

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Агрессивное течение атеросклероза при гиперлипопротеинемии (а): серия клинических случаев

Намиток А. М.^{1,2*}, Зафираки В. К.², Донец Е. К.¹, Маляревская О. В.¹, Карабахчиева К. В.², Яхутль А. Н.³

¹ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского", Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, Россия

³ГБУЗ Республики Адыгея "Адыгейская республиканская клиническая больница", Майкоп, Россия

В настоящее время во всем мире неуклонно растет интерес к липопротеину (а) [ЛП(а)] как одному из наиболее важных маркеров раннего развития и агрессивного течения атеросклероза. Данная тенденция обусловлена как появлением новых знаний о патогенезе гиперлипопротеинемии (а), так и разработкой новых методов ее лечения, которые ожидаются в скором времени. Многообразие клинических проявлений атеросклероза, связанного с высокими концентрациями ЛП(а), приводит таких пациентов к специалистам различного профиля. Цель данной статьи — продемонстрировать на примерах из повседневной клинической практики двух липидных центров г. Краснодара разнообразие клинических сценариев развития и прогрессирования атеросклероза как системного заболевания у пациентов с очень высокими уровнями ЛП(а), а также расставить акценты на современных возможностях и будущих перспективах лечения гиперлипопротеинемии (а).

Ключевые слова: гиперлипопротеинемия (а), атеросклероз, инфаркт миокарда, липопротеин (а), реваascularization.



Для цитирования: Намиток А. М., Зафираки В. К., Донец Е. К., Маляревская О. В., Карабахчиева К. В., Яхутль А. Н. Агрессивное течение атеросклероза при гиперлипопротеинемии (а): серия клинических случаев. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):591-596. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2873. EDN NXAEMO

Aggressive course of atherosclerosis in hyperlipoproteinemia (a): a case series

Namitokov A. M.^{1,2*}, Zafiraki V. K.², Donec E. K.¹, Malyarevskaya O. V.¹, Karabakhchieva K. V.², Yahutl' A. N.³

¹Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³Adygeya Republic Clinical Hospital, Maikop, Russia

Currently, worldwide interest in lipoprotein(a) (LP(a)) as one of the most important markers of premature and aggressive atherosclerosis is steadily growing. This trend is due to both the new data on the pathogenesis of hyperlipoproteinemia (a) and the development of novel treatment methods in the near future. The variety of clinical manifestations of atherosclerosis associated with high LP(a) concentrations leads such patients to specialists of various profiles. The aim of this paper was to demonstrate, using examples from the practice of two lipid centers in Krasnodar, the diversity of clinical scenarios of atherosclerosis as a systemic disease in patients with very high LP(a) levels, as well as to highlight the current and future options for the treatment of hyperlipoproteinemia (a).

Keywords: hyperlipoproteinemia (a), atherosclerosis, myocardial infarction, lipoprotein(a), revascularization.

For citation: Namitokov A. M., Zafiraki V. K., Donec E. K., Malyarevskaya O. V., Karabakhchieva K. V., Yahutl' A. N. Aggressive course of atherosclerosis in hyperlipoproteinemia (a): a case series. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):591-596. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2873. EDN NXAEMO

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): apakella@mail.ru

Received/Поступила: 08.02.2023

Review received/Рецензия получена: 07.05.2023

Accepted/Принята в печать: 22.12.2023

Введение

В 1963 г. K. Berg был впервые описан ранее неизвестный биохимический маркер, связанный с развитием атеросклероза — липопротеин (а), ЛП(а) [1]. За

прошедшие 60 лет ЛП(а) прошел путь от некорректируемого фактора риска до одной из основных мишеней для фармакологического воздействия в лечении и профилактике атеросклероза. Благодаря исследованиям P. R. Kamstrup и соавт. в 2009 г. были получе

ны генетические доказательства того, что ЛП(а) является причинным фактором атерогенеза, а не просто биомаркером [2]. На сегодняшний день хорошо изучены патофизиологические аспекты влияния высоких концентраций ЛП(а) на развитие раннего атеросклероза. Установлено участие ЛП(а) как в преатеросклеротическом процессе, так и непосредственно в формировании самой атеросклеротической бляшки [3, 4]. К преатеросклеротическим механизмам относят индукцию окислительного стресса и развитие воспалительного ответа в стенке сосуда ввиду схожести частицы ЛП(а) с фибронектином, что влечет за собой повышенный риск развития тромбообразования. К атерогенному механизму относят способность стимулировать образование, а также связывать и переносить окисленные фосфолипиды в место повреждения стенки сосуда [3-5]. Повышение концентрации ЛП(а) на 80-90% генетически детерминировано и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. К двухлетнему возрасту устанавливается стабильный уровень ЛП(а), который далее остается постоянным в течение всей жизни [6].

В настоящее время проводится ряд исследований, цель которых — доказать клиническую пользу от снижения уровня ЛП(а) с помощью таргетной медикаментозной терапии [7].

К сожалению, несмотря на имеющиеся рекомендации [8,9] в России ЛП(а) не является лабораторным показателем, определение которого входило бы в стандартную оценку липидного профиля, даже у пациентов молодого возраста, перенесших сердечно-сосудистую катастрофу. Данное обстоятельство приводит к гиподиагностике гиперлипопротеинемии (а) и отсутствию внятного понимания генеза клинически значимого раннего развития или рецидивирующего течения атеросклероза у конкретного пациента. О важности каскадного скрининга уровня ЛП(а) у родственников пробанда, а также обязательно включения данного показателя в оценку липидограммы у пациентов со ранними сосудистыми катастрофами свидетельствуют российские, европейские и американские рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями [8-11].

В данной статье мы приводим серию клинических наблюдений пациентов с высокими уровнями ЛП(а), сопровождавшимися ранним развитием коронарного атеросклероза, а также атеросклеротическими поражениями других сосудистых бассейнов. Цель работы — продемонстрировать многообразие клинических проявлений атеросклероза при гиперлипопротеинемии (а) и обсудить перспективы диагностики и лечения таких больных.

Клинический случай №1

Пациент М., 32 год, поступил в приемное отделение ГБУЗ "НИИ-ККБ №1" с впервые возникшими жа-

лобами на интенсивные давящие боли за грудиной длительностью около 1 часа. На ЭКГ выявлена депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 2 мм. Выполнена экстренная коронароангиография (КАГ), по результатам которой выявлен критический стеноз (более 90%) правой коронарной артерии (ПКА). Экстренно выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) ПКА с имплантацией стента с лекарственным покрытием.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание невысокие нативные значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) (1,6 ммоль/л) и общего холестерина (ОХС) — 3,56 ммоль/л. Кроме того, у пациента не было других известных факторов риска сердечно-сосудистых событий, таких, как курение, малоподвижный образ жизни, ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка составил при поступлении 3,02 мг/л.

После выписки из стационара пациенту был изменен уровень ЛП(а) — 109 мг/дл. Можно полагать, что именно гиперлипопротеинемия (а), вероятно, стала единственным выявленным фактором риска развития острого ишемического события у 32-летнего мужчины.

Комментарий

Основной диагноз, поставленный в данном клиническом случае — ишемическая болезнь сердца, наличие которой диктует необходимость приема статинов с целью снижения уровня ХС-ЛНП менее 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8±4 нед. Таким образом, целевое значение ХС-ЛНП у данного пациента — менее 0,8 ммоль/л. Назначение 40 мг аторвастатина, что соответствует современным рекомендациям, не привело к необходимому изменению уровня ХС-ЛНП — через 6 месяцев приема статина уровень ОХС — 2,59 ммоль/л, ХС-ЛНП 1,16 ммоль/л.

Данный пример демонстрирует возможность развития раннего атеросклероза у пациента с единственным выявленным фактором риска в виде гиперлипопротеинемии (а), что подтверждает современный тренд клинических рекомендаций, нацеленных на расширение показаний к оценке ЛП(а) среди широких групп населения.

Клинический случай №2

Пациент И., 56 лет поступил в региональный сосудистый центр с клинической картиной острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. При выполнении КАГ выявлены критические стенозы передней нисходящей артерии (ПНА). Выполнено ЧКВ соответствующих артерий. При выполнении дообследования у пациента выявлен 80% стеноз левой подключичной артерии (ПКЛА) с формированием

steal-синдрома, окклюзия правой внутренней сонной и 70% стеноз левой позвоночной артерий. В последующем пациенту поэтапно были выполнены ЧКВ левой ПКЛА и позвоночной артерии.

Комментарий

При оценке факторов риска данного пациента обращает на себя внимание многолетний, плохо поддающийся контролю инсулин-потребный СД 2 типа. Других значимых факторов риска – АГ, хроническая болезнь почек, ожирение, малоподвижный образ жизни, длительное курение, значимая дислипидемия – у пациента не выявлено. Уровень ОХС у пациента на фоне приема 20 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба 6,12 ммоль/л, ХС-ЛНП 3,77 ммоль/л, индексные значения до приема холестерин-снижающей терапии составляли ОХС – 6,55 ммоль/л, ХС-ЛНП 5,01 ммоль/л. При выполнении анализа на ЛП(а) был получен результат 233 мг/дл. Очевидно, что в данном случае большой вклад в величину ОХС и ХС-ЛНП вносят именно крайне высокие значения ЛП(а). Согласно клиническим рекомендациям экспертов Европейского общества кардиологов, значения ЛП(а) более 180 мг/дл приравниваются по степени риска развития ранних сердечно-сосудистых событий к пациентам с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) [7]. Таким образом, в представленном примере мы наблюдаем развитие тяжелого мультифокального атеросклероза, развившегося на фоне СД и гиперлиппротеинемии (а).

Клинический случай №3

Мужчина 40 лет с ранним дебютом ишемической болезни сердца и анамнезом проведения ЧКВ в возрасте 27 и 33 лет с имплантацией суммарно девяти стентов. При нативном измерении уровень ОХС в 27 лет составлял около 14 ммоль/л. В семейном анамнезе обращает внимание ранняя смерть отца от повторного инфаркта миокарда в возрасте 57 лет (первый инфаркт в 27 лет). Других модифицируемых факторов риска у пациента не обнаруживалось. На фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг удалось снизить уровень ОХС до 7,88 и ХС-ЛНП до 6,02 ммоль/л. Пациент получал прерывистый курс инъекций эволокумаба за счет собственных средств (по мере наличия финансовой возможности). При выполнении генетического исследования выявлена гомозиготная мутация APOB (NP_000375.2:p.Arg3527Gln NM_000384.2:c.10580G>A NC_000002.11:g.21229160C>T). Также был измерен уровень ЛП(а) пациента, который составил 148 мг/дл. Уровень ЛП(а), измеренный у дочери пациента, составлял 89 мг/дл. В 41-летнем возрасте пациент умер от повторного ИМ.

Комментарий

Данный клинический случай иллюстрирует сочетание двух нарушений липидного обмена – гомози-

готной СГХС и гиперлиппротеинемии (а) – каждое из которых характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Кумулятивное бремя двух генетически детерминированных проатерогенных липопротеинов, ЛНП и ЛП(а), может иметь синергичный эффект, приводя к дополнительному ускорению развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гетерозиготной СГХС. В исследовании R.Alonso и соавт. с участием 1960 пациентов с СГХС и их 957 родственников без СГХС было показано, что гетерозиготная СГХС сочеталась с гиперлиппротеинемией (а) (более 50 мг/дл) значительно чаще, чем в целом в популяции (29,3% против 22,2%, $p < 0,0001$) [12]. H. G. Kraft и соавт. показали, что пациенты, являющиеся гомозиготами по гену рецептора ЛНП с двумя нефункционирующими аллелями, имели в 2 раза более высокие уровни ЛП(а), чем гетерозиготы [13].

Однозначно объяснить причину существенного повышения ЛП(а) у пациентов с различными формами СГХС пока не удастся. Требуются дальнейшие исследования.

Клинический случай №4

Мужчина 64 лет. Семейный анамнез собрать не удалось, т.к. пациент рос в детском доме. Анамнез курения в течение более 30 лет, в настоящее время не курит 10 лет. СД 2 типа с 2006 г. Симптомы стенокардии напряжения появились в 2010 г. в возрасте 52 лет, в связи с чем в 2012 г. выполнено маммарокоронарное шунтирование ПНА и аутовенозное аортокоронарное шунтирование ПКА. В 2013 г. выполнена ЧКВ левой ПКЛА. В 2017 г. перенес инфаркт миокарда, в 2020 г. – ишемический инсульт. С 2010 г. проводилась терапия статинами умеренной интенсивности – розувастатин 10 мг или аторвастатин 20 мг, терапия АГ, антикоагулянтная терапия по поводу фибрилляции предсердий (выявлена в 2014 г.). В 2019 г. вновь появились симптомы стенокардии напряжения, медикаментозная антиангинальная терапия – без существенного эффекта. В декабре 2021 г. на фоне приема розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг ОХС 3,6 ммоль/л, ХС-ЛНП 2,17 ммоль/л.

24.11.2021 в ходе выполнения КАГ попытка проведения диагностического катетера оказалась безуспешной из-за субокклюзии ПКЛА. 07.12.21 впервые был выявлен высокий уровень ЛП(а) в крови – 208 мг/дл. С декабря 2021 г. в дополнение к розувастатину 20 мг и эзетимибу 10 мг начал получать инъекции алирокумаба 75 мг 2 раза в мес. Пациент был направлен в НМИЦ ССХ им. Бакулева для обследования и определения тактики ведения. На момент госпитализации в НМИЦ ССХ липидный профиль (13.01.2022): ОХ 2,3 ммоль/л, ХС-ЛНП 0,84 ммоль/л.

Селективная КАГ в НМИЦ ССХ: ствол левой коронарной артерии в дистальной трети стеноз 50-55%,

стеноз ПНА в проксимальной трети 60%, в средней трети протяженная субокклюзия; окклюзия огибающей артерии в проксимальной трети; стеноз ПКА в средней трети 60%.

При ангиографии брахиоцефальных артерий в данном сосудистом бассейне с обеих сторон выявлены многочисленные стенозы величиной от 45% до 95%, что затрудняло проведение КАГ через лучевой доступ. Ангиография артерий нижних конечностей также выявила многочисленные многоуровневые стенозы артерий нижних конечностей с обеих сторон, величиной от 55% до 80%. Ангиография почечных артерий: в проксимальной трети левой почечной артерии стеноз 75%, в правой – ранее установленный стент.

Комментарий

Представленный случай иллюстрирует результат неблагоприятного сочетания нескольких факторов риска атеросклероза: курение, СД, АГ, высокий уровень ЛП(а), причем последний был установлен у пациента тогда, когда атеросклероз вызвал поражение практически всех сосудистых бассейнов: церебрального, коронарного, артерий верхних и нижних конечностей, почек. Возникавшая вновь и вновь необходимость в последовательно выполнявшихся операциях по реваскуляризации коронарных артерий, ПКЛА, внутренней сонной, почечной, подвздошной артерий не вызвала у врачей соответствующей настороженности, а проводившаяся гиполипидемическая терапия умеренными дозами статинов была совершенно недостаточной.

Клинический случай №5

Мужчина, 35 лет. Семейный анамнез не отягощен. В 34 года перенес первичный инфаркт миокарда, ЧКВ инфаркт-связанной артерии, через 2 месяца – плановое аорто-коронарное шунтирование. Пациент с 28-летнего возраста знал о повышенном уровне ОХС (около 8 ммоль/л), однако ввиду отсутствия каких-либо жалоб назначавшуюся ему гиполипидемическую терапию до развития первого сердечно-сосудистого события отвергал. На фоне приема комбинированной гиполипидемической терапии (розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг) значения ОХС – 5,7 ммоль/л, ХС-ЛНП – 3,5 ммоль/л. Других факторов риска сердечно-сосудистого события – курение, ожирение, СД, АГ, малоподвижный образ жизни и т.д. у пациента не выявлено. При выполнении ультразвукового исследования других сосудистых бассейнов – брахиоцефальные, нижних конечностей – признаков гемодинамически значимого атеросклероза не обнаружено.

Пациенту было выполнено генетическое исследование, однако патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей, ответственных за СГХС, выявлено не было. Согласно

Голландским диагностическим критериям гетерозиготной СГХС (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) у пациента 13 баллов. При выполнении анализа на ЛП(а) был получен результат 274 мг/дл.

Комментарий

Представленный клинический пример демонстрирует случай высокого значения ЛП(а), что в отсутствие других факторов риска, вероятно привело к раннему развитию тяжелого коронарного атеросклероза. Очевидна необходимость выполнения таким пациентам процедур афереза ЛП(а), однако данное лечебное вмешательство практически недоступно в большинстве регионов России. Другая ожидаемая альтернатива – применение лекарственных препаратов на основе антисмысловых олигонуклеотидов, способных существенно (до 90%) снижать уровень ЛП(а) [14]. В настоящий момент проводятся исследования нескольких молекул-кандидатов для лечения пациентов с гиперлипопротеинемией (а) [15, 16].

Обсуждение

Каждый из представленных в статье пациентов имеет тяжелую гиперлипопротеинемию (а), в связи с чем справедливым будет отметить, что все имеющиеся методы коррекции этого состояния – аферез, антисмысловые олигонуклеотиды к белку апо (а), ингибиторы PCSK-9 и инклисиран должны рассматриваться в качестве перспективного направления медикаментозного лечения, направленного на предотвращение прогрессирования атеросклероза.

По данным метаанализа К. Awad с соавт., включавшего 2337 пациентов показано статистически значимое снижение уровня ЛП(а) на фоне приема эзетимиба на 7,06% [17]. Однако очевидно, что статистическая значимость в данной ситуации не эквивалентна клинической значимости, т.к. столь небольшое снижение ЛП(а) для пациентов с исходными его значениями выше 100 мг/дл вряд ли может влиять на исходы.

Фактически единственным классом препаратов из имеющего арсенала гиполипидемических средств, способным клинически значимо снижать ЛП(а), являются ингибиторы PCSK-9. Так, в исследовании ODYSSEY Outcomes были продемонстрированы именно терапевтические (т.е. влияние на MACE), а не только биохимические эффекты алирокумаба на ЛП(а) [18]. Однако этот обнаруженный эффект моноклональных гиполипидемических антител требует дальнейшего изучения в больших когортах пациентов. Можно предполагать, что комбинация эзетимиба с ингибиторами PCSK-9 могла бы в наибольшей степени снизить уровень ЛП(а) у таких пациентов.

В 2022 г. в России зарегистрирован инклисиран, представляющий собой малую интерферирующую РНК, ограничивающую выработку белка PCSK-9. В ряде исследований исследовательской программы ORION была показана способность инклисирана зна-

чимо снижать уровень ЛП(а): в ORION-10 (пациенты с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием) на 25,6% [19], в ORION-11 (пациенты с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или эквивалентом риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания) — на 18,6% [20]. Дальнейшие исследования и результаты реальной клинической практики должны расширить представления о клинической пользе применения препаратов, влияющих на PCSK-9.

Представленные нами случаи демонстрируют ранний дебют и агрессивное течение атеросклероза с изолированным или мультифокальным поражением основных сосудистых бассейнов. Такие пациенты могут оказаться на приеме у врачей как терапевтических, так и хирургических специальностей, а также у врачей-неврологов. Сложившаяся в нашей стране практика ведения пациентов с атеросклерозом и дислипидемией обычно оставляет "за кадром" столь значимый фактор риска раннего развития атеросклероза, как ЛП(а), причем не только в рамках первичной профилактики, но зачастую даже после уже свершившейся, явно преждевременной сердечно-сосудистой катастрофы. Многим таким пациентам устанавливают диагноз вероятной или даже определенной (по голландским критериям) СГХС, причем диагноз этот почти никогда не верифицируется с помощью дорогостоящих и малодоступных генетических тестов.

Тем не менее, выделение среди них когорты пациентов с гиперлипопротеинемией (а) имеет значение как для понимания возможного вклада этого фактора

в атерогенез у конкретного индивидуума, так и с позиций применения ожидаемых в недалеком будущем новых лекарственных препаратов, потенциально способных радикально изменить подходы к ведению таких пациентов.

Заклучение

Гиперлипопротеинемия (а) представляет собой распространенное, но, к сожалению, пока недооцененное медицинским сообществом состояние. Как самостоятельно, так и в сочетании с другими хорошо известными факторами риска высокий уровень ЛП(а) может играть ключевую роль в патогенезе атеросклероза, прежде всего у пациентов трудоспособного возраста. Представляется необходимой популяризация знаний о гиперлипопротеинемии (а) среди всех категорий специалистов, занимающихся ведением пациентов с атеросклерозом, а также создание отдельного регистра таких больных в России.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/63.

Funding. The research is carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation in the framework of the scientific project # MFI-20.1/63.

References / Литература

1. Berg K. A new serum type system in man—the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-382. DOI:10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
2. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301(22):2331-2339. DOI:10.1001/JAMA.2009.801.
3. Zueva IB, Baratashvili GG, Krivonosov DS, Buch AV, Sidorkevich SV. Modern ideas about the role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events. The possibilities of therapy. *Arterial'naja gipertenzija.* 2016;22(3):232-243. (In Russ) [Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., Буч А.В., Сидоркевич С.В. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(3):232-243]. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.
4. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7(5):389-395. DOI:10.1007/s11883-005-0052-y.
5. Koschinsky ML. Novel Insights Into Lp(a) Physiology and Pathogenicity: More Questions Than Answers? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2006;6(4):267-278. DOI:10.2174/187152906779010764.
6. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518-28. DOI:10.1056/NEJMoa0902604.
7. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al/ Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925-3946. DOI:10.1093/eurheartj/ehac361.
8. Ezhov M. V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
9. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias.* 2020;1(38):7-42 (in Russ) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
11. Lloyd-Jones D, Morris P, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(14):1366-1418. DOI:10.1016/j.jacc.2022.07.006
12. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1982-9. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.063.
13. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, et al. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(2):522-8. DOI:10.1161/01.atv.20.2.522.
14. Afanasieva O. I., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N. Antisense Oligonucleotides and Therapeutic Monoclonal Antibodies as a Basement for Novel Biological Lipidlowering Drugs. *Russ J Cardiol.* 2018;23(8):99-109 (in Russ) [Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(8):99-109]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
15. Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12):1573. DOI:10.3390/ph15121573.

16. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(20):1855-1864. DOI:10.1056/NEJMoa2211023.
17. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs.* 2018;78(4):453-462. DOI:10.1007/s40265-018-0870-1.
18. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):133-144. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.057.
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519. DOI:10.1056/NEJMoa1912387.
20. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530. DOI:10.1056/NEJMoa1913805.

Сведения об Авторах/About the Authors

Намитокв Алим Муратович [Alim M. Namitokov]

eLibrary SPIN 6937-7443, ORCID 0000-0002-5866-506X

Зафираки Виталий Константинович [Vitaly K. Zafiraki]

eLibrary SPIN 9844-3747, ORCID 0000-0003-3883-8696

Донец Екатерина Константиновна [Ekaterina K. Donets]

ORCID 0000-0002-5588-0768

Маляревская Ольга Владимировна [Olga V. Malyarevskaya]

ORCID 0000-0003-1522-1466

Карабахцьева Карина Витальевна [Karina V. Karabakhtsieva]

ORCID 0000-0002-1543-2987

Яхутль Альбина Нурбиевна [Albina N. Yahutl]

eLibrary SPIN 9946-2377, ORCID 0000-0001-9035-8599