

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Лipoprotein(a), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск

Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В конце XX века установлен вклад гиперлипопротеинемии(a) в раннее появление и тяжелое течение атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий, показана его взаимосвязь с развитием стеноза аортального клапана. Результаты эпидемиологических исследований позволяют определить липопротеин(a) (Лп(a)) как новую мишень диагностики, профилактики и фармакотерапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Атерогенность Лп(a) выше, чем липопротеинов низкой плотности в 6 раз и может быть причиной быстро прогрессирующего и раннего атеросклероза. Консенсус Европейского общества атеросклероза 2022 года определил пороговое значение Лп(a) для "исключения" риска атеросклеротических ССЗ менее 30 мг/дл. Диапазон значений Лп(a) между 30 мг/дл и 50 мг/дл создают так называемую "серую зону" когда следует учитывать возможный риск, связанный с Лп(a), а также другие факторы риска ССЗ. При значении Лп(a) >180 мг/дл риск ССЗ эквивалентен риску пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. В данном обзоре обсуждаются генетические и патофизиологические свойства Лп(a), а также эпидемиологические данные, демонстрирующие его влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость. Экстракорпоральные методы удаления избытка Лп(a) из сыворотки крови являются в настоящее время единственным доказанным вариантом коррекции данной дислипидемии. Каскадная плазмофильтрация способствует снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и Лп(a) более чем на 60%, а также снижению уровня окисленных фосфолипидов в плазме. Согласно отечественным рекомендациям 2023 года, критериями для проведения экстракорпорального лечения является уровень Лп(a) >50,0 мг/дл. Приводятся рекомендации по скринингу и лечению пациентов с повышенным уровнем Лп(a), а также спектр разрабатываемых фармакотерапевтических препаратов для снижения его уровня в крови.

Ключевые слова: аортальный стеноз, атеросклероз, лечение, липопротеин(a), плазмофильтрация, прогноз, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск.



Для цитирования: Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М. Лipoprotein(a), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):559-565. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3080. EDN QZQZAN

Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk

Polyakova E. A., Khalimov Yu. S., Bazhenova E. A., Bakher T. M.

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

At the end of the 20th century, the contribution of hyperlipoproteinemia (a) to early development and severity of coronary, cerebral and peripheral artery atherosclerosis was established, and its association with the development of aortic valve stenosis was shown. The results of epidemiological studies allow us to consider lipoprotein(a) (Lp(a)) as a new target for the diagnosis, prevention and pharmacotherapy of atherosclerotic cardiovascular diseases. The atherogenicity of Lp(a) is 6 times higher than that of low-density lipoproteins and can be the cause of early and rapid progression of atherosclerosis. The 2022 European Atherosclerosis Society statement stated that the threshold value of Lp(a) for "excluding" the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases is less than 30 mg/dL. The range of Lp(a) values between 30 mg/dL and 50 mg/dL creates the so-called "grey zone" when the possible risks associated with Lp(a) and other cardiovascular risk factors should be considered. At Lp(a) values >180 mg/dL, the risk of cardiovascular diseases is equivalent to the risk of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. This review will discuss the genetic and pathophysiological properties of Lp(a), and the epidemiological data demonstrating its effect on cardiovascular morbidity. Extracorporeal methods for removing excess Lp(a) from blood serum are currently the only proven option to correct this dyslipidemia. Cascade plasmafiltration helps reduce LDL-cholesterol and Lp(a) levels by more than 60%, as well as to decrease the level of oxidized phospholipids in plasma. It should be noted that according to 2023 domestic recommendations, the criteria for extracorporeal treatment are Lp(a) >50.0 mg/dl. The review provides recommendations for screening and treatment of patients with elevated Lp(a) levels, as well as a range of pharmacotherapeutic drugs being developed to reduce its level in the blood.

Keywords: aortic stenosis, atherosclerosis, treatment, lipoprotein(a), plasmafiltration, prognosis, cardiovascular diseases, cardiovascular risk.

For citation: Polyakova E. A., Khalimov Yu. S., Bazhenova E. A., Bakher T. M. Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):559-565. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3080. EDN QZQZAN

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): polyakova_ea@yahoo.com

Received/Поступила: 09.07.2024

Review received/Рецензия получена: 16.07.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

В настоящее время атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), принявшие характер эпидемии, являются основной причиной смертности как в мире, так и в Российской Федерации [1-3]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прогноз течения атеросклероза во многом зависят от контроля и достижения целевых показателей как холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), так и холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности [3]. Тем не менее, даже при исходно невысоком уровне ХС ЛНП и регулярной гиполипидемической терапии, возможно прогрессирование атеросклероза [3, 4]. Одной из причин распространения атеросклеротического процесса и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)) [4, 5].

Лп(а) впервые был описан К. Berg в 1963 г. как одна из модификаций ЛНП [5]. Более поздние исследования показали, что Лп(а) и ЛНП — это разные частицы, так как относятся к разным классам¹. До настоящего времени существуют различные подходы к терминологии, применяемой для этого макромолекулярного комплекса. Многие исследователи придерживаются термина липопротеин(а), а часть — считают, что необходимо использовать формулировку "липопротеид(а)". В отечественной и зарубежной литературе наиболее распространено использование термина "липопротеин(а)", так как комплекс является представителем класса сложных белков, простетическая группа которых представлена липидом.

По оценкам популяционных исследований 20-30% населения планеты имеют повышенные уровни Лп(а) в сыворотке крови [6]. Генетические и эпидемиологические исследования показали роль этого липопротеина в повышении заболеваемости АССЗ [7]. Так, по данным консенсуса Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) 2022 г., каждый пятый человек в мире подвержен риску развития АССЗ, ассоциированному с высоким уровнем Лп(а) в крови [8].

Несмотря на то, что открытие Лп(а) датируется 1963 г., интерес к нему как к мишени управления сердечно-сосудистым риском (ССР) растет, и в последние годы ведется разработка потенциальных лекарственных методов лечения [7]. Гиперлипидемия(а) находит отражение в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации, Американской коллегии кардиологов как фактор, повышающий риск развития АССЗ [9]. Осенью 2022 года EAS опубликовало согласительный документ о роли Лп(а) как в повышении риска АССЗ, так и аортального стеноза, а Национальная липидная ассоциация в 2022 г. опубликовала заявление о необходимости внедрения оценки Лп(а) в широкую клиническую практику

[6, 9, 10]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества "Нарушения липидного обмена" 2023 г. также отдельное внимание уделено гиперлипидемии(а), пороговым значениям для определения ССР и подходам к коррекции данного нарушения [3]. По состоянию на апрель 2024 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) не одобрило ни одного лекарственного препарата для снижения уровня Лп(а) в крови, наряду с этим, изменение образа жизни оказывает незначительное влияние на уровень этого липопротеина². Клинические исследования лекарственных препаратов для снижения уровня Лп(а) фазы I завершены, фаз II и III продолжаются, а Лп(а) становится новой целью для снижения риска и заболеваемости ССЗ во всем мире, особенно у лиц без факторов риска или с контролируемыми факторами риска [11-14]. Исследование уровня Лп(а) в сыворотке крови имеет решающее значение для персонализированной модификации факторов риска, направленной на снижение глобального бремени ССЗ [15].

В данном обзоре рассмотрены генетические и патофизиологические свойства Лп(а), а также эпидемиологические данные, демонстрирующие его влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость. Приведены рекомендации по скринингу и лечению пациентов с повышенным уровнем Лп(а), а также спектр разрабатываемых фармакотерапевтических препаратов для снижения его уровня в крови [12, 14, 15].

Генетические аспекты Лп(а)

Содержание Лп(а) в крови детерминировано генетически и не зависит от статуса курения, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии и других факторов риска. Прием статинов не влияет на уровень Лп(а) [8, 12].

Концентрация Лп(а) преимущественно определяется генетической изменчивостью локуса *LPA*. Экспрессия гена *LPA* полностью проявляется к 2 годам, а уровень Лп(а) в крови устанавливается к 5 годам жизни человека [6]. Большая часть изменчивости концентрации Лп(а) в крови связана с полиморфизмом повторов крингл-домена IV (KIV) [12]. Согласно литературным данным, концентрация Лп(а) может быть связана и с другими генами (*APOE*, *CETP* и *APOH*) [12]. Оценку риска, связанного с Лп(а), достаточно проводить путем измерения концентрации этого липопротеина в крови, а текущий консенсус EAS уточняет, что генотипирование гена *LPA* и исследование размера экспрессируемой изоформы апо(а) дополнительной ценности не имеют, являясь к тому же дорогостоящими [6, 7]. Однако постепенное накопление результатов исследований по генотипированию гена *LPA* может в дальнейшем способствовать

¹ Khovichunkit W. Lipoprotein(a). 2023. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596274/>

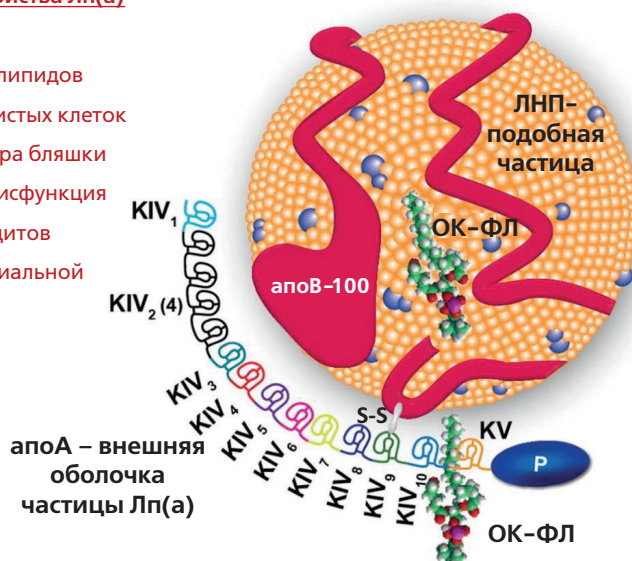
² <https://dps.fda.gov/ndc>.

Проатерогенные свойства Лп(а)

- ↑ Окисления фосфолипидов
- ↑ Образование пенистых клеток
- ↑ Рост липидного ядра бляшки
- ↑ Эндотелиальная дисфункция
- ↑ Хемотаксис моноцитов
- ↑ Воспаление артериальной стенки
- ↑ Кальцификация

Протромботические свойства Лп(а)

- ↓ Активация плазминогена
- ↓ Фибринолиз
- ↓ Ингибитор пути тканевого фактора
- ↑ Ингибитор активации плазминогена 1 типа
- ↑ Активность тромбоцитов



apoA — аполипопротеин А, apoB-100 — аполипопротеин В-100, KIV — крингл-домен IV типа, KV — крингл-домен V типа, Лп(а) — липопротеин(а), ЛНП — липопротеин низкой плотности, ОК-ФЛ — окисленные фосфолипиды, P — протеазоподобный домен, S-S — дисульфидный мостик

Рисунок 1. Структура липопротеина(а) (адаптировано из [7], согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)).

индивидуализации расчёта ССР, так варианты гена *LPA* уже включены в полигенные шкалы оценки ССР у больных с ишемической болезнью сердца [15].

Структура Лп(а), вклад в атерогенез и аортальный стеноз

Лп(а) состоит из двух компонентов: аполипопротеина В-100, содержащего липопротеин, аналогичный ЛНП, и соединенного через дисульфидный мостик с аполипопротеином(а) (apo(a)) (рис. 1).

Апо(а) представляет собой белок, кодируемый геном *LPA*, гомологичный плазминогену [7]. Апо(а) по своей структуре представлен доменами, называемыми "kringle", (криндель, англ.), которые, собственно, и сходны с аналогичными доменами плазминогена. Плазминоген содержит крингл-домены IV типа, но в Лп(а) обнаружены крингл-домены IV (KIV) и V типов. В апо(а) присутствуют десять подтипов KIV. Каждый подтип имеет одну копию, за исключением KIV2, число копий которого может широко варьировать и вызывать гетерогенность молекулярной массы апо(а) в популяции. Количество повторов KIV2 генетически кодируется вариантами локуса *LPA* [12]. Более повторяющиеся домены KIV2 приводят к формированию более крупных изоформ Лп(а) и снижению атерогенности по сравнению с меньшим количеством повторов KIV2 (малые изоформы Лп(а)) [7].

Точный патофизиологический механизм атерогенеза и развития аортального стеноза на фоне высокого Лп(а) неизвестен. Некоторые данные свидетельствуют о том, что атерогенность Лп(а) в 6 раз выше, чем атерогенность ХС ЛНП, и может быть опосредована не только его ускоренным накоплением в атеросклеротической бляшке, но и участием в клеточной передаче сигналов [6]. Кроме того, Лп(а) способствует повышению активности хронического субклинического воспаления и прогрессирования роста атеросклеротической бляшки, в том числе из-за его взаимодействия с окисленными фосфолипидами [7]. В плазме крови окисленные фосфолипиды преимущественно переносятся Лп(а) посредством ковалентного присоединения к апо(а), таким образом, поддерживая хроническое воспаление, атерогенез и процессы кальцификации [15]. Кроме того, апо(а) содержит протеазоподобный домен, гомологичный плазминогену, и теоретически может ингибировать фибринолиз, тем самым увеличивая риск тромбоза [7]. Однако исследования *ex vivo* у человека не продемонстрировали какого-либо влияния снижения Лп(а) на фибринолитическую активность плазмы крови [13]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что повышение Лп(а) не является фактором риска венозных тромбозов и нарушений фибринолиза [1]. Наряду с этим процессы развития и прогрессирования аортального стеноза у пациентов с высоким уровнем Лп(а) могут быть ассоциированы со способ-

ностью этого липопротеина проникать через интиму створок аортального клапана, вызывая воспаление и кальцификацию с последующей деформацией створок [15].

У кого необходимо исследовать уровень Лп(а) в крови?

Российские, европейские и американские рекомендации предписывают измерять Лп(а) хотя бы один раз в жизни у всех лиц старше 18 лет для своевременного выявления повышенного риска ССЗ, что также отражено и в консенсусе EAS 2022 г. [3, 9]. Лицам моложе 18 лет исследование Лп(а) в крови рекомендуется при наличии ранних проявлений атеросклероза, при наличии АССЗ, семейном анамнезе ранних АССЗ у родственников или при известном семейном анамнезе гиперлипидемии(а) [3]. Если известно, что у члена семьи выявлена семейная гиперхолестеринемия с повышением уровня Лп(а) в крови и/или АССЗ, развившееся в молодом возрасте, то рекомендовано проведение каскадного скрининга родственников с определением данного липопротеина в крови [6, 9].

На основе согласительного документа EAS разработано клиническое руководство по оценке индивидуального риска в зависимости от уровня Лп(а) в крови, которое доступно в виде калькулятора на сайте общества и рекомендовано к использованию как врачами, так и пациентами [3].

Современные подходы к коррекции гиперлипидемии(а)

Учитывая возросшую осведомленность врачей и охват лабораторным тестированием содержания Лп(а) в сыворотке крови пациентов, перед клиницистами встает вопрос об интерпретации результатов и способах коррекции в случае выявления гиперлипидемии(а). Для эффективного управления данным фактором риска, необходимо достоверное измерение уровня Лп(а) в крови, оценка факторов, влияющих на концентрацию Лп(а), понимание пороговых значений Лп(а), при которых возрастает ССР, когда необходимость коррекции его уровня становится очевидной.

Оптимальным уровнем Лп(а) в сыворотке крови в зависимости от единиц измерения считается значение $<0,3$ г/л, <30 мг/дл или 75 нмоль/л. В соответствии с клиническими рекомендациями "Нарушения липидного обмена", 2023 г., уровень Лп(а) >50 мг/дл ассоциируется с увеличением ССР [3, 9].

Негенетические факторы также могут способствовать вариативности концентрации данного липопротеина в крови. Большинство традиционных факторов риска существенно не влияет на содержание Лп(а) в крови. Тенденцию к более низкому уров-

ню Лп(а) в крови можно проследить у пациентов на фоне низкоуглеводной диеты и с высоким содержанием полиненасыщенных жиров в рационе, а также при таких состояниях, как гипертиреоз, прием менопаузальной гормональной терапии, тяжелая печеночная недостаточность, выраженный воспалительный процесс (сепсис) [6, 12].

Вместе с тем, прием тиреостатических препаратов или радиоактивного йода, наоборот, увеличивает содержание Лп(а) на 20-25%, а заместительная терапия гипотиреоза снижает Лп(а) на 5-20% [7, 13]. Факторы, способствующие повышению уровня Лп(а), включают высокоуглеводную диету и употребление насыщенных жиров, гипотиреоз, нефротический синдром и беременность [7, 15, 16]. Поэтому, в ряде клинических ситуаций стоит оценивать Лп(а) повторно, например, когда первичная оценка была проведена во время острого воспалительного процесса.

В случае повышения уровня Лп(а) в крови с целью первичной профилактики АССЗ необходимо оценить 10-летний и пожизненный риск с помощью шкал риска для конкретного региона проживания пациента, например, SCORE2 [3]. Для рестратификации риска необходимо рассмотреть возможность оценки индекса коронарного кальция с помощью компьютерной томографии сердца у пациентов с пограничным или промежуточным 10-летним риском АССЗ [3, 9]. Также с целью первичной профилактики необходимо модифицировать основные факторы ССР, включая дислипидемию, артериальную гипертензию, ожирение, курение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет.

В целях вторичной профилактики АССЗ у больных с гиперлипидемией(а) и в сочетании с нецелевым уровнем ХС ЛНП необходимо назначение высокоинтенсивной терапии статинами, возможно, в сочетании с эзетимибом, а в случае их неэффективности рассмотреть возможность назначения пропротеин конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9)-таргетных препаратов (эволюмаб, алирокумаб, инклисиран) [3, 9]. Кроме коррекции содержания ХС ЛНП в сыворотке крови у пациентов с АССЗ и уровнем Лп(а) >50 мг/дл, следует рассмотреть возможность проведения каскадной плазмафильтрации [3]. Также необходимо проводить модификацию основных факторов риска рецидива ССЗ, включая все выше перечисленные факторы риска. Средства фармакотерапии гиперлипидемии(а) находятся на стадии клинических исследований.

Порог Лп(а), повышающий риск АССЗ

В более ранних рекомендациях и консенсусных документах пороговым значением уровня Лп(а) в сыворотке крови считался уровень 50 мг/дл или выше, который было рекомендовано использовать в качестве признака, повышающего 10-летний риск

ACC3 [6]. Консенсус EAS 2022 г. определил пороговое значение Лп(а) для "исключения" риска ACC3 менее 30 мг/дл [6]. Диапазон значений Лп(а) между 30 мг/дл и 50 мг/дл – так называемая "серая зона" когда следует учитывать возможный риск, связанный с Лп(а), а также другие факторы риска ССЗ [3, 6]. При значении Лп(а) >180 мг/дл риск ССЗ эквивалентен риску пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [3].

Способы коррекции гиперлипопротеинемии(а)

В настоящее время не существует лекарственных препаратов, одобренных для целевого воздействия на уровень Лп(а). Коррекция образа жизни не приводит к существенным изменениям Лп(а) [7]. Учитывая эти реалии, рекомендуется агрессивная коррекция модифицируемых ССР с акцентом на индивидуальное для каждого пациента управление уровнем ХС ЛНП, артериального давления, глюкозы в крови, массы тела, повышение физической активности и диеты.

Существуют противоречивые данные о влиянии терапии статинами на содержание Лп(а) в сыворотке крови. Так, величина эффекта варьировала от снижения Лп(а) на 13% (95% доверительный интервал (ДИ) 10-15%) в исследовании CARDS, когда пациенты получали терапию аторвастатином, до обратного эффекта – увеличения уровня Лп(а) на 15% (95% ДИ 13-17%) в Скандинавском исследовании 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) [17, 18]. Вместе с тем, метаанализ 2018 г. не показал какого-либо значимого эффекта терапии статинами на уровень Лп(а) [18]. Несмотря на то, что статины могут незначительно повышать уровни Лп(а), их не следует отменять или снижать дозу у пациентов с повышением Лп(а) в крови, т.к. контроль и достижение целевых значений ХС ЛНП, преобладают над любым потенциальным риском, связанным с увеличением Лп(а) [19].

Существуют данные о влиянии моноклональных антител к PCSK9 (эволюкумаб и алирокумаб) на уровень Лп(а). Степень снижения ССР была наибольшей у пациентов с более высокими исходными показателями Лп(а) в крови. Например, в исследовании FOURIER была проведена стратификация участников по исходному содержанию Лп(а) выше или ниже 120 нмоль/л. У лиц с уровнем Лп(а) >120 нмоль/л, снижение абсолютного риска, при терапии эволюкумабом по сравнению с плацебо, составило 2,41%, а число пациентов, нуждающихся в лечении за 3 года, составило 41 против 1,41% и 71, в случае, если исходный уровень Лп(а) был ниже 120 нмоль/л [20]. Следует отметить, что в данном исследовании на фоне терапии эволюкумабом уровень Лп(а) в сыворотке крови снизился на 27%.

Подобное снижение ССР наблюдали в исследовании ODYSSEY OUTCOMES при содержании Лп(а) >60 мг/дл [21]. Ассоциированное с терапией алирокумабом снижение Лп(а) было независимо связано с более низким риском общих сердечно-сосудистых событий: снижение Лп(а) на 5 мг/дл сопровождалось снижением частоты острых сердечно-сосудистых событий на 2,5% [22].

Также существуют данные о влиянии инклизирана (малая интерферирующая РНК, направленная на деградацию матричной РНК PCSK9), на содержание Лп(а). Так, в исследовании отечественных авторов ко 2-му месяцу терапии инклизираном уровень Лп(а) снизился на 27,8%, а через 1 месяц после второй инъекции (4-й месяц от начала терапии) снижение было чуть менее существенным, но также значимым, и составило 13,9% от исходного [23], что согласуется с данными К.К. Ray и соавт., согласно которым инклизиран способствовал снижению Лп(а) на 18,6% от исходного уровня [24].

В целом, PCSK9-таргетная терапия не имеет прямого показания для лечения гиперлипопротеинемии(а). Данных, подтверждающих рутинное ее использование с целью коррекции гиперлипопротеинемии(а) в сыворотке крови, в настоящее время недостаточно.

Экстракорпоральные методы удаления избытка Лп(а) из сыворотки крови являются в настоящее время единственным доказанным вариантом коррекции данной дислипидемии [3, 9]. Каскадная плазмофильтрация способствует снижению уровня ХС ЛНП и Лп(а) более чем на 60%, а также снижению уровня окисленных фосфолипидов в плазме [1]. Нужно отметить, что согласно отечественным клиническим рекомендациям 2023 г., критериями для проведения экстракорпорального лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией является уровень холестерина ЛНП >5,0 ммоль/л и уровень Лп(а) >50,0 мг/дл [3].

Терапия ниацином также сопровождается снижением содержания Лп(а) в крови на 20-25%, но не рекомендована в качестве способа лечения данной дислипидемии из-за отсутствия достаточной доказательной базы и существенных побочных эффектов [25]. Вместе с тем, исследований эффективности и безопасности ниацина в популяции лиц с повышенным уровнем Лп(а) не проводилось.

Эзетимиб, фибраты и бемпедоевая кислота не оказывают значительного влияния на уровень Лп(а) в крови [26, 27].

Данных о необходимости назначения ацетилсалициловой кислоты пациентам с гиперлипопротеинемией(а) в настоящее время недостаточно и, по меньшей мере, должно определяться категорией ССР конкретного пациента [10, 13].

Повышенное содержание Лп(а) в сыворотке крови взаимосвязано с ранее диагностированным или впервые выявленным кальцинированным аортальным стенозом [8]. Нужно отметить, что на сегодняшний день не существует фармакотерапевтического

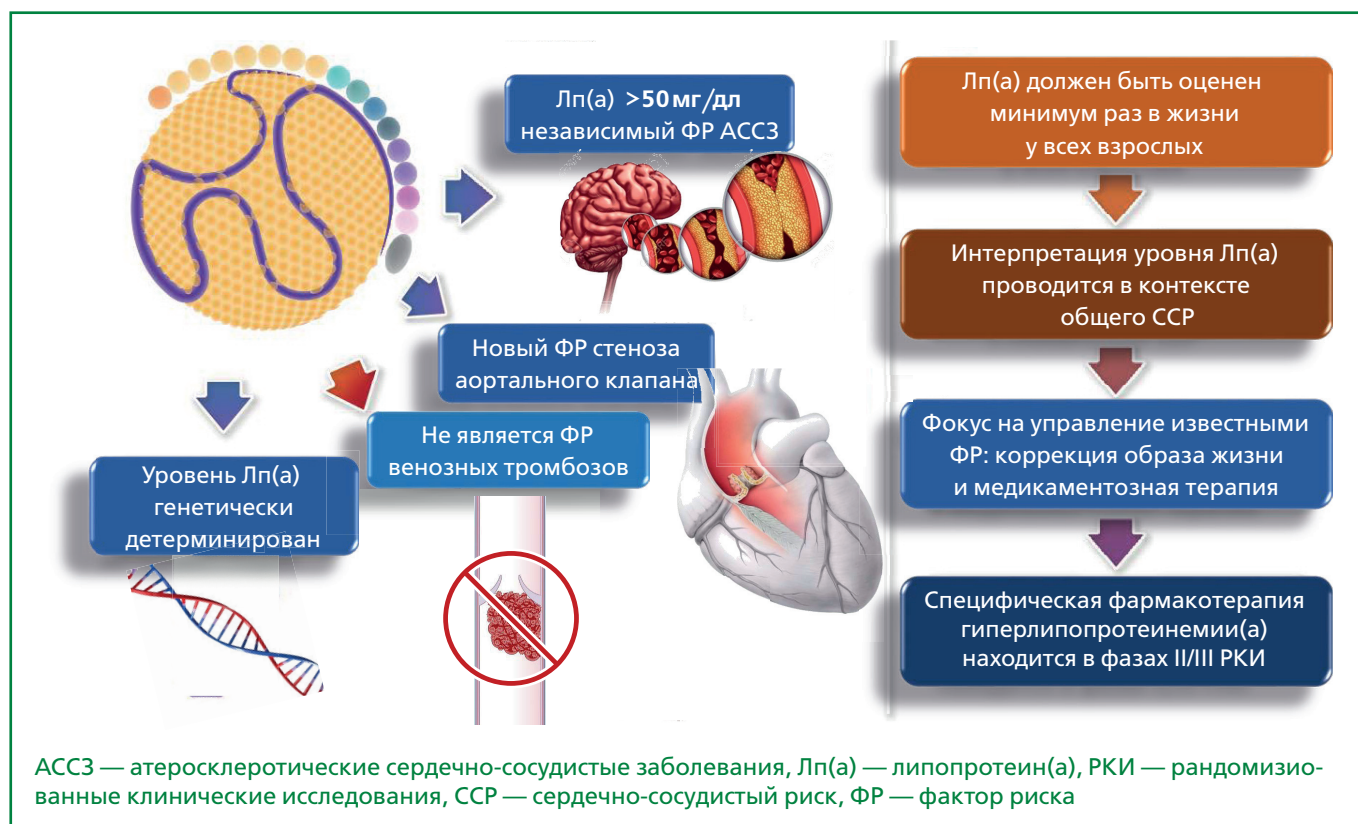


Рисунок 2. Липопротеин(а) как фактора глобального сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [8], согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>))

подхода, способного замедлить прогрессирование аортального стеноза. Лечение симптомного и тяжело-го аортального стеноза заключается в хирургическом вмешательстве или транскатетерной имплантации аортального клапана. Разработка и использование препаратов, которые эффективно и безопасно снижали бы уровень Лп(а) в крови, предотвращая или замедляя прогрессирование аортального стеноза, крайне востребованы, особенно на ранних стадиях.

Перспективы фармакотерапии и управления ССР, ассоциированным с гиперлипопротеинемией(а)

Снижение риска ССЗ за счет коррекции содержания Лп(а) представляет собой одну из наиболее многообещающих терапевтических задач первичной и вторичной профилактики в XXI веке. Перспективы диагностики и лечения гиперлипопротеинемии(а) включают:

1. Расширение возможностей рутинного исследования уровня Лп(а) (рис. 2) [3, 8, 9]:

- Все взрослые с установленным АССЗ;
- Все взрослые с ранним семейным анамнезом АССЗ;
- Лица в возрасте до 18 лет с ишемическим инсультом в анамнезе, семейным анамнезом раннего

АССЗ или известным семейным анамнезом с высоким уровнем Лп(а);

- Скрининг всех лиц старше 18 лет один раз в жизни на основании отечественных клинических рекомендаций.

2. Результаты текущих рандомизированных клинических исследований II и III фаз по оценке сердечно-сосудистых исходов у больных с гиперлипопротеинемией(а) при назначении таргетной терапии, основанной на принципе РНК интерференции и редактировании генома (рис. 2) [28, 29]:

- Рандомизированные клинические исследования фармакотерапии, снижающей уровень Лп(а) (пелакарсен, олпасиран);
- Рандомизированные клинические исследования влияния препаратов (пелакарсен, олпасиран), снижающих уровень Лп(а), на развитие и/или прогрессирование стеноза аортального клапана.

Заключение

Повышение уровня Лп(а) в сыворотке — независимый фактор риска АССЗ и аортального стеноза. Применение таргетной фармакотерапии, снижающей синтез Лп(а) в печени, будет возможно в ближайшие годы после завершения рандомизированных

клинических исследований, однако имеющиеся работы и данные менделевской рандомизации свидетельствуют о важности и необходимости управления данным типом дислипидемии. Фармакотерапия, демонстрирующая, что коррекция гиперлипопротеинемии(а) приводит к снижению бремени сердечно-сосудистых осложнений, станет очередным прорывом в профилактической кардиологии и позволит снизить сердечно-сосудистый риск. До того, как подобное лечение станет доступным, необходимо повышать осведомленность врачей о негативном влиянии высокого уровня Лп(а) и необходимости рутинного тестирования взрослого населения для своевременного выяв-

ления групп риска развития АССЗ, аортального стеноза и своевременного определения показаний для проведения каскадной плазмодифльтрации.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Funding: The study was performed with the support of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

References / Литература

- Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471 (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471 (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.
- Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol. 1998;82(12A):57U-66U; discussion 86U. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00954-0.
- Berg K. A new serum type system in man—the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand. 1963;59:369-82. DOI:10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
- Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010;121(16):1838-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
- Tasdighi E, Adhikari R, Almaadawy O, et al. LP(a): Structure, Genetics, Associated Cardiovascular Risk, and Emerging Therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2024;64:135-57. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-031023-100609.
- 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):3925-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehac361.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082–e1143. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2019;13(3):374-92. DOI:10.1016/j.jacl.2019.04.010.
- Small AM, Pournamdari A, Melloni GEM, et al. Lipoprotein(a), C-Reactive Protein, and Cardiovascular Risk in Primary and Secondary Prevention Populations. JAMA Cardiol. 2024;9(4):385-91. DOI:10.1001/jamacardio.2023.5605.
- Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(11):1042-53. DOI:10.1001/jama.2023.16503.
- Laffin LJ, Nissen SE. Lp(a) — an overlooked risk factor. Trends Cardiovasc Med. 2024;34(3):193-9. DOI:10.1016/j.tcm.2023.01.003
- Frampton JE. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2023;23(2):219-30. DOI:10.1007/s40256-023-00568-7.
- Manikpurage HD, Paulin A, Girard A, et al. Contribution of Lipoprotein(a) to Polygenic Risk Prediction of Coronary Artery Disease: A Prospective UK Biobank Analysis. Circ Genom Precis Med. 2023;16(5):470-7. DOI:10.1161/CIRCGEN.123.004137.
- Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. Curr Atheroscler Rep. 2024;26(3):7582. DOI:10.1007/s11883-024-01187-6.
- Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). J Lipid Res. 2012;53(5):1000-11. DOI:10.1194/jlr.P021113.
- Berg K, Dahlen G, Christophersen B, et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Clin Genet. 1997;52(5):254-61. DOI:10.1111/j.1399-0004.1997.tb04342.x.
- Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. Lancet. 2018;392(10155):1311-20. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
- O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. Circulation. 2019;139(12):1483-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
- Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by aliocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2020;41(44):4245-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa649.
- Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of aliocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):133-44. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.057.
- Polyakova EA, Lapin SV, Mazing AV, et al. Inclisiran use in clinical practice in patients with dyslipidemia: first results. RMJ. 2023;(9):18-29 (In Russ.) [Полякова Е.А., Лапин С.В., Мазинг А.В. и др. Первые результаты применения инклисирана в клинической практике у пациентов с дислипидемией. РМЖ. 2023;(9):18-29].
- Ray KK, Kallend D, Koenig W, et al. 6 monthly inclisiran and atherogenic lipoprotein reductions in Orion-11. JACC. 2020;75(11_Supplement_1):1853. DOI:10.1016/S0735-1097(20)32480-3.
- AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011;365(24):2255-67. DOI:10.1056/NEJMoa1107579.
- Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Watts GF, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. BMC Med. 2017;15(1):22. DOI:10.1186/s12916-017-0787-7.
- Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. J Clin Lipidol. 2015;9(3):295-304. DOI:10.1016/j.jacl.2015.03.003.
- Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics. Nucleic Acid Ther. 2018;28(3):109-18. DOI:10.1089/nat.2018.0736.
- Nair JK, Attarwala H, Sehgal A, et al. Impact of enhanced metabolic stability on pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-siRNA conjugates. Nucleic Acids Res. 2017;45(19):10969-77. DOI:10.1093/nar/gkx818.

Сведения об Авторах/About the Authors

Полякова Екатерина Анатольевна [Ekaterina A. Polyakova]
eLibrary SPIN 3880-4457, ORCID 0000-0002-3231-6152
Халимов Юрий Шавкатович [Iurii S. Khalimov]
eLibrary SPIN 7315-6746, ORCID 0000-0002-7755-7275

Баженова Елена Анатольевна [Elena A. Bazhenova]
eLibrary SPIN 2013-1421, ORCID 0000-0003-1419-6860
Бахер Тимур Мохамедович [Timur M. Bakher]
ORCID 0009-0001-3305-5716