за допомогою ехокардіографії, також використовували для визначення ризику.

### **ЛІКУВАННЯ І ЦІЛЬОВІ РІВНІ ХС ЛПНЩ**

Через наявність дуже високого ризику в таких пацієнтів група експертів ЕАС пропонує такі самі цілі щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ при ГСГ, як і рекомендовані настановами для пацієнтів із високим і дуже високим ризиком.

Отже, у дорослих пацієнтів із ГСГ ( $\geq 18$  років) цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить  $< 1,8$  ммоль/л ( $< 70$  мг/дл) і  $< 1,4$  ммоль/л ( $< 55$  мг/дл) за наявності хоча б одного додаткового чинника ризику атеросклеротичних ССЗ (підвищений рівень ліпопротеїну, цукровий діабет) або діагнозу АС в анамнезі (Mach et al., 2020).

Комісія визнає, що вказані цілі екстрапольовані з експертних рекомендацій, які не були протестовані в клінічних дослідженнях, і що їх досягнення є доволі складним завданням у реальній практиці. У реєстрі Міжнародного клінічного співробітництва з атеросклерозу (НІСС) лише в 12% дорослих пацієнтів у країнах із високим рівнем доходу вдалося досягти рівня ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л (Tromp et al., 2022).

Група експертів вважає, що подальший прогрес і покращений доступ до лікування гіполіпідемічними препаратами полегшать досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у майбутньому.

Визначальною для прийняття терапевтичних рішень є рівень ХС ЛПНЩ (тобто фенотип), а не наявність генетичного діагнозу. Комбінована гіполіпідемічна терапія (як фармакологічне втручання) і аферез ЛП є основою лікування разом із заходами щодо способу життя (дієта та відмова від куріння) (Ray et al., 2022).

Лікування пацієнтів із ГСГ слід починати якнайшвидше, в ідеалі це має відбуватися відразу після встановлення діагнозу.

### МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ГСГ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Як зазначають автори, після встановлення діагнозу пацієнтам необхідно запропонувати змінити спосіб життя, призначити статини та езетиміб. У разі, якщо рівень ХС ЛПНЩ становить  $> 8$  ммоль/л ( $300$  мг/дл), можна розглянути аферез ЛП.

Якщо рівень ХС ЛПНЩ  $> 3$  ммоль/л ( $115$  мг/дл), слід розглянути нові методи лікування, якщо вони доступні та прийнятні за вартістю. У разі, якщо аферез ЛП або нові методи лікування недоступні, необхідно розглянути можливість трансплантації печінки (Reijman et al., 2021).

Пацієнтам із ГСГ необхідно починати лікування з високоінтенсивного статину та езетимібу, а не з монотерапії статином, проте слід пам'ятати, що для досягнення цільових рівнів більшості знадобиться додаткова терапія. Якщо можливо, протягом 8 тижнів потрібно розглянути застосування пропротеїнконвертази субтилізину / кексину типу 9 (PCSK9). Відповідь на такі методи лікування залежить від ступеня залишкової активності рецепторів ЛПНЩ (Mohamed et al., 2021).

Терапія моноклональними антитілами PCSK9 (еволокумаб або алірокумаб у затверджених для ГСГ дозах) є ефективною в багатьох пацієнтів із ГСГ (Raal et al., 2015; Blom et al., 2020; Santos et al., 2020; Raal et al., 2017; Stein et al., 2013).

Якщо в пацієнта встановлено додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ на  $> 15\%$ , терапію, спрямовану на PCSK9, можна продовжувати, але якщо відповідь буде неналежною, слід розглянути питання про її припинення. Тоді як середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ на  $\sim 30\%$  на тлі терапії, спрямованій на PCSK9, ймовірно, зменшить ризик подій АС СС-подій, рівні ХС ЛПНЩ залишатимуться значно вищими за рекомендовані для більшості пацієнтів. Подальші варіанти передбачають терапію, спрямовану не на рецептори ЛПНЩ, і/або аферез ЛП.

### НОВІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ, ЯКІ НЕ ЗАЛЕЖАТЬ ВІД ЗАЛИШКОВОЇ ФУНКЦІЇ РЕЦЕПТОРІВ ЛПНЩ

Ломітапід є пероральним інгібітором білка-переносника мікосомальних тригліцеридів, що чинить вплив на продукування ліпопротеїнів дуже низької щільності, попередник ЛПНЩ (Hussain et al., 2012). У реальній практиці ломітапід, доданий до стандартної терапії, знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі на 60%, хоча й з певною варіабельністю відповіді, та рівень ліпопротеїну – на  $\sim 15\%$  через 26 тижнів (D'Erasmo et al., 2017; Suchel et al., 2013). За результатами проведеного експерименту L. D'Erasmo et al. (2021) ломітапід забезпечував кращий контроль рівня ХС ЛПНЩ, ніж аферез ЛП.

Крім того, попередні висновки Пан'європейського проєкту з ГСГ, у якому взяли участь 75 пацієнтів, засвідчили, що лікування ломітапідом упродовж до 9 років (у середньому 19 місяців) більш ніж у половини випадків під час останнього візиту сприяло досягненню принаймні 50% зниження рівня ХС ЛПНЩ, із меншою потребою в аферезі у значної частки пацієнтів (D'Erasmus et al., 2022).

Проте стеатоз печінки залишається проблемою, і візуалізаційні методи продемонстрували помірне збільшення жиру в печінці за нормальної її еластичності під час тривалого лікування в реальному житті, що відповідає даним клінічних досліджень (Blom et al., 2017).

Інший підхід був націлений на ангіопоетиноподібний білок 3 (ANGPTL3), який модулює метаболізм ліпідів і ліпопротеїнів і має плейотропні функції.

Евінакумаб – це моноклональне антитіло ANGPTL3, що використовують для лікування пацієнтів із ГСГ віком від 12 років із ГСГ на підставі результатів дослідження ELIPSE. У цьому експерименті евінакумаб (15 мг/кг внутрішньовенно щотижня) знижував рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 50% більше, ніж максимально переносима гіполіпідемічна терапія з аферезом ЛП або без нього, із порівнянною відповіддю під час відкритого лікування (Raal et al., 2020).

Довгострокове спостереження (медіана 53 тижні, максимум 132 тижні) також підтвердило тривале та подібне зниження рівня ХС ЛПНЩ у дорослих і підлітків (43 і 52% відповідно) (Gaudet et al., 2021; Raal et al., 2021).

Важливо, що відповідь на евінакумаб не залежала від генотипу ЛПНЩ і була подібною у пацієнтів із біалельними нульовими варіантами або з прогнозованою залишковою функцією рецептора ЛПНЩ (Raal et al., 2020).

## АФЕРЕЗ ЛП

У дітей і дорослих із ГСГ аферез ЛП є важливим як доповнення до іншої гіполіпідемічної терапії, отже, життєво необхідний у країнах, де немає доступу до нових методів лікування (Stefanutti et al., 2017).

Обмеженнями є змінний доступ, вартість і тривалість процедури, що позначається на якості життя пацієнта (Allothman et al., 2022).

Лікування слід розпочинати якомога раніше, в ідеалі у пацієнтів віком 3 роки і не пізніше ніж 8 років, залежно від відповідного венозного доступу. Зазвичай аферез ЛП проводять кожні два тижні або навіть щотижня. Якщо це недоступно, можна розглянути можливість обміну плазми. Дані реєстру надають переконливі докази ефективності та клінічної користі аферезу ЛП у дорослих зі зникненням таких клінічних ознак, як ксантоми; натепер немає серйозних занепокоєнь щодо його безпеки (Kayikcioglu et al., 2018; Pottle et al., 2019).

Як зазначають дослідники, ефекти відміни повільніші в разі гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії, ніж за гетерозиготної (до 30 днів), із середнім зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 55%, а також зниженням концентрації ліпопротеїну більш ніж на 50% (Kroon et al., 2000; Thompson et al., 2010).

Частота або потреба в аферезі може бути зменшена за допомогою нових лікувальних засобів, як-от ломітапід та евінакумаб.

## ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПЕЧІНКИ

Трансплантація печінки може бути варіантом для невеликої підгрупи пацієнтів із ГСГ, особливо тяжко уражених маленьких дітей із біалельними нульовими варіантами. Її можна вважати крайнім засобом, якщо, попри максимальну терапію, є ознаки прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) і рівень ХС ЛПНЩ  $>1,8$  ммоль/л ( $>70$  мг/дл) або за мінімальної чи стабільної ІХС, але при цьому рівень ХС-ЛПНЩ  $>13$  ммоль/л ( $>500$  мг/дл). Комбіновану трансплантацію печінки / серця може бути рекомендовано в разі швидкопрогресуючого захворювання або значного ураження серця (France et al., 2016; Ibrahim et al., 2012).

Наявні кілька повідомлень про випадки, які демонструють нормалізацію рівня ХС ЛПНЩ упродовж кількох тижнів після трансплантації нормальної донорської печінки, яка зберігається до 28 років (El-Rassi et al., 2011; Martinez et al., 2016; Al Dubayee et al., 2022; Ishigaki et al., 2019).

Проте вплив на ІХС менш добре задокументований, хоча дослідники повідомляли про її регрес, вплив на стеноз аорти невідомий (Martinez et al., 2016; Cephus et al., 2019; Schmidt et al., 2008; Revell et al., 1995; El-Rassi et al., 2011; Greco et al., 2016).

Як зазначають автори, необхідно ретельно зважувати переваги й ризики трансплантації печінки, що можуть призвести до хірургічних ускладнень, гострого і хронічного відторгнення донорського органа та побічних реакцій імуносупресивної терапії, хоча вони зменшилися порівняно з першим звітом 1984 р. і відрізняються залежно від медичного закладу (France et al., 2016).

Важливими є також доступ до центру трансплантації печінки з відповідним досвідом у дітей і дорослих, а також відсутність протипоказань для операції з трансплантації та імуносупресивної терапії, зокрема ймовірності поганої прихильності. Група експертів EAS виступає за створення глобального реєстру пацієнтів із трансплантацією печінки, що сприятиме більш комплексному оцінюванню цього підходу.

## НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Нині вчені активно працюють над розробленням нових підходів до блокади PCSK9 і ANGPTL3, зокрема над терапією малими інтерференційними (мі)РНК. Власне, досягнення в галузі біотехнології пропонують у майбутньому можливість перенесення генів у печінку і редагування генів за ГСГ (Важай et al., 2022; Cesaro et al., 2022). Перенесення генів за допомогою аденоасоційованого вірусу (AAB) є життєздатним підходом до тривалої експресії трансгенів у доклінічних моделях ГСГ. Нещодавно завершено перше випробування 1/2-ї фази опосередкованого AAB перенесення гена LDLR людини у 9 пацієнтів із ГСГ (NCT 02651675) (Важай et al., 2022).

У доклінічних моделях редагування генів на основі CRISPR (кластеризовані регулярні короткі паліндромні повтори, регулярно розташовані групами), як зазначають дослідники, успішно модифікували як ANGPTL377, так і PCSK9, що суттєво знижувало рівень ХС ЛПНЩ (Musunuru et al., 2021).

Клінічні випробування першого лікування CRISPR PCSK9 (VERVE-101) тривають у Великій Британії та Новій Зеландії та очікують на розгляд у США (Verve Therapeutics, 2022).

Попри перспективність цих підходів, вони потребують ретельного вивчення проміжної та довгострокової безпеки й ефективності.

## ОСНОВНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ГСГ

### Рекомендація 1

*Гіполіпідемічну терапію слід розпочинати з моменту встановлення діагнозу, використовуючи кілька засобів та/або аферез ЛП для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ.*

### Рекомендація 2

*Генна терапія та редагування генів на основі CRISPR є перспективними підходами, але для оцінювання їх ефективності та безпеки необхідні клінічні випробування.*

### Рекомендація 3

*Необхідне мультидисциплінарне лікування, зокрема в спеціалізованих центрах, яке поєднує візуалізаційні дослідження, терапію та комплексну підтримку пацієнтів із ГСГ.*

## ГЛОБАЛЬНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Сьогодні ГСГ є серйозною проблемою, оскільки її важко діагностувати та лікувати в усіх регіонах світу. За даними реєстру НІСС, наслідки для СС-здоров'я є негативними. Як відомо, перша серйозна СС-подія в середньому відбувається у віці 31 рік, а у 4% пацієнтів – у віці до 18 років (Tromp et al., 2022). На жаль, нерівність у лікуванні пацієнтів із ГСГ суттєво поглиблює цю проблему: у реєстрі НІСС пацієнти з країн із нижчим рівнем доходу мають вищі рівні ХС ЛПНЩ під час лікування та переживають свою першу СС-подію приблизно на 10 років раніше, ніж у країнах із вищим

рівнем доходу (середній вік 24,5 проти 37 років). Важливим аспектом є обмежений або відсутній доступ до новітніх високоєфективних методів зниження рівня ХС ЛПНЩ, а також до генетичного тестування для полегшення діагностики менш важких або екстремальних фенотипів (Tromp et al., 2022). Ці висновки підкріплюють заклик до дій щодо поліпшення лікування пацієнтів із ГСГ у всьому світі (Groselj et al., 2022; Wilemon et al., 2020; Vallejo-Vaz et al., 2015).

### Чому потрібен глобальний погляд на ГСГ

За інформацією з реєстру НІСС:

- Недостатня обізнаність.
- Гіподіагностика – відсутність національних програм скринінгу рівня ХС, зокрема універсального педіатричного скринінгу на СГ, і обмежений доступ до генетичного тестування.
- Відсутність систематичних діагностичних критеріїв (генетичних, варіабельність рівнів ХС ЛПНЩ).
- Перешкоди для лікування – новіші методи лікування або аферез ЛП недоступні або обмежено доступні через варіабельність реімбурсації.
- Врахування ефектів засновника за деяких умов.

Ці розбіжності збільшаться, якщо припустити, що застосування нових методів лікування й надалі обмежуватиметься у країнах із високим рівнем доходу.

Також терміново необхідні зміни щодо політики системи охорони здоров'я, зокрема на глобальному та регіональному рівнях, щоб гарантувати всім пацієнтам із ГСГ якнайшвидше ефективне лікування для поліпшення СС-результатів.

### КЛЮЧОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

*Експерти EAS наполягають на необхідності створення національних скринінгових програм з урахуванням систем охорони здоров'я та культур окремих країн. Вони лежать в основі універсальних рекомендацій із раннього виявлення ГСГ за допомогою загального або систематичного каскадного скринінгу. Група виступає за проведення генетичного тестування для полегшення каскадного скринінгу; там, де це ще неможливо або проблеми, пов'язані з конфіденційністю, обмежують впровадження, скринінг на основі відсікання за рівнем ХС ЛПНЩ однаково прийнятний.*

*Створення освітніх програм для підвищення обізнаності як клініцистів, починаючи з медичних навчальних закладів, так і пацієнтів.*

*Розробка на місцевому (інституційному), регіональному та урядовому рівнях керівних принципів управління, які враховують ресурси, зокрема доступ до спеціалізованих центрів і ефективну гіполіпідемічну терапію. Вони мають стосуватися витрат, пов'язаних із лікуванням і доступом до догляду.*

### УПРОВАДЖЕННЯ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Систематичне впровадження настанов є важливим, але водночас складовою частиною поліпшення догляду хворих із ГСГ. У реальній практиці основними проблемами є відсутність доступу до візуалізаційних методів дослідження та використання адекватної терапевтичної стратегії з кількома лікарськими засобами.

Хоча досягнення мети, ймовірно, завдяки новим методам лікування спроститься, підвищення обізнаності клініцистів щодо ГСГ та підвищення доступу до візуалізаційних методів дослідження та лікування є першочерговим завданням.

Потрібний новий підхід щодо забезпечення оптимального лікування, особливо в країнах із низьким рівнем доходу, де нові ліки не схвалені або мають високу вартість та може бути відсутнім доступ до складних клінічних підходів. Такими підходами може бути використання телемедицини для підтримання прихильності, особливо в пізньому підлітковому / ранньому дорослому віці, веб-навчання та обговорення випадків, як-от глобальна мережа EAS Lipid Clinics



Network, разом з іншими ініціативами, що підтримують EAS та Міжнародне товариство атеросклерозу (Cesaro et al., 2020; Alieva et al., 2020).

Групи захисту прав пацієнтів мають вирішальне значення для розширення прав і можливостей пацієнтів, а також виступають за покращення догляду, розширення доступу до нових методів лікування та впливу на політику системи охорони здоров'я. Експерти рекомендують багатогранний підхід, зокрема навчання всіх зацікавлених сторін, підвищення кваліфікації постачальників медичних послуг, створення мультидисциплінарної команди, просування колегіальної медицини, започаткування навчально-методичного партнерства та забезпечення адекватного фінансування медичних послуг (Sarkies et al., 2022; Watts et al., 2020).

Сучасна політика системи охорони здоров'я (як у Японії) має зосередитися на специфічних потребах країни та залучити фінансування для дуже рідкісного захворювання з особливими потребами, маючи на меті як поліпшувати, так і підтримувати оптимальний догляд пацієнтів із ГСГ, зосередившись на ефективній діагностиці та фінансуванні передових методів терапії (Tada et al., 2022). Дані реєстру щодо результатів лікування пацієнтів слід використовувати для формування політики системи охорони здоров'я. Якісні клінічні реєстри слід використовувати як мережу спільних центрів клінічного вдосконалення, здатних надавати рекомендації постачальникам (Tromp et al., 2022).

## ВИСНОВКИ

Зрештою, оновлені клінічні рекомендації щодо ГСГ пояснюють генетичну складність захворювання і надають практичні рекомендації щодо усунення нерівності в доступі до лікування цієї патології у всьому світі. Ключовими перевагами документа є оновлені критерії клінічної діагностики ГСГ та рекомендації щодо пріоритетності фенотипових ознак над генотипом.

Отже, рівень ХС ЛПНЩ  $>10$  ммоль/л ( $>400$  мг/дл) свідчить про ГСГ і потребує подальшого обстеження. До документа також увійшли обговорення та рекомендації для клініцистів щодо інтерпретації результатів генетичного тестування та планування сім'ї чи вагітності. Терапевтичні рішення ґрунтуються на рівні ХС ЛПНЩ. Комбінована терапія, спрямована на зниження рівня ХС ЛПНЩ – як фармакологічне втручання, так і аферез ЛП – є основоположною.

Додавання нових ефективних методів лікування (тобто інгібіторів пропротеїнконвертази субтилізину / кексину типу 9, а потім евінакумабу та/або ломітапіду) можливе для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ або зменшення потреби в аферезі ЛП. Щоб покращити ефективність лікування ГСГ у всьому світі, необхідно розробити національні програми скринінгу, освітні програми для підвищення обізнаності про це захворювання та керівні принципи лікування, які враховуватимуть місцеві реалії догляду, зокрема доступ до спеціалізованих центрів, вартість препаратів. Вищевказані рекомендації мають вирішальне значення для ранньої діагностики, кращого догляду та покращення стану ССС для пацієнтів із ГСГ. Попри серйозний несприятливий вплив на СС-здоров'я, сьогодні ГСГ ще недостатньо діагностується та/або виявляється надто пізно, а її лікування залишається на неналежному рівні.

За останнє десятиліття досягнуто значного прогресу, особливо завдяки новим високоефективним методам лікування, які знижують рівень ХС ЛПНЩ і є перспективними для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, сприяючи поліпшенню виживаності та якості життя пацієнтів із ГСГ. Але лишаються і серйозні виклики, що потребують якомога швидшого розв'язання. Пріоритетним є покращення обізнаності про захворювання, рання діагностика та лікування, а також усунення нерівності в доступі до всіх методів лікування, особливо в регіонах із низьким рівнем доходу. Оновлена консенсусна заява EAS містить практичні вказівки, необхідні для поліпшення догляду, СС-здоров'я та якості життя пацієнтів із ГСГ.

*Підготував Денис Соколовський*

*Оригінальний текст документа читайте на сайті  
[www.eas-society.org](http://www.eas-society.org)*