

Липопротеин(а) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на ишемический инсульт (позиционная статья)



Скиба Я.Б.¹, Полушин А.Ю.¹, Саганова Е.С.¹, Соколов А.С.^{1,2},
Полякова Е.А.¹, Янишевский С.Н.³, Вознюк И.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУН «Институт физиологии им. И.В. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ²Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ³Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Повышенный уровень липопротеина(а) [Лп(а)] рассматривается как самостоятельный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. В статье представлены данные об особенностях структуры данной частицы и генетической детерминированности ее метаболизма и уровня в плазме крови, а также о патогенетических механизмах реализации ее проатерогенного, провоспалительного и протромботического эффектов. Авторами проанализированы эпидемиологические данные о частоте встречаемости повышенного уровня Лп(а) в разных популяциях, а также взаимосвязь с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Представлены данные, касающиеся роли Лп(а) как фактора риска развития ишемического инсульта (включая повторный) и отдельных его патогенетических подтипов, ассоциации между уровнем Лп(а) и функциональными исходами после церебральных катастроф. Проанализированы современные рекомендации по ведению пациентов с повышенным уровнем Лп(а) в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза; ишемический инсульт; дислипидемия; липопротеин(а); инклизирин.

Контакты: Ярослав Богданович Скиба; yaver-99@mail.com

Для ссылки: Скиба ЯБ, Полушин АЮ, Саганова ЕС, Соколов АС, Полякова ЕА, Янишевский СН, Вознюк ИА. Липопротеин(а) как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на ишемический инсульт (позиционная статья). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):136–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-136-143

Lipoprotein(a) as a risk factor for cardiovascular diseases – focus on ischemic stroke (a position paper)

Skiba Ia.B.¹, Polushin A.Yu.¹, Saganova E.S.¹, Sokolov A.S.^{1,2}, Polyakova E.A.¹, Yanishevskiy S.N.³, Vosnyuk I.A.¹

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

²I.V. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Science, St. Petersburg;

³Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia; ²6, Makarova Emb.,

St. Petersburg 199034, Russia; ³2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia

High lipoprotein(a) (LP(a)) level contributes as an independent risk factor to the development of cardiovascular diseases of atherosclerotic origin. The article contains data on the structural features of this particle, the genetic determination of its metabolism and content in blood plasma, and the pathogenic mechanisms of its proatherogenic, proinflammatory and prothrombotic effects. The authors analyzed epidemiological data on the frequency of elevated LP(a) levels in different population groups and its association with the risk of cardiovascular diseases. The data presented concern the indicators of LP(a) as a risk factor for the development of ischemic stroke (including recurrent stroke) and its individual pathogenetic subtypes, as well as the relationship between LP(a) levels and functional outcomes after cerebral accidents. Current recommendations for the treatment of patients with elevated LP(a) levels in the context of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases are analyzed.

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

Contact: Iaroslav Bogdanovich Skiba; yaver-99@mail.com

For reference: Skiba IaB, Polushin AYu, Saganova ES, Sokolov AS, Polyakova EA, Yanishevskiy SN, Vosnyuk IA. Lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular diseases - focus on ischemic stroke (a position paper). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):136–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-136-143

Инсульт является второй по частоте причиной наступления летального исхода и ведущей причиной нетрудоспособности в нашей стране [1]. Прогноз относительно предполагаемого бремени церебральных катастроф для общества неутешителен: по данным Всемирной организации по борьбе с инсультом, количество летальных исходов вследствие инсульта к 2050 г. увеличится в 1,5 раза и составит 9,8 млн в год [2]. Эксперты обращают внимание, что коррекция хорошо известных факторов риска (ФР), таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, продолжит в обозримом будущем оставаться основной первичной и вторичной профилактики инсульта. В настоящее время дислипидемия является одним из наиболее изученных модифицируемых ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом и ишемического инсульта (ИИ) в частности [3, 4].

Современные взгляды на дислипидемию как на ФР ССЗ отражены в концепции кумулятивного бремени атеросклероза и признания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) первичной мишенью гиполипидемической терапии в рамках снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в целом и cerebrovasкулярных осложнений в частности [5]. Перечень иных (помимо ХС ЛПНП) биомаркеров, являющихся ФР прогрессирования атеросклероза и развития ССО, дополняет современное представление о наличии широкого круга механизмов, задействованных в патогенезе атеросклероза. Именно среди данных факторов, «в этой плохой компании», в настоящее время все более четко выделяется липопротеин(а) [Лп(а)] как независимый (от уровня ХС ЛПНП) ФР ССЗ и потенциальная мишень для терапии. Повышенное внимание экспертного сообщества к Лп(а) находит свое отражение и в опубликованных в 2022 г. новых консенсусных документах, касающихся роли данной частицы в развитии ССЗ [6, 7].

Общая характеристика частицы

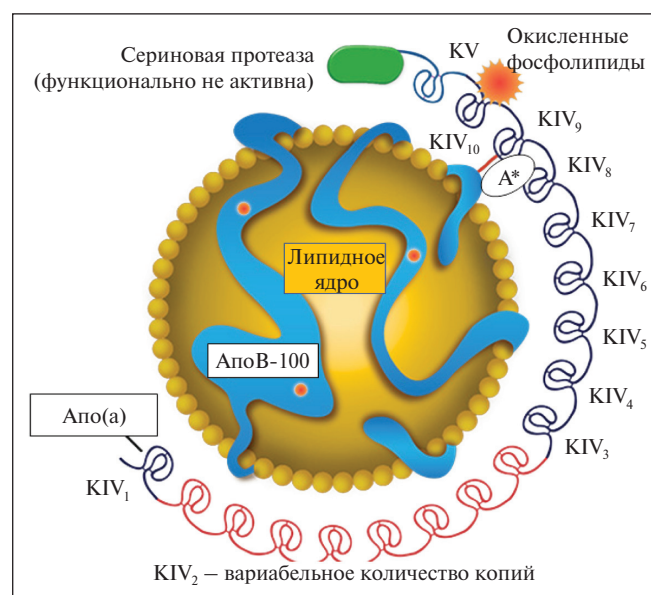
Лп(а) является одним из представителей липопротеинов — сложных белков, простетическая группа¹ которых представлена каким-либо липидом. Лп(а) представляет собой комплекс в виде сферических частиц, состоящих из центрального ядра [содержит в себя эфиры холестерина (ХС) и триглицериды (ТГ)], окруженного фосфолипидами, свободным ХС, а также одной молекулой апобелка В-100 (АпоВ-100), ковалентно (через дисульфидный мостик) и нековалентно связанного с другим белком — аполипопротеином(а) [Апо(а)]. Именно последний факт (наличие двух белковых молекул в соотношении 1:1 в структуре частицы) и является ключевым отличием Лп(а) от других липопротеинов. Средняя масса Лп(а) составляет 250–800 кДа, средний диаметр — 21,0–26,5 нм, что позволяет отнести данную частицу к ЛПНП. Около 30–35% массы Лп(а) приходится на белковые молекулы в его структуре, 30% — на эфиры ХС и лишь 2% — на ТГ [8] (см. рисунок).

¹Простетическая группа — любой компонент неаминокислотной природы, соединенный с белком при помощи ковалентной связи и выполняющий важную роль в модуляции биологической активности соответствующего белка.

Фокус на Апо(а)

В целом считается, что для аполипопротеинов характерны следующие функции [10]: эмульгирование (создание систем из несмешивающихся жидкостей), регулирование активности ферментов липидного обмена, собственная ферментативная активность, лигандирование клеточных рецепторов для липопротеинов, а также транспорт липидов из одного липопротеина в другой.

Для Апо(а), не выявляющегося ни в одном другом классе липопротеинов, кроме Лп(а), характерны и иные дополнительные функциональные особенности, обусловленные спецификой его структуры. Апо(а), являясь гликопротеином, состоит из доменов, называемых krigle (К; от англ. «крэндель»). Каждый домен представляет собой трехмерную структуру из аминокислот, петлеобразный вид которой обусловлен наличием шести остатков цистеина, образующих между собой три дисульфидные связи. В составе Апо(а) в конце молекулы всегда присутствует один домен KV в связке со структурой, подобной сериновой протеазе, — данный участок Апо(а) функционально не активен. Основную массу Апо(а) составляют различные подтипы доменов KIV: KIV_{3–10} (каждый из подтипов всегда в единственном количестве), KIV₂ (от 13 до 50 доменов) и KIV₁ на другом (относительно домена KV) конце молекулы (также всегда в единственном числе). Количество доменов KIV₂ во многом определяет итоговую массу Апо(а) и строго генетически детерминировано количеством повторений участков гена, кодирующих данный домен. Ген, кодирующий синтез Апо(а), находится в позиции 26 и 27 длинного плеча 6-й хромосомы (ген *SLC22A3*), его эволюционной особенностью является образование в результате репликации и модификации гена плазмидогена [11]. Однонуклеотидный полиморфизм (в частности, наличие ну-



Структура ЛП(а) (адаптировано из [9])².

К — домены Апо(а); А* — дисульфидный мостик
LP(a) structure (adapted from [9])

²Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

клеотидных последовательностей rs10455872 и rs3798220) также может определять меньшее количество доменов KIV₂ и, в итоге, меньшую массу Лп(а) [12]. Это факт крайне важен, так как обратная взаимосвязь между массой Лп(а) и его концентрацией является существенной особенностью при обсуждении роли данной частицы в патогенезе атеросклероза.

Патогенетическая роль Лп(а)

Считается, что патогенетическая роль Лп(а) реализуется через три основных механизма: непосредственное влияние на прогрессирование атеросклероза в сосудистой стенке, провоспалительный и протромботический эффект. Лп(а) может аккумулироваться в интиме сосудов, связываться с элементами экстрацеллюлярного матрикса, стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток путем активации (через хемотаксис, в том числе через «скавенджер»-рецепторы) макрофагов и моноцитов в данной ткани, а также способствовать формированию «пенистых клеток» [13]. Лп(а), наряду с ХС ЛПНП, является частицей, содержащей АпоВ-100, однако концентрация Лп(а) в плазме крови значимо меньше в сравнении с концентрацией частиц ХС ЛПНП. В связи с этим предполагается, что роль данной частицы в патогенезе атеросклероза сводится не столько к аккумуляции Лп(а) в сосудистой стенке как таковой, сколько к иным механизмам.

Провоспалительный механизм повышенного уровня Лп(а) реализуется посредством увеличения концентрации окисленных фосфолипидов, для которых Лп(а) является основным транспортером в плазме крови [14]. Считается, что окисленные фосфолипиды являются ключевым хемотактантом для моноцитов, «направляя» их проникновение в сосудистую стенку и выделение провоспалительных цитокинов [8, 15]. Имеются данные о повышении уровня интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли α , матриксных металлопротеиназ при увеличении уровня Лп(а) [16], которые дополняют провоспалительный механизм, присущий данной частице. По всей видимости, повышенный уровень Лп(а) может потенцировать провоспалительный эффект других биомаркеров системного воспаления, например гомоцистеина [17] и фибриногена [18], но не С-реактивного белка [19].

Протромбогенный механизм Лп(а), основанный на структурном сходстве данной частицы и молекулы плазминогена, в настоящее время изучен в меньшей степени и требует уточнения. Известно, что Лп(а) способен ингибировать активацию плазминогена стрептокиназой и тканевым активатором плазминогена (tPA) и конкурировать с плазминогеном за связывание с фибрином, а также за связывание с аннексином II, рецептором плазминогена/tPA на эндотелиальных клетках и тромбоцитах. Потенциально именно такие механизмы способны приводить к повышению риска тромбозов [7]. Также уровень Лп(а) положительно коррелирует со степенью агрегации тромбоцитов — агрегации, независимой от липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), что также может объяснять повышение риска атеротромбоза [20].

Завершая обзор патогенетических механизмов, присущих повышенному уровню Лп(а), следует указать и иммунный. Лп(а) может по сути являться аутоантигеном, а аутоантитела к Лп(а) класса IgM могут играть антиатерогенную

роль [21]. Сочетание повышенного уровня Лп(а) и сдвигов в содержании минорных популяций Т-лимфоцитов значительно потенцирует риск прогрессирующего поражения коронарных артерий [22].

Эпидемиология и взаимосвязь с ССО

В общей популяции частота выявления повышенного уровня Лп(а) может составлять от 7 до 26% [23]. Данные выборки условно здоровых добровольцев Красноярского края в возрасте от 18 до 58 лет показывают, что 12,9% участников исследования имели уровень Лп(а) >50 мг/дл [24]. Частота выявления повышенного уровня Лп(а) у пациентов с различными сосудистыми заболеваниями превышает 20% [25, 26]. Стоит отметить, что, несмотря на известную в настоящий момент роль Лп(а) в развитии ССО, охват пациентов, даже страдающих уже доказанными ССО, тестированием на его уровень не превышает 1,25% [27].

Концентрация Лп(а) в крови во многом предопределена генетически (в большей степени, чем концентрация любого другого липопротеина), иные факторы оказывают лишь ограниченное влияние на его уровень [28]. Так, например, диета и дозированная физическая активность, позволяющие значимо снижать уровень ХС и ТГ, имеют незначительное влияние на уровень Лп(а) — не более 15%. Среди факторов и состояний, способных повышать уровень Лп(а), рассматриваются гипертиреоз и гипотиреоз, беременность, применение гормона роста, а также, по отдельным данным, лечение статинами. Среди факторов, способных понижать концентрацию Лп(а), рассматривают прием заместительной гормональной терапии в период менопаузы, терапию тоцилизумабом. Отдельного внимания, по мнению экспертов, заслуживает обсуждение влияния патологии почек на уровень Лп(а).

Повышенный уровень Лп(а) у пациентов со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) как на ранних, так и на продвинутых стадиях хронической болезни почек (ХБП), включая терминальную почечную недостаточность [29], описан в целом ряде исследований [30]. Как известно, синтез Лп(а) происходит в печени; что же касается катаболизма данной частицы, то этот процесс не до конца изучен, но, как считается, осуществляется он в том числе при участии почек [31]. В настоящее время накоплены как экспериментальные, так и клинические данные, подтверждающие этот факт. Так, в одной из экспериментальных работ была обнаружена экспрессия фрагментов Апо(а) в цитоплазме клеток проксимальных канальцев, а также выявлена их экскреция с мочой после введения человеческого Лп(а) в кровоток крыс [32]. В другом исследовании авторы показали, что металлопротеиназы различных тканей, в том числе почечной, могут расщеплять молекулу Апо(а), а малые ее частицы способны экскретироваться с мочой [33]. Данные факты позволяют предположить, что снижение экскреции Апо(а) с мочой может являться одной из причин повышения уровня Лп(а) у пациентов с ХБП. Подтверждением участия почек в метаболизме Лп(а) также являются результаты исследований различного дизайна у пациентов с ХБП различной стадии (без нефротического синдрома), в которых уровень Лп(а) имел обратную корреляцию со степенью снижения рСКФ [34]. Отдельного внимания заслуживают пациенты с высокой протеинурией ввиду на-

личия исследований, подтверждающих повышение уровня Лп(а) по мере нарастания протеинурии, а максимально выражены данные взаимосвязи у пациентов с нефротическим синдромом [35]. Повышенный уровень Лп(а) у данной когорты пациентов не зависит от размера Апо(а), при этом он также продолжает обратно коррелировать со степенью снижения рСКФ [36]. Повышение уровня Лп(а) при нефротическом синдроме более вероятно может быть объяснено увеличением его синтеза (наряду с увеличением уровня продукции белков печенью в целом), нежели нарушением его катаболизма [37]. Было высказано предположение о том, что у пациентов с нефротическим синдромом Лп(а), а также крупные частицы Апо(а) пассивно фильтруются в клубочке, в то время как небольшие фрагменты попадают в мочу посредством секреции [38]. Указанные данные позволяют в настоящее время рассматривать уровень Лп(а) как ФР развития ССО и у пациентов с ХБП, однако, изоформа Апо(а) может оказаться более ценным прогностическим фактором у данной группы пациентов.

Лп(а) и риск возникновения ССЗ

Исследования менделевской рандомизации демонстрируют наличие причинно-следственной связи между концентрацией Лп(а) в крови пациентов и риском развития ССЗ в целом, но в большей степени для ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и стеноза аортального клапана [39]. Прогностическая роль Лп(а) не зависит от приема пациентами статинов, что подчеркивает независимое влияние повышенного уровня Лп(а) от ХС ЛПНП [40]. Актуальные данные указывают на отсутствие причинно-следственной связи между повышенным уровнем Лп(а) и риском венозных тромбозов и венозных тромбоэмболических осложнений [41]. Данные, касающиеся взаимосвязи Лп(а) и риска инсульта, будут рассмотрены далее.

Выявленная причинно-следственная взаимосвязь между уровнем Лп(а) и риском ССО линейная, не имеет строгих пороговых значений [26]. Несмотря на это, консенсусным мнением экспертов приняты определенные рамки оценки его уровня: <30 мг/дл (75 нмоль/л) — нормальное значение, 30–50 мг/дл (75–125 нмоль/л) — пороговое значение («серая зона»), >50 мг/дл (125 нмоль/л) — повышенное значение [6]. Наличие уровня Лп(а) в «серой зоне» уже может быть ассоциировано с повышением риска ССО. Так, например, уровень Лп(а) >30 мг/дл ассоциирован с двукратным повышением риска развития ССО у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после реваскуляризации в течение года после оперативного вмешательства [относительный риск (ОР) 2,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–3,5] ($p=0,004$) [42]. Между тем в рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы могут выбираться более жесткие рамки отбора пациентов, например >70 мг/дл [43].

Каков профиль пациентов в реальной клинической практике, у которых выявляется повышенный уровень Лп(а)? Ретроспективные исследования показывают, что это пациенты после инфаркта миокарда и ИИ, пациенты с наличием в анамнезе верифицированных заболеваний периферических артерий и потребностью в комбинированной гиполипидемической терапии на момент обращения, а также пациенты с семейной гетерозиготной гипер-

холестеринемией [44]. До 44,7% пациентов, которым проводится вторичная профилактика ССО, могут иметь уровень Лп(а) >70 мг/дл в сравнении с 3,1% пациентов, которым проводится первичная профилактика ССО [45]. Среди пациентов африканской расы, перенесших ИИ, частота выявления повышенного уровня Лп(а) может достигать 30,2% [46].

Важно отметить, что в настоящее время нет четкой позиции относительно сроков определения уровня Лп(а) после острых сосудистых событий. Концентрация Лп(а) после инфаркта миокарда может увеличиваться на 30% при оценке данного параметра спустя 6 мес после инфаркта [47]. До конца не ясно, снижается ли уровень данного параметра к исходному или продолжает персистировать; возможно, наличие системного воспаления в дебюте сосудистых катастроф [48] и старт высокоинтенсивной терапии статинами, с учетом имеющихся клинических рекомендаций [49], могут способствовать транзиторному повышению уровня Лп(а).

В настоящее время мнением экспертов не обозначена четкая позиция относительно необходимости повторного исследования уровня Лп(а) в динамике [50]. Между тем среди пациентов с пограничным уровнем Лп(а) (30,0–49,9 мг/дл) спустя 5 лет в 37% случаев наблюдалось увеличение данного параметра до уровня выше 50 мг/дл [51]. Имеющиеся данные о возможности значимого повышения уровня Лп(а) у женщин в период менопаузы дают возможность предполагать, что в дальнейшем будут сформулированы рекомендации о необходимости повторного определения данного параметра у отдельных категорий пациентов [52].

В итоге, с практической точки зрения, позиция о необходимости хотя бы однократно в течение жизни определять уровень Лп(а) у каждого пациента [53] в настоящее время дополняется утверждением о высокой целесообразности определения данного параметра в группах пациентов высокого и очень высокого риска ССО, включая пациентов, перенесших цереброваскулярные катастрофы [54].

Лп(а) и цереброваскулярные заболевания

В настоящее время объем данных, касающихся роли Лп(а) в развитии цереброваскулярных заболеваний, меньше в сравнении с таковым для, например, ишемической болезни сердца. Между тем имеющиеся публикации все-таки позволяют формировать определенную картину, описывающую роль Лп(а) как ФР инсульта и других заболеваний головного мозга.

Метаанализ проспективных исследований, выполненный в 2007 г., впервые показал, что повышенный уровень Лп(а) ассоциирован с повышенным риском инсульта (ОР 1,22; 95% ДИ 1,04–1,43; $p=0,041$) [55]. Метаанализ 20 исследований, объединивший данные более чем 5000 пациентов, показал, что повышение уровня Лп(а) ассоциировано с увеличением относительного риска ИИ на 29–41% в зависимости от дизайна исследований [56]. Повышенный риск ИИ у пациентов с гиперлипопротеинемией(а) [гиперЛп(а)] также был выявлен в метаанализе 2021 г. [57]. Исследование по методу менделевской рандомизации, проведенное Y. Huang и соавт. и опубликованное в 2023 г. [58], подтверждает наличие на популяционном уровне причинно-следственной связи повышенного уровня Лп(а) и риска

инсульта, однако уровень повышения риска скромнее, чем в наблюдательных исследованиях и метаанализах (3 и 4% соответственно). Гетерогенность причин инсульта может ограничивать однозначную интерпретацию Лп(а) как ФР инсульта (без уточнения его генеза) при анализе результатов исследований.

В 2012 г. впервые было продемонстрировано, что одонуклеотидный полиморфизм (rs10455872 и rs3798220) в гене Лп(а), детерминирующий повышенный уровень Лп(а), ассоциирован именно с атеротромботическим подтипом ИИ, но не с лакунарным или кардиоэмболическим подтипом [59]. Дальнейшие исследования подтвердили эти результаты. Так, исследование BIOSIGNAL продемонстрировало ассоциацию повышенного уровня Лп(а) именно с атеротромботическим подтипом ИИ [60], а результаты исследования менделевской рандомизации, проведенного Y. Pan и соавт. в 2019 г. [61], фактически подтвердили казуальность данной ассоциации.

Крайне важны данные, касающиеся прогностической роли уровня Лп(а) и риска повторного инсульта. Первые результаты проспективной оценки роли Лп(а) как ФР ССО после ИИ были опубликованы относительно недавно: в исследовании K.S. Lange и соавт., проведенном в 2016 г. [62], было выявлено повышение риска ССО после ИИ при наличии повышенного уровня Лп(а) (ОР 2,60; 95% ДИ 1,19–5,67; $p=0,016$). В исследовании Z. Feng и соавт. 2023 г. [17] уже был продемонстрирован повышенный риск именно повторного ИИ как варианта ССО после перенесенной церебральной катастрофы – однолетний риск повторного ИИ выше на 20% при уровне Лп(а) >30 мг/дл (ОР 1,20; 95% ДИ 1,03–1,40; $p=0,02$). Имеются данные о повышении риска повторного ИИ при гиперЛп(а) и остром/раннем восстановительном периоде после перенесенной церебральной катастрофы [63]. В дополнение необходимо указать, что повышенный уровень Лп(а) также может быть ассоциирован с худшим функциональным исходом после перенесенного ИИ [64].

За рамками обсуждения острой церебральной патологии имеются данные о роли Лп(а) при другой патологии центральной нервной системы. Исследования по методу менделевской рандомизации не подтверждают повышения риска деменции и болезни Альцгеймера при повышенном уровне Лп(а) [65], более того, возможно, имеется обратная корреляция между уровнем Лп(а) и риском развития нейродегенеративных заболеваний [61, 66].

Антитромбоцитарная терапия и Лп(а)

Существуют данные о разнонаправленном изменении в агрегации тромбоцитов под влиянием уровня Лп(а) [67], однако в настоящее время нет убедительных данных, требующих осуществлять выбор антитромбоцитарной терапии с учетом уровня Лп(а) ни в рамках первичной,

ни в составе вторичной профилактики. Можно предполагать, что это вопрос будущего. Тем не менее именно у пациентов с высокой концентрацией Лп(а) более длительная двойная антитромбоцитарная терапия может иметь преимущества [68]. Так, например, в исследовании PEGASUS-TIMI 54 (тикагрелор в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой) были показаны различия в риске развития «больших» кардиоваскулярных событий в зависимости от уровня ЛП(а). У пациентов группы плацебо повышенный уровень Лп(а) (>200 нмоль/л) сопровождался повышением риска ССО на 48% (ОР 1,48; 95% ДИ 1,03–2,14; $p=0,036$). В группе пациентов, принимавших тикагрелор, отмечался более выраженный эффект по снижению риска ССО у пациентов с гиперЛп(а) (ОР 0,70; 95% ДИ 0,45–1,08; $p=0,11$), чем у пациентов с низким уровнем данного параметра (ОР 0,88; 95% ДИ 0,73–1,05; $p=0,16$), при этом абсолютное снижение риска составило 2,4 и 1,2% соответственно [69]. Также возможно, что именно пациенты с гиперЛп(а) могут оказаться той когортой пациентов, у которой назначение ацетилсалициловой кислоты в рамках первичной профилактики ССО окажется наиболее приемлемым [70].

Коррекция повышенного уровня Лп(а)

В настоящее время не существует таргетной терапии, направленной на снижение уровня Лп(а). Имеющиеся данные показывают возможность снижения уровня Лп(а) на 19–25% на фоне PCSK9-таргетной терапии (например, инклизаном) [71]). Возможным механизмом снижения уровня Лп(а) на фоне терапии инклизаном может являться конкурентное связывание данной частицы и ХС ЛПНП за связывание с рецепторами ЛПНП, особенно при низком значении последнего [72]. Прием ниацина может снижать уровень Лп(а) на 40%, однако без влияния на риск ССО; его рутинное применение ограничено плохой переносимостью [73]. В настоящее время аферез Лп(а) является доступным способом снижения уровня данного параметра на 25–30% у пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией и в рамках вторичной профилактики [50], однако медицинское сообщество находится в ожидании таргетных препаратов для снижения уровня Лп(а) [74].

Заключение

Таким образом, Лп(а) в настоящее время рассматривается как ФР развития ряда ССЗ, в частности ИИ, ишемической болезни сердца, стеноза аортального клапана. Уровень Лп(а) в крови во многом генетически детерминирован. Выявление повышенного уровня Лп(а) позволяет реклассифицировать риск ССО. В случае выявления повышенного уровня Лп(а) более строгая коррекция других ФР ССО целесообразна в рамках как первичной, так и вторичной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2019. 170 с. Доступно по ссылке: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>

[Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2019. Statistical book. — Moscow: Rosstat; 2019. 170 p. Available at: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf> (In Russ.).]

2. Feigin VL, Owolabi MO. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol.* 2023 Dec;22(12):1160–206. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00277-6

3. Бойцов СА, Проваторов СИ. Возможно-сти диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):5-10. doi: 10.26442/00403660.2023.01.20203 [Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(1):5-10. doi: 10.26442/00403660.2023.01.20203 (In Russ.)].
4. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472-95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
5. Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J*. 2022 Jan 31;43(4):249-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehab532
6. 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 Oct 14;43(39):3925-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361
7. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Jan;42(1):e48-e60. doi: 10.1161/ATV.0000000000000147. Epub 2021 Oct 14.
8. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule. *J Lipids*. 2020 Feb 1;2020:3491764. doi: 10.1155/2020/3491764
9. Khovidhunkit W. Lipoprotein(a). Endotext. Oct. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596274/> (accessed 11.03.2024).
10. Ahmed S, Shah P, Ahmed O. Biochemistry, Lipids. StatPearls. May 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525952/> (accessed 30.12.2024).
11. Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. *Biomedicine*. 2021 Jul 19;9(7):838. doi: 10.3390/biomedicine9070838
12. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*. 1987 Aug;80(2):458-65. doi: 10.1172/JCI113093
13. Cegla J, Neely RDG, France M, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis*. 2019 Dec;291:62-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011. Epub 2019 Oct 14. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020 Feb 1;296:48.
14. Koschinsky ML, Kronenberg F. The long journey of lipoprotein(a) from cardiovascular curiosity to therapeutic target. *Atherosclerosis*. 2022 May;349:1-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.017
15. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. 2020 Jul 1;126:94-102. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.043. Epub 2020 Apr 7.
16. Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Berglund L. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients*. 2020 Jul 7;12(7):2024. doi: 10.3390/nu12072024
17. Feng Z, Xu J, Jin A, et al. Elevated Homocysteine Intensify the Effect of Lipoprotein(a) on Stroke Recurrence. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jan 3;12(1):e026707. doi: 10.1161/JAHA.122.026707. Epub 2022 Dec 24.
18. Yang C, Zhu CG, Sui YG, et al. Synergetic impact of lipoprotein(a) and fibrinogen on stroke in coronary artery disease patients. *Eur J Clin Invest*. 2024 Feb 16:e14179. doi: 10.1111/eci.14179. Epub 2024 Feb 16.
19. Arnold N, Blaum C, Gossling A, et al. C-reactive protein modifies lipoprotein(a)-related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project. *Eur Heart J*. 2024 Mar 27;45(12):1043-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehad867
20. Liu H, Fu D, Luo Y, Peng D. Independent association of Lp(a) with platelet reactivity in subjects without statins or antiplatelet agents. *Sci Rep*. 2022 Oct 5;12(1):16609. doi: 10.1038/s41598-022-21121-7
21. Афанасьева ОИ, Пылаева ЕА, Клесарева ЕА и др. Липопропротеид(а), аутоантитела к нему и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):31-8. doi: 10.17116/terarkh201688931-38 [Afanasyeva OI, Pylaeva EA, Klesareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(9):31-8. doi: 10.17116/terarkh201688931-38 (In Russ.)].
22. Клесарева ЕА, Афанасьева ОИ, Кононова ЕВ и др. Повышенный титр IgM аутоантител к липопропротеиду(а) как антиатерогенный фактор у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):13-20. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-13-20 [Klesareva EA, Afanasyeva OI, Kononova EV, et al. Raised IgM autoantibody titer to lipoproteide(a) as antiatherogenic factor in severe hypercholesterolemia patients. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):13-20. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-13-20 (In Russ.)].
23. Van Buuren F, Horstkotte D, Knabbe C, et al. Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017 Mar;12(Suppl 1):55-9. doi: 10.1007/s11789-017-0087-y
24. Емельяничик ВС, Мариловцева ОВ, Хомченков РВ и др. Липопропротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопропротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярск. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5499. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5499 [Emelyanichik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, et al. Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5499. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5499 (In Russ.)].
25. Nissen SE, Wolski K, Cho L, et al. Lipoprotein(a) levels in a global population with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Open Heart*. 2022 Oct;9(2):e002060. doi: 10.1136/openhrt-2022-002060
26. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):465-74. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291
27. Panza GA, Blazek O, Tortora J, et al. Prevalence of lipoprotein(a) measurement in patients with or at risk of cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2023 Nov-Dec;17(6):748-55. doi: 10.1016/j.jacl.2023.09.016
28. Matveyenko A, Pavlyha M, Reyes-Soffer G. Supporting evidence for lipoprotein(a) measurements in clinical practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023 May;37(3):101746. doi: 10.1016/j.beem.2023.101746
29. Aggarwal HK, Jain D, Lathar M, et al. Lipoprotein-A and carotid intima media thickness as cardiovascular risk factors in patients of chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2010 Jul;32(6):647-52. doi: 10.3109/0886022X.2010.486097
30. Lin J, Reilly MP, Terembula K, Wilson FP. Plasma lipoprotein(a) levels are associated with mild renal impairment in type 2 diabetics independent of albuminuria. *PLoS One*. 2014 Dec 9;9(12):e114397. doi: 10.1371/journal.pone.0114397
31. Albers JJ, Koschinsky ML, Marcovina SM. Evidence mounts for a role of the kidney in lipoprotein(a) catabolism. *Kidney Int*. 2007 May;71(10):961-2. doi: 10.1038/sj.ki.5002240
32. Reblin T, Donarski N, Fineder L, et al. Renal handling of human apolipoprotein(a) and its fragments in the rat. *Am J Kidney Dis*. 2001 Sep;38(3):619-30. doi: 10.1053/ajkd.2001.26889

33. Frank S, Hrzenjak A, Blaschitz A, et al. Role of various tissues in apo(a) fragmentation and excretion of fragments by the kidney. *Eur J Clin Invest*. 2001 Jun;31(6):504-12. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00811.x
34. Kovesdy CP, Astor BC, Longenecker JC, Coresh J. Association of kidney function with serum lipoprotein(a) level: the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991–1994). *Am J Kidney Dis*. 2002 Nov;40(5):899-908. doi: 10.1053/ajkd.2002.36319
35. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2016 Jul;90(1):41-52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026. Epub 2016 Apr 26.
36. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Apr;18(2):234-7. doi: 10.1007/s10157-013-0875-8. Epub 2013 Oct 16.
37. De Sain-Van Der Velden MG, Reijngoud DJ, Kaysen GA, et al. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Aug;9(8):1474-81. doi: 10.1681/ASN.V981474
38. Doucet C, Mooser V, Gonbert S, et al. Lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: molecular analysis of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) fragments in plasma and urine. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Mar;11(3):507-13. doi: 10.1681/ASN.V113507
39. Wang S, Zha L, Chen J, et al. The relationship between lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Oct 27;27(1):211. doi: 10.1186/s40001-022-00825-6
40. 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 Oct 13;392(10155):1311-20. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0. Epub 2018 Oct 4.
41. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016 Nov;57(11):1953-75. doi: 10.1194/jlr.R071233. Epub 2016 Sep 27.
42. Тмоян НА, Афанасьева ОИ, Зотиков АЕ и др. Повышенный уровень липопротеида(а) как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации артерий нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):7-12. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12 [Tmojan NA, Afanasieva OI, Zotikov AE, et al. Raised level of lipoproteide(a) as a predictor of cardiovascular complication post revascularization of the lower extremities arteries. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):7-12. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12 (In Russ.)].
43. Study Details. Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04023552> (accessed 04.01.2024).
44. Rubio-Serrano J, Gullon Ojeto A, Suarez Fernandez C. Clinical characteristics associated with elevated levels of lipoprotein(a) in patients with vascular risk. *Adv Lab Med*. 2023 Dec 1;4(4):396-401. doi: 10.1515/almed-2023-0150
45. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, et al. Estimating the Prevalence and Characteristics of Patients Potentially Eligible for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies in a Real-World Setting. *Biomedicines*. 2023 Dec 12;11(12):3289. doi: 10.3390/biomedicines11123289
46. Gyabaah S, Adu-Boakye Y, Sarfo-Kantanka O, et al. Frequency & factors associated with elevated lipoprotein-a among Ghanaian stroke survivors. *J Neurol Sci*. 2024 Jan 15;456:122839. doi: 10.1016/j.jns.2023.122839
47. Ziogos E, Vavuranakis MA, Harb T, et al. Lipoprotein(a) concentrations in acute myocardial infarction patients are not indicative of levels at six month follow-up. *Eur Heart J Open*. 2023 Apr 5;3(2):oead035. doi: 10.1093/ehjopen/oead035
48. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
49. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020 Jun 21;41(24):2275-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehz310
50. Ward NC, Watts GF, Bishop W, et al. Australian Atherosclerosis Society Position Statement on Lipoprotein(a): Clinical and Implementation Recommendations. *Heart Lung Circ*. 2023 Mar;32(3):287-96. doi: 10.1016/j.hlc.2022.11.015. Epub 2023 Jan 25.
51. Zhang YQ, Duan YL, Sun JY. Study on the 5-year trend and influencing factors of lipoprotein (a) concentration in community-based population. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2023 Dec 24;51(12):1234-9. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20230817-00090
52. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, et al. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022 Aug;355:76-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023
53. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/15604071-2023-5471
- [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/15604071-2023-5471 (In Russ.)].
54. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, et al. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol*. 2024 Apr 3;18:100651. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100651
55. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1959-66. doi: 10.1161/STROKEA-HA.106.480657
56. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 Oct;242(2):496-503. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
57. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, Nath M. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 2;11(1):15660. doi: 10.1038/s41598-021-95141-0
58. Huang Y, Zhang R, Han L, et al. Lipoprotein(a) and stroke: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Aging Neurosci*. 2023 May 12;15:1178079. doi: 10.3389/fnagi.2023.1178079
59. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 21;60(8):722-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.078
60. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *Eur Heart J*. 2021 Jun 7;42(22):2186-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehab081
61. Pan Y, Li H, Wang Y, et al. Causal Effect of Lp(a) [Lipoprotein(a)] Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3532-9. doi: 10.1161/STROKEA-HA.119.026872
62. Lange KS, Nave AH, Liman TG, et al. Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):36-42. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.014436. Epub 2016 Nov 17.
63. Hong XW, Wu DM, Lu J, et al. Lipoprotein (a) as a Predictor of Early Stroke Recurrence in Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2018 Jan;55(1):718-26. doi: 10.1007/s12035-016-0346-9. Epub 2016 Dec 21.
64. Zhang W, Zhang XA. Prognostic value of serum lipoprotein(a) levels in patients with acute ischemic stroke. *Neuroreport*. 2014 Mar 5;25(4):262-6. doi: 10.1097/WNR.0000000000000094

65. Larsson SC, Gill D, Mason AM, et al. Lipoprotein(a) in Alzheimer, Atherosclerotic, Cerebrovascular, Thrombotic, and Valvular Disease: Mendelian Randomization Investigation. *Circulation*. 2020 Jun 2;141(22):1826-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045826. Epub 2020 Jun 1.
66. Kunutsor SK, Khan H, Nyssens K, Laakkonen JA. Is lipoprotein (a) protective of dementia? *Eur J Epidemiol*. 2016 Nov;31(11):1149-52. doi: 10.1007/s10654-016-0184-0. Epub 2016 Jul 13.
67. Bhatia HS, Becker RC, Leibundgut G, et al. Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024 May;21(5):299-311. doi: 10.1038/s41569-023-00947-2. Epub 2023 Nov 8.
68. Cui K, Wu S, Yin D, et al. Prolonged dual antiplatelet therapy in invasively treated acute coronary syndrome patients with different lipoprotein(a) concentrations. *Cardiol J*. 2024;31(1):32-44. doi: 10.5603/cj.93062. Epub 2023 Oct 19.
69. Patel SM, Bonaca MP, Morrow DA, et al. Lipoprotein(a) and Benefit of Antiplatelet Therapy: Insights from the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JACC Adv*. 2023 Nov;2(9):100675. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100675. Epub 2023 Oct 28.
70. Sukkari MH, Al-Bast B, Al Tamimi R, et al. Is there a benefit of aspirin therapy for primary prevention to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with elevated Lipoprotein (a)-A review of the evidence. *Am J Prev Cardiol*. 2023 Sep 1;15:100579. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100579
71. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Apr 12;16(4):577. doi: 10.3390/ph16040577
72. Stoekenbroek RM. Inclisiran-mediated reductions in Lp(a) in the ORION-1 trial. Available at: https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/Supplement_1/ehz746.0015/5595089 (accessed 11.03.2024).
73. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Feb;11(2):e001696. doi: 10.1161/CIRC-GEN.117.001696
74. Koutsogianni AD, Liamis G, Liberopoulos E, et al. Effects of Lipid-Modifying and Other Drugs on Lipoprotein(a) Levels-Potent Clinical Implications. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 May 16;16(5):750. doi: 10.3390/ph16050750

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.02.2024/21.05.2024/22.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Novartis. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Скиба Я.Б. <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Полушин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Саганова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-9850-1107>

Соколов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>

Полякова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-3231-6152>

Янишевский С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0001-7192-0961>