

Оценка липопротеина(а) — нового фактора сердечно-сосудистого риска на фоне PCSK9-таргетной терапии у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в российской реальной клинической практике

Сапина А. И.^{1,2}, Варламова Ю. Ю.³, Папырина М. Г.⁴, Безымянный А. С.⁵, Кордзая Е. Л.¹, Васильева Е. Ю.^{1,6}

Цель. Оценить влияние PCSK9-таргетной терапии на уровни липопротеина(а) (Лп(а)) у больных, страдающих атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и не достигших целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на базисной терапии (статины в максимально переносимых дозах и/или эзетимибе).

Материал и методы. В исследовании принимали участие 3 медицинские организации государственной системы здравоохранения города Москвы. В исследование включены 80 чел.: 50 чел. получали терапию инклисираном, 30 чел. — ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, n=1; эволокумаб, n=29). В данном анализе представлены результаты динамики уровня Лп(а) на фоне терапии инклисираном в течение 12 мес. наблюдения. Определение Лп(а) проводилось методом турбидиметрии. Повышенный уровень Лп(а) определялся при значениях ≥ 50 мг/дл (125 нмоль/л).

Результаты. У 16 чел. (34,8%) определялись нормальные уровни Лп(а), у 9 чел. (19,6%) — "промежуточные", у 21 чел. (45,7%) — повышенные, при этом у 8 (17,4%) — экстремально высокие (>180 мг/дл). На фоне терапии инклисираном наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$) снижение как уровня ХС ЛНП, так и Лп(а), соответственно, на 52% и 54,7%. На фоне терапии нормальные уровни Лп(а) оставались в пределах исходных значений; почти в половине случаев с "промежуточными" значениями Лп(а) его концентрация снижалась до нормальных показателей, а в случаях с повышенным Лп(а) у 9 из 10 пациентов его уровень снижался. Доля пациентов в группе с уровнем Лп(а) <30 мг/дл увеличилась с 35% до 41%. Ни у одного пациента к окончанию исследования не регистрировались экстремальные значения.

Заключение. Исследование Лп(а) может быть целесообразно на фоне проводимой PCSK9-таргетной терапии. Диагностика гипер-Лп(а) важна для ранней интенсивной комбинированной гиполипидемической терапии и коррекции модифицируемых факторов риска с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: липопротеин(а), атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, инклисиран.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского, Москва; ²ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ), Москва;

³ГБУЗ ДКЦ № 1, Москва; ⁴ГБУЗ Городская поликлиника № 46, Москва; ⁵ГКУ города Москвы "Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы", Москва; ⁶ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Сапина А. И.* — к.м.н., зав. отделением кардиологии; зав. ОМО по кардиологии, ORCID: 0009-0006-5858-8902, Варламова Ю. Ю. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2925-3450, Папырина М. Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-2724-8284, Безымянный А. С. — директор, ORCID: 0000-0002-3685-9111, Кордзая Е. Л. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9146-7463, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, президент, главный внештатный кардиолог г. Москвы, ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
omo.gkb23@mail.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(а) — липопротеин(а), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рукопись получена 11.11.2024

Рецензия получена 25.11.2024

Принята к публикации 02.12.2024



Для цитирования: Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., Васильева Е. Ю. Оценка липопротеина(а) — нового фактора сердечно-сосудистого риска на фоне PCSK9-таргетной терапии у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в российской реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6177. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6177. EDN ASISCG

Evaluation of lipoprotein(a) — a novel cardiovascular risk factor in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases receiving PCSK9-targeted therapy in Russian real-world practice

Sapina A. I.^{1,2}, Varlamova Yu. Yu.³, Papyrina M. G.⁴, Bezmyannyy A. S.⁵, Kordzaya E. L.¹, Vasilyeva E. Yu.^{1,6}

Aim. To evaluate the effect of PCSK9-targeted therapy on lipoprotein(a) (Lp(a)) levels in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases who have not achieved the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level (statins at maximum tolerated doses and/or ezetimibe).

Material and methods. The study involved 3 Moscow medical facilities of the state healthcare system. The study included 50 people who received inclisiran therapy, 30 people — PCSK9 inhibitors (alirocumab, n=1; evolocumab, n=29). This analysis presents the results of Lp(a) level changes over 12-month inclisiran therapy. Lp(a) was determined by turbidimetry. Elevated Lp(a) level was defined as ≥ 50 mg/dL (125 nmol/L).

Results. Normal Lp(a) levels were determined in 16 subjects (34,8%), moderate — in 9 subjects (19,6%), high — in 21 subjects (45,7%), and extremely high

(>180 mg/dL) — in 8 subjects (17,4%). Inclisiran therapy was associated with a significant ($p<0,001$) decrease in both LDL-C and Lp(a) levels by 52% and 54,7%, respectively. During therapy, normal Lp(a) levels remained within baseline values. In almost half of the cases with moderate Lp(a) values, its concentration decreased to normal values, and in cases with elevated Lp(a), its level decreased in 9 out of 10 patients. The proportion of patients in the group with Lp(a) levels <30 mg/dl increased from 35% to 41%. No patient had extreme values by the end of the study.

Conclusion. Lp(a) assessment may be appropriate with ongoing PCSK9-targeted therapy. Diagnosis of hyper-Lp(a) is important for early intensive combination lipid-lowering therapy and modification of risk factors in order to reduce the risk of cardiovascular diseases.

Keywords: lipoprotein(a), atherosclerotic cardiovascular diseases, inclisiran.

Relationships and Activities: none.

¹I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; ²Research Institute for Healthcare and Medical Management of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow; ³Diagnostic and Clinical Center № 1, Moscow; ⁴City Clinic № 46, Moscow; ⁵Directorate for coordination of activities of medical organizations of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow; ⁶Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

Sapina A. I.* ORCID: 0009-0006-5858-8902, Varlamova Yu. Yu. ORCID: 0000-0003-2925-3450, Papyrina M. G. ORCID: 0009-0003-2724-8284, Bezmyannyy A. S.

ORCID: 0000-0002-3685-9111, Kordzaya E. L. ORCID: 0000-0001-9146-7463, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Corresponding author:
omo.gkb23@mail.ru

Received: 11.11.2024 **Revision Received:** 25.11.2024 **Accepted:** 02.12.2024

For citation: Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Bezmyannyy A. S., Kordzaya E. L., Vasilyeva E. Yu. Evaluation of lipoprotein(a) — a novel cardiovascular risk factor in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases receiving PCSK9-targeted therapy in Russian real-world practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6177. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6177. EDN ASISCG

Ключевые моменты

- Диагностика повышенного уровня Лп(а) важна для ранней терапии и коррекции модифицируемых факторов риска с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Исследование липопротеина(а) может быть целесообразно на фоне проводимой PCSK9-таргетной терапии.

Key messages

- Diagnosis of elevated Lp(a) levels is important for early therapy and modification of risk factors to reduce the risk of cardiovascular diseases.
- Lipoprotein(a) assessment may be appropriate in the context of ongoing PCSK9-targeted therapy.

Известно, что, несмотря на прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они остаются ведущей причиной смерти как во всем мире, так и в России, где ССЗ составляют 43,8% в структуре причин смерти¹. Наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), мощным наследственным и независимым фактором риска развития атеросклеротических ССЗ (АССЗ) признается повышение уровня липопротеина(а) (Лп(а)), которое взаимосвязано как с сердечно-сосудистой, так и с общей смертностью, и регистрируется примерно у 1,4 млрд человек в мире [1-3]. В ряде международных клинических рекомендаций предлагается определять Лп(а) пациентам с клиническими проявлениями АССЗ, либо с ранним развитием АССЗ и/или повышенным Лп(а) в семейном анамнезе [4], а также в ряде рекомендаций по диагностике и нарушениям липидного обмена, включая российские, указывается на целесообразность однократного тестирования на Лп(а) у всех взрослых, вне зависимости от семейного анамнеза [4, 5]. Учитывая отсутствие зарегистрированных пре-

паратов для снижения уровня Лп(а), важное значение имеет как можно более раннее выявление пациентов с повышенным уровнем Лп(а) и последующей тщательной и более интенсивной коррекцией других факторов ССР [4]. До появления препаратов, влияющих на пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), коррекция уровня Лп(а) была невозможна, более того, имелись данные о неблагоприятном влиянии статинов на уровень Лп(а) [6]. В связи с этим понятен интерес к результатам клинических исследований PCSK9-таргетной терапии, в которых, помимо снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (связанного с основной целью исследований), продемонстрировано снижение уровня Лп(а) вплоть до 27-29% [7-11]. Поэтому дополнительные исследования, направленные на изучение потенциальных эффектов доступной на сегодняшний день гиполипидемической терапии в отношении снижения уровня Лп(а), являются актуальными, в особенности, в условиях реальной клинической практики.

В ранее опубликованном 12-мес. наблюдательном исследовании была продемонстрирована возможность достижения целевого уровня ХС ЛНП на ранних этапах комбинированной терапии с применением PCSK9-таргетных препаратов у 80 пациентов с АССЗ в условиях реальной клинической практики московского здравоохранения [12, 13], и далее нами проводился дополнительный анализ влияния проведенной терапии на уровень Лп(а).

Цель исследования: оценить влияние PCSK9-таргетной терапии (инклисиран, алирокумаб и эволо-

¹ WHO. Cardiovascular diseases. URL: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1 [Электронный ресурс] Доступ 11.09.2024; Федеральная служба государственной статистики (Росстат). ЗДРАВООХРАНЕНИЕ В РОССИИ-2023. Статистический сборник. 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>; Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000-2022 гг. 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721#>.

Таблица 1

Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения	Критерии неключения
— Пациенты, имеющие место жительства в городе Москве в возрасте старше 18 лет, имеющие в соответствии с нормативно-правовыми актами города Москвы право на меры социальной поддержки по обеспечению лекарственными препаратами бесплатно, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда любой локализации на 7 сут. при выписке из стационара, нестабильная стенокардия, ЧКВ или АКШ, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий ног), не имеющие тяжелые сопутствующие заболевания (ожидаемая продолжительность жизни не менее 1 года). — Уровень ХС ЛНП на фоне принимаемой гиполипидемической терапии — $>1,4$ ммоль/л, для пациентов без гиполипидемической терапии, в частности, с непереносимостью статинов и/или эзетимиба — уровень ХС ЛНП >3 ммоль/л. — Подписание информированного согласия.	— Гиперчувствительность к препарату инклисиран или к любому из вспомогательных веществ (наличие у пациента медицинских показаний). — Несоблюдение пациентом условий участия в наблюдательном исследовании, включая нарушение им рекомендаций лечащего врача, периодичности посещения лечащего врача.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

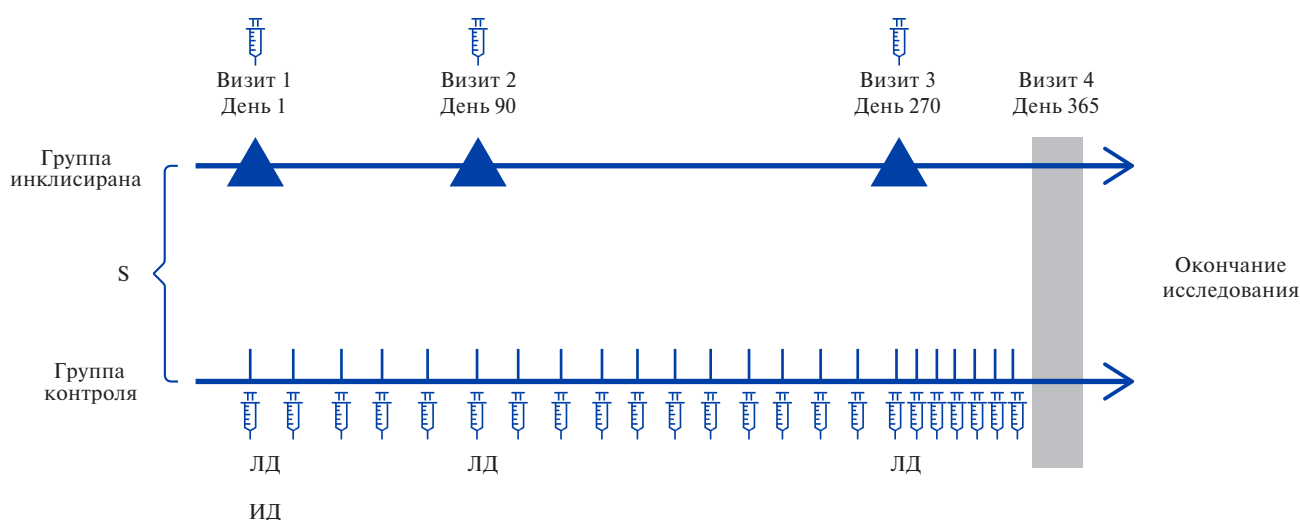


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИД — инструментальная диагностика исходно, ЛД — лабораторная диагностика 1, 3, 9, 12 месяцев, Лп(а) — липопротеин(а), S — скрининг пациентов с 14 до 1 дня, S — скрининг пациентов с 14 до 1 дня.

кумаб) на уровни Лп(а) у больных, страдающих АССЗ и не достигших целевого уровня ХС ЛНП на базисной терапии (статины в максимально переносимых дозах и/или эзетимиб).

Материал и методы

Дизайн исследования. В соответствии с критериями включения (табл. 1) [12, 13] в исследование было включено 80 чел.: 50 чел. — в группу терапии инклисираном, 30 чел. — в группу терапии ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, $n=1$; эволокумаб, $n=29$). Длительность исследования составила 12 мес. (рис. 1).

В исследовании приняли участие 3 медицинских организации государственной системы здравоохранения города Москвы:

1. ГБУ здравоохранения г. Москвы "Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения г. Москвы";

2. ГБУ здравоохранения г. Москвы "Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы";

3. ГБУ здравоохранения г. Москвы "Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы".

Инклисиран вводился в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата подкожно в дозе 284 мг после первичного осмотра и обследования пациента (визит 1), далее — через 3 мес. (визит 2), следующая инъекция проводилась через 6 мес. (визит 3).

У пациентов исходно анализировались анамнестические данные, проводились инструментальная и лабораторная диагностика (подробнее описаны ранее [12, 13]). Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма с определением уровня ХС ЛНП и Лп(а), определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, гликированного

Таблица 2

Клиническая характеристика участников исследования

	Группа инклизирана (n=50)
Возраст (лет)	61,3±1,3
Пол (м), n (%)	37 (74)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	32 (64)
ЧКВ, n (%)	39 (78)
АКШ, n (%)	9 (18)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (86)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (20)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	36 (72)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	7 (19)
Прием статинов, n (%)	41 (82)
Прием эзетимиба, n (%)	42 (84)
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,5±0,1
Общий холестерин (ммоль/л)	4,4±0,1

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Исходное распределение уровней Лп(а)

	<10 мг/дл	10-30 мг/дл	30-50 мг/дл	50-75 мг/дл	75-100 мг/дл	100-180 мг/дл	>180 мг/дл
Лп(а), исходно, n (%)	7 (15,2)	9 (19,6)	9 (19,6)	10 (21,7)	0	3 (6,52)	8 (17,4)

Сокращение: Лп(а) — липопротеин(а).

Таблица 4

Распределение уровней Лп(а) у пациентов с различными характеристиками

Характеристики пациентов	N пациентов с характеристикой/N пациентов с данными, доступными для анализа	<30 мг/дл, n (%)	30-50 мг/дл, n (%)	>50 мг/дл, n (%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	31/41	11 (35,5)	6 (19,4)	14 (45,2)
ЧКВ, n (%)	36/40	14 (38,9)	5 (13,9)	17 (47,2)
АКШ, n (%)	8/41	4 (50)	1 (12,5)	3 (37,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	42/42	14 (33,3)	18 (42,9)	20 (47,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8/42	4 (50)	1 (12,5)	3 (37,5)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	35/40	11 (31,4)	9 (25,7)	15 (42,9)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	6/42	5 (83,3)	0	1 (16,7)

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

гемоглобина проводились исходно и через 12 мес. Контроль уровня общего холестерина и ХС ЛНП, а также уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы дополнительно осуществлялся через 3 и 9 мес. (перед запланированными инъекциями инклизирана).
Определение Лп(а) проводилось в клинической лаборатории ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского методом турбидиметрии. За нормальные значения принимались уровни Лп(а) <30 мг/дл (75 нмоль/л), соответствующие низкому ССР, повышенный уровень Лп(а) определялся при значениях ≥50 мг/дл (125 нмоль/л), что ассоциируется с высоким ССР. Уровень Лп(а) 30-50 мг/дл (75-125 нмоль/л) рассматривался как соответствующий промежуточному ССР [14].

Цель данного апостериорного анализа — оценка изменения уровня Лп(а) у пациентов с АССЗ на фоне терапии инклизираном по результатам 12-мес. наблюдения. Данные в отношении ингибиторов PCSK9 будут представлены дополнительно.
Оценивались следующие параметры:
• абсолютное изменение уровня Лп(а) к 365 дню (12 мес.) исследования (мг/дл) к исходному уровню;
• % изменения уровня Лп(а) к 365 дню (12 мес.) исследования.
Статистический анализ проводили в программе Statistica 13. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средней (М) и стандартного отклонения (SD). Оценка динамики уровня Лп(а) проводилась с помощью Т-критерия

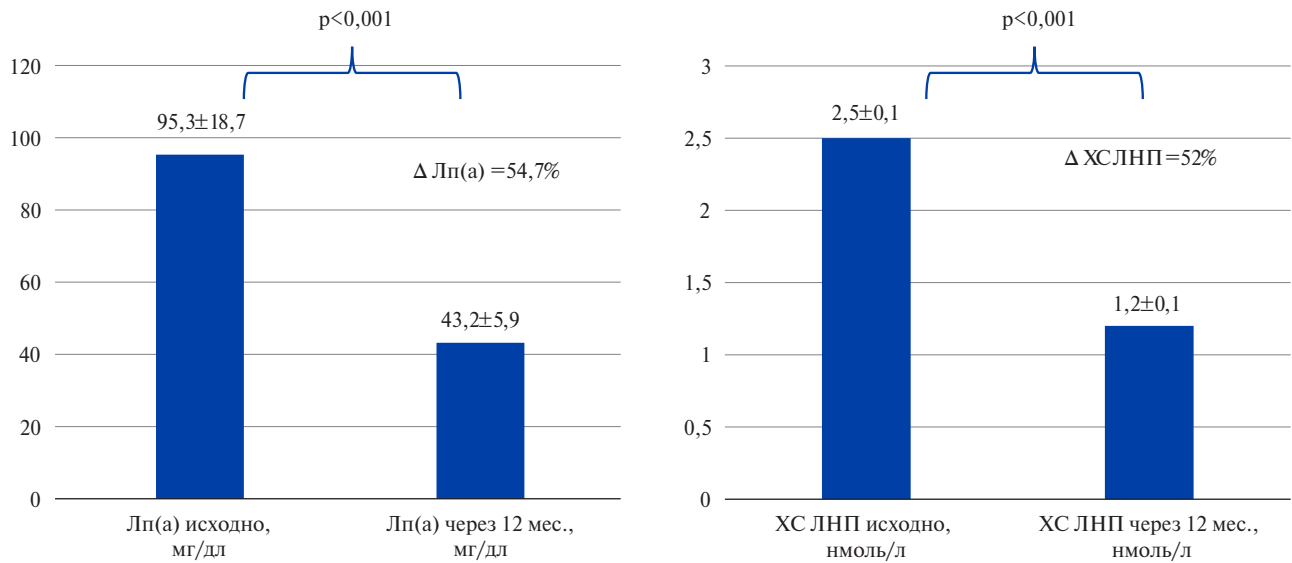


Рис. 2. Динамика уровня Лп(а) и ХС ЛНП у больных АССЗ на фоне терапии инклизиромом.

Сокращения: Лп(а) — липопротеин(а), ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Вилкоксона. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$.

Данное исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

У всех участников исследования анализировались анамнестические данные: наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, крупных сердечно-сосудистых событий в анамнезе, их количество, дата последнего инфаркта миокарда (ИМ), наличие в анамнезе реваскуляризации коронарных артерий (аортокоронарное шунтирование/чрескожное коронарное вмешательство (АКШ/ЧКВ)) с указанием объема и сроков вмешательств.

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 2. Большая часть участников исследования были мужчины (74%) в возрасте $61,3\pm 1,3$ лет, 64% перенесли ИМ.

Согласно критерию исключения — несоблюдение пациентом условий участия в наблюдательном исследовании, включая нарушение им рекомендаций лечащего врача, периодичности посещения лечащего врача, — 4 пациента в группе инклизирана и 6 пациентов в группе контроля были исключены из анализа.

При анализе исходного распределения уровня Лп(а) у пациентов с АССЗ (табл. 3) нормальные зна-

чения Лп(а) диагностированы у 16 (34,8%), "промежуточные" — у 9 чел. (19,6%), повышенные — у 21 чел. (45,7%), при этом у 8 (17,4%) пациентов концентрация Лп(а) составила >180 мг/дл, что характеризует экстремальное повышение данного показателя.

В таблице 4 представлена частота различных концентраций Лп(а) в подгруппах пациентов в зависимости от ряда характеристик. Повышенный уровень Лп(а) со значениями выше 50 мг/дл численно чаще определялся у пациентов с артериальной гипертензией и ЧКВ в анамнезе, нормальный уровень регистрировался у половины пациентов с АКШ, ЧКВ и у 5 из 6 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Статистически значимых различий между группами получено не было.

Динамика показателей Лп(а)

На фоне терапии инклизиромом наблюдалось статистически значимое ($p<0,001$) снижение как уровня ХС ЛНП, так и Лп(а), соответственно, на 52% и 54,7% (рис. 2).

Из 16 пациентов с нормальным (до 30 мг/дл) уровнем Лп(а), у 15 из них (93,8%) уровень Лп(а) оставался <30 мг/дл, и только в одном случае отмечалось незначительное повышение, которое может объясняться погрешностью.

Среди 9 пациентов, у которых регистрировался пограничный уровень Лп(а), в 4 (44,5%) случаях наблюдалось его снижение до значений <30 мг/дл, в остальных — уровень оставался в том же диапазоне.

У большинства (19/21, 90,5%) пациентов с исходно повышенным уровнем Лп(а) наблюдалось снижение уровня Лп(а), при этом значения концентрации Лп(а) к концу периода наблюдения у 9 пациентов регистрировались уже в "переходной" зоне (в диапазоне

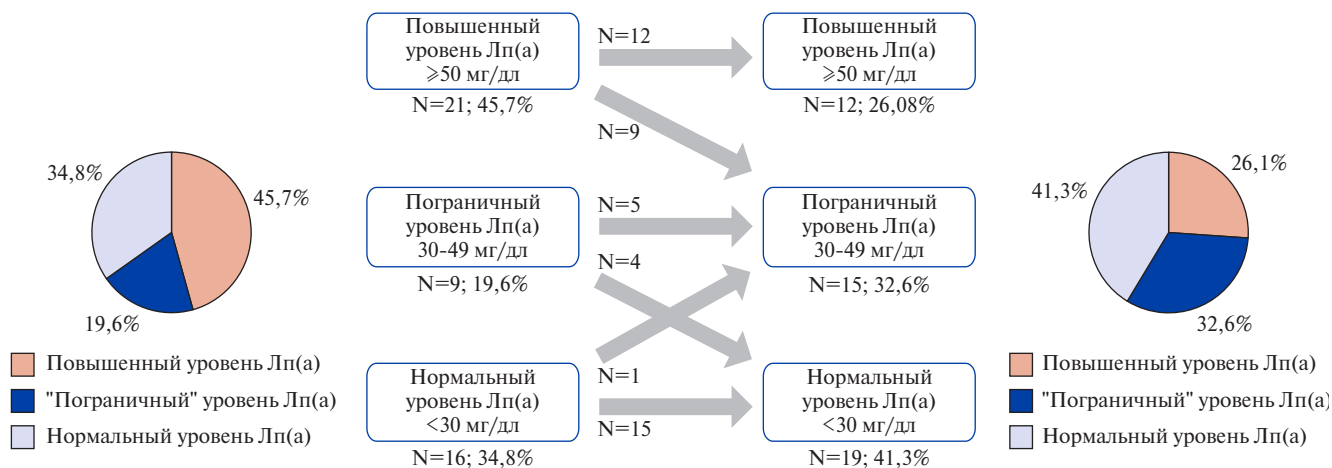


Рис. 3. Изменение числа пациентов с разным уровнем Лп(а) через 12 мес. терапии инклисираном по сравнению с исходным.

Сокращение: Лп(а) — липопротеин(а).

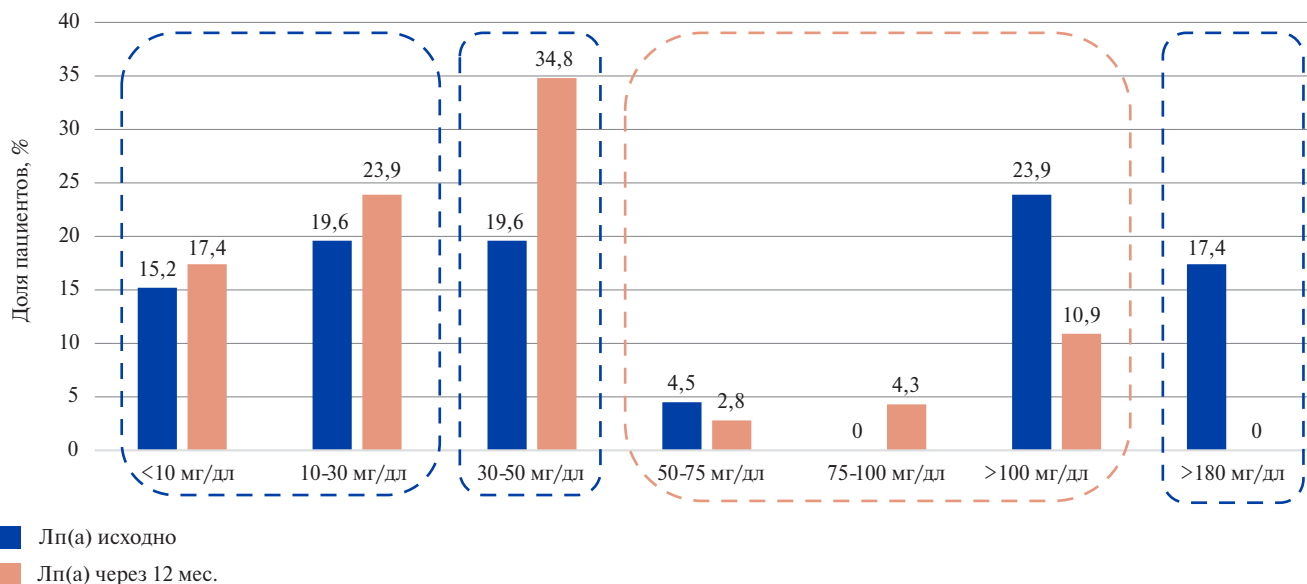


Рис. 4. Распределение доли пациентов с разными уровнями Лп(а) у пациентов с АССЗ исходно и на фоне терапии препаратом инклисиран.

30-50 мг/дл) (рис. 3). В двух случаях наблюдалось незначительное численное повышение Лп(а).

Таким образом, на фоне терапии "нормальные" уровни Лп(а) оставались в пределах исходных значений; почти в половине случаев с пограничными значениями Лп(а) его концентрация снижалась до нормальных показателей, а в случаях с повышенным Лп(а) у 9 из 10 пациентов его уровень снижался.

При анализе динамики уровня Лп(а) в зависимости от его исходного распределения по группам (рис. 4), через 12 мес. терапии инклисираном доля пациентов в группе с уровнем Лп(а) < 30 мг/дл увеличилась с 35% до 41%. Группа с исходно экстремальными уровнями Лп(а) > 180 мг/дл ($n=8$) к окончанию исследования не включала ни одного человека.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимой взаимосвязи между исходным и через 12 мес. уровнем Лп(а) и другими параметрами липидограммы (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП, триглицериды). При выборе порогового значения Лп(а) 30 мг/дл было обнаружено, что пациентам с заболеваниями артерий нижних конечностей были свойственны, скорее, нормальные уровни Лп(а), и применение комбинированной терапии с эзетимибом тоже было связано с исходным нормальным (< 30 мг/дл) Лп(а) ($p < 0,05$).

Обсуждение

Лп(а) впервые выделен у человека 60 лет назад норвежским ученым К. Berg и представляет собой



Повышенная концентрация Лп(а) в крови — это наиболее распространенное генетически обусловленное липидное нарушение, встречающееся примерно у 20% популяции [18]. У каждого четвертого пациента, перенесшего ИМ или ишемический инсульт, повышен уровень Лп(а) [19]. Поэтому согласно российским и международным клиническим рекомендациям по нарушениям липидного обмена 2023г, у любого взрослого рекомендовано измерять уровень Лп(а) в крови хотя бы раз в жизни [1, 5, 20, 21]. При значении Лп(а) >180 мг/дл риск сердечно-сосудистых осложнений эквивалентен гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии; ЕОК/ЕОА ПаС (УУР С, УДД 5). Оценивать уровень Лп(а) в крови также рекомендовано пациентам с отягощенным семейным анамнезом. Уровень Лп(а) >50 мг/дл ас-

Представитель нового класса липидснижающей терапии — инкисиран, является малой интерферирующей РНК, специфически связывающейся с матричной РНК, транскрибирующей последовательность

гена, кодирующего PCSK9. Присоединенный GalNac обеспечивает эффективный захват препарата гепатоцитами за счет высокого уровня экспрессии асиалогликопротеинового рецептора на их клеточной мембране. Соответственно, в отличие от ингибиторов PCSK9, инклизирин снижает как внеклеточную, так и внутриклеточную концентрацию этого белка [12, 13].

По результатам крупного рандомизированного клинического исследования ORION-10 (1561 пациент с АССЗ) исходные медианные значения Лп(а) составили 57 (18-181) нмоль/л в группе инклизирана и 56 (20-189) нмоль/л в группе плацебо. На 540-й день медианные уровни Лп(а) снизились на 21,9% в группе инклизирана, тогда как в группе плацебо они увеличились на 3,7% [22, 24]. Аналогично, в исследовании ORION-11 (1617 пациентов с АССЗ) на 540-й день медианные значения Лп(а) снизились на 18,6% в группе инклизирана, тогда как в группе плацебо они остались прежними [22, 24].

В настоящем исследовании динамика уровня Лп(а) составила 54%. Полученные данные отличаются от результатов исследований ORION-10, 11, что можно объяснить мощным эффектом инклизирана на уровень Лп(а) у 10 участников исследования с крайне высокими исходными уровнями Лп(а) (>180 мг/дл). Необходимо отметить, что к окончанию исследования значение Лп(а) >180 мг/дл не регистрировалось ни у одного участника.

Механизм снижения уровня Лп(а) до конца не ясен. Поскольку Лп(а) в основном удаляется и катаболизируется печенью (и в меньшей степени почками) через ряд предполагаемых путей, опосредованных рецепторами ЛНП, рецепторами-поглотителями класса В1 (SRB1) и рецепторами плазминогена PLGR и PLGRKT, инклизирин, блокируя PCSK9, увеличивает количество ЛНП рецепторов на гепатоцитах, можно предположить усиление интенсивности за-

хвата молекул Лп(а) рецепторами, их транспорта в печень и утилизации [22].

Заключение

В данной работе впервые, по известным нам сведениям, представлены результаты анализа уровня нового фактора ССР — Лп(а) в крупной когорте пациентов с АССЗ в российской реальной клинической практике исходно и на фоне PCSK9-таргетной терапии.

Исходно повышенный уровень Лп(а) отмечался у 45,7% пациентов, из них диагностировался с крайне высокими (экстремальными) значениями у 17,4% (8 чел., >180 мг/дл).

Через 12 мес. наблюдения после трех инъекций инклизирана наблюдалось значимое снижение его уровня на 54,7%. При этом в начале исследования повышенный уровень Лп(а) регистрировался у 21 пациента, а к окончанию периода наблюдения — только у 12 из них. Кроме того, у 44,5% пациентов с "промежуточными" значениями уровень Лп(а) снижался до нормы. Обращает внимание, что ни у одного пациента к окончанию исследования не регистрировались "экстремальные" значения показателя.

С учетом ограничений настоящего исследования, необходимо дальнейшее изучение уровня Лп(а) в его ассоциации с различными АССЗ, в т.ч. для определения более точных показаний к его повторному тестированию. Исследование Лп(а) может быть целесообразно и на фоне проводимой PCSK9-таргетной терапии. Диагностика гипер-Лп(а) важна для ранней интенсивной комбинированной гипوليлипидемической терапии и коррекции модифицируемых факторов риска с целью снижения риска развития ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- 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.
- Handhe A, Viljoen A, Wierzbicki AS. Elevated Lipoprotein(a): Background, Current Insights and Future Potential Therapies. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:527-42. doi:10.2147/VHRM.S266244.
- 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*. 2022;16(5):e77-e95. doi:10.1016/j.jacl.2022.08.007.
- Ciffone N, McNeal CJ, McGowan MP, Ferdinand KC. Lipoprotein(a): An important piece of the ASCVD risk factor puzzle across diverse populations. *Am Heart J Plus*. 2023;38:100350. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100350.
- 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.) 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.
- 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.
- Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):155-65. doi:10.1038/s41569-018-0107-8.
- Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab 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.
- 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.
- Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *European Heart Journal*. 2022;43(48):5047-5057. doi:10.1093/eurheartj/ehac615.
- Delialis D, Dimopoulou MA, Papaioannou M, et al. PCSK9 Inhibition in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2023;29(23):1802-24. doi:10.2174/1381612829666230412105238.
- Sapina AI, Varlamova YuYu, Papyrina MG, et al. Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5687. (In Russ.) Сапина А.И., Варламова Ю.Ю., Папырина М.Г. и др. Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклизирин в московском здравоохранении. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5687. doi:10.15829/1560-4071-2023-5687.
- Sapina AI, Varlamova YuYu, Papyrina MG, et al. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5943. (In Russ.) Сапина А.И.,

- Варламова Ю.Ю., Папырина М.Г. и др. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклисирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5943. doi:10.15829/1560-4071-2024-5943.
14. Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *Journal of clinical lipidology*. 2024;000:1-12. doi:10.1016/j.jacl.2024.03.001.
 15. Virani SS, Koschinsky ML, Maher L, et al. Global think tank on the clinical considerations and management of lipoprotein(a): The top questions and answers regarding what clinicians need to know. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2022;73:32-40. doi:10.1016/j.pcad.2022.01.002.
 16. Afanasyeva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Analysis of the concentration of lipoprotein(a) in clinical practice: relevance and unsolved issues. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;2(43):47-56. (In Russ.) Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Определение концентрации липопротеида(а) в клинической практике: актуальность и нерешенные вопросы. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2021;2(43):47-56. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0004.
 17. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2022;42(1):e48-e60. doi:10.1161/ATV.0000000000000147.
 18. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *JACC*. 2018;2(71):177-92. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.014.
 19. Shapiro M, Haddad T, Weintraub H, et al. Lipoprotein(a) levels in population with established atherosclerotic cardiovascular disease in the United States: a subanalysis from the Lp(a)Heritage study. *JACC*. 2023;81(8_Supplement):1633. doi:10.1016/S0735-1097(23)02077-6.
 20. Sosnowska B, Stepinska J, Mitkowski P, et al. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated lipoprotein(a) levels. *Arch Med Sci*. 2024;20(1):8-27. doi:10.5114/aoms/183522.
 21. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Ruiz RC, et al.; Multidisciplinary Task Force for Lipids and Vascular Risk. Consensus document for lipid profile testing and reporting in Spanish clinical laboratories: what parameters should a basic lipid profile include? *Adv Lab Med*. 2023;4(2):138-56. doi:10.1515/almed-2023-0047.
 22. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals*. 2023;16:577. doi:10.3390/ph16040577.
 23. Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML, et al. Effect of Evolocumab on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, and Lipoprotein(a): A Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e014129. doi:10.1161/JAHA.119.014129.
 24. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.