

Эффективность применения ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 у пациентов с экстремально высоким уровнем липопротеина(а) >180 мг/дл

Коновалов Г. А.¹, Чашин М. Г.², Хутаева З. И.¹, Мухтаров М. Б.¹, Мусаева З. М.¹,
Хашиева Х. А.¹, Рабичева В. С.¹, Горшков А. Ю.², Драпкина О. М.²

¹Клинико-диагностический центр "МЕДСИ" на Белорусской. Москва, Россия; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность терапии ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9, PCSK9) у пациентов с экстремально высоким уровнем липопротеина(а) (Лп(а)) >180 мг/дл.

Материал и методы. Ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт пациентов с документированным уровнем Лп(а) >180 мг/дл. Отбор осуществлялся из большой выборки, насчитывающей 101078 человек, у которых была проведена оценка уровня Лп(а). Выполнялась оценка абсолютной и относительной динамики уровней Лп(а) и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) к контрольному измерению на фоне терапии ингибиторами PCSK9.

Результаты. Включено 1105 пациентов. Средний возраст составил 52,7±14,6 года, медиана — 53 года. Медиана исходного Лп(а) 198 мг/дл, ХС ЛНП — 4,31±1,18 ммоль/л. Ингибиторы PCSK9 получали 12,9%. На фоне PCSK9-терапии снижение уровня Лп(а) составило -29,03 vs -10,28% без терапии ингибиторами PCSK9 ($p<0,001$), снижение уровня ХС ЛНП составило -44,83% ($p<0,001$). Наиболее выраженный эффект отмечен при тройной комбинации (статины + эзетимиб + ингибитор PCSK9): Лп(а) на -30,31%, ХС ЛНП на -46,79% ($p<0,001$). Снижение уровня Лп(а) ассоциировалось с более высоким исходным Лп(а) ($\beta=0,195$; $p<0,001$) и возрастом ($\beta=0,176$; $p=0,021$); добавление любого ингибитора PCSK9 ассоциировалось со снижением уровня Лп(а) ($\beta=7,764$; $p=0,002$).

Заключение. У пациентов с уровнем Лп(а) >180 мг/дл ингибиторы PCSK9 обеспечивают не только снижение уровня ХС ЛНП, но и сни-

жение Лп(а) в условиях реальной практики. Полученные результаты подчеркивают потенциал ингибиторов PCSK9 как ключевого компонента терапии пациентов с экстремально высокими значениями Лп(а) до широкого внедрения Лп(а)-таргетных средств.

Ключевые слова: липопротеин(а), ингибиторы PCSK9, липид-снижающая терапия, атеросклероз, экстремальный риск, реальная клиническая практика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/01-2026

Рецензия получена 19/02-2026

Принята к публикации 09/03-2026



Для цитирования: Коновалов Г. А., Чашин М. Г., Хутаева З. И., Мухтаров М. Б., Мусаева З. М., Хашиева Х. А., Рабичева В. С., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Эффективность применения ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 у пациентов с экстремально высоким уровнем липопротеина(а) >180 мг/дл. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2026; 25(6):4744. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4744. EDN: NGJKQF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zalina.cardio@gmail.com

[Коновалов Г. А. — д.м.н., профессор, руководитель Центра диагностики и инновационных медицинских технологий, ORCID: 0009-0007-4610-164X, Чашин М. Г. — к.м.н., врач-кардиолог, липидолог, руководитель липидной клиники, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Хутаева З. И. — врач-кардиолог, липидолог, ORCID: 0009-0002-0812-7252, Мухтаров М. Б. — директор департамента по работе с данными, ORCID: 0009-0009-9218-8197, Мусаева З. М. — врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0009-0007-4106-6160, Хашиева Х. А. — врач-кардиолог, липидолог, ORCID: 0009-0001-7702-2932, Рабичева В. С. — врач-трансфузиолог, ORCID: 0009-0009-2225-2608, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: Клинико-диагностический центр "МЕДСИ" на Белорусской, Грузинский переулок, 3А, Москва, 123056, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский переулок, 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Clinical and Diagnostic Center MEDSI at Belorusskaya, Gruzinsky Lane 3A, Moscow, 123056, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

Efficacy of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in patients with extremely high lipoprotein(a) levels >180 mg/dL

Konovalov G. A.¹, Chashchin M. G.², Khutaeva Z. I.¹, Mukhtarov M. B.¹, Musaeva Z. M.¹, Khashieva H. A.¹, Rabicheva V. S.¹, Gorshkov A. Yu.², Drapkina O. M.²

¹MEDSI Clinical and Diagnostic Center on Belorusskaya. Moscow, Russia; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor therapy in patients with extremely high lipoprotein(a) (Lp(a)) levels >180 mg/dL.

Material and methods. This retrospective analysis of electronic health records of patients with documented Lp(a) levels >180 mg/dL. Patients were recruited from a large sample of 101 078 individuals who had undergone Lp(a) assessment. Absolute and relative changes in Lp(a) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (C) levels compared to baseline were assessed during PCSK9 inhibitor therapy.

Results. A total of 1105 patients were included. The mean age was 52,7±14,6 years. The median was 53 years. Median baseline Lp(a) was 198 mg/dL, and LDL-C was 4,31±1,18 mmol/L; 12,9% received PCSK9 inhibitors. With PCSK9 therapy, the decrease in Lp(a) level was -29,03 vs -10,28% without PCSK9 inhibitor therapy ($p<0,001$), the decrease in LDL-C level was -44,83% ($p<0,001$). The most pronounced effect was noted with the triple combination (statin + ezetimibe + PCSK9 inhibitor) as follows: Lp(a) by -30,31%, LDL-C by -46,79% ($p<0,001$). A decrease in Lp(a) level was associated with higher baseline Lp(a) ($\beta=0,195$; $p<0,001$) and age ($\beta=0,176$; $p=0,021$). The addition of any PCSK9 inhibitor was associated with a reduction in Lp(a) levels ($\beta=7,764$; $p=0,002$).

Conclusion. In patients with Lp(a) levels >180 mg/dL, PCSK9 inhibitors not only lower LDL-C but also reduce Lp(a) in real-world settings. These results highlight the potential of PCSK9 inhibitors as a key component of therapy for patients with extremely high Lp(a) levels prior to the widespread adoption of Lp(a)-targeted agents.

Keywords: lipoprotein(a), PCSK9 inhibitors, lipid-lowering therapy, atherosclerosis, extreme risk, real-world practice.

Relationships and Activities: none.

Konovalov G. A. ORCID: 0009-0007-4610-164X, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Khutaeva Z. I.* ORCID: 0009-0002-0812-7252, Mukhtarov M. B. ORCID: 0009-0009-9218-8197, Musaeva Z. M. ORCID: 0009-0007-4106-6160, Khashieva H. A. ORCID: 0009-0001-7702-2932, Rabicheva V. S. ORCID: 0009-0009-2225-2608, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
zalina.cardio@gmail.com

Received: 03/01-2026

Revision Received: 19/02-2026

Accepted: 09/03-2026

For citation: Konovalov G. A., Chashchin M. G., Khutaeva Z. I., Mukhtarov M. B., Musaeva Z. M., Khashieva H. A., Rabicheva V. S., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Efficacy of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in patients with extremely high lipoprotein(a) levels >180 mg/dL. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026; 25(6):4744. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4744. EDN: NGJKQF

ACC3 — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопропротеин(а), ЛНП — липопроотеины низкой плотности, ХС — холестерин, PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Пациенты с экстремально высоким уровнем липопропротеина(а) (Лп(а)) относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.
- Эффективность медикаментозного снижения содержания в крови Лп(а) у таких пациентов в реальной практике изучена недостаточно.

Что добавляют результаты исследования?

- В условиях реальной клинической практики применение ингибиторов пропротеинового конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) сопровождается значимым снижением уровня Лп(а).
- Наиболее выраженный эффект достигается при тройной комбинированной терапии, включающей статин, эзетимиб и ингибитор PCSK9.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with extremely high lipoprotein(a) (Lp(a)) levels are classified as being at high to very high cardiovascular risk.
- The effectiveness of drug-based lowering of blood Lp(a) levels in these patients has not been adequately studied in real-world practice.

What might this study add?

- In real-world clinical settings, the use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors is associated with a significant reduction in Lp(a) levels.
- The most pronounced effect is achieved with triple combination therapy, including a statin, ezetimibe, and a PCSK9 inhibitor.

Введение

Современные данные указывают на то, что повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)) ≥ 50 мг/дл (≥ 125 нмоль/л) встречается у ~20% населения и ассоциирован с 13,5–20% общей сердечно-сосудистой заболеваемости [1].

В исследовании российской популяции ($n=8461$) значения ≥ 30 мг/дл отмечены у 20,5% мужчин и 23% женщин, а уровень ≥ 50 мг/дл — у 13,3 и 15,2%, соответственно; повышенный уровень Лп(а) ≥ 9 мг/дл ассоциировался с более высокой частотой инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. При концентрациях ≥ 180 мг/дл риск развития атеросклероза сопоставим с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [1].

Уровень Лп(а) в значительной степени детерминирован генетически и мало поддается влиянию образа жизни, что определяет значение его раннего тестирования для стратификации сердечно-сосудистого риска. Согласно современным клиническим рекомендациям, уровень Лп(а) следует определять хотя бы однократно у каждого взрослого [3, 4]. Однако в реальной клинической практике частота определения Лп(а) остается крайне низкой и не превышает 0,5% среди пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) [5]. При этом отсутствие специфической терапии не должно рассматриваться как основание для отказа от определения Лп(а) [4]. В проспективном популяционном исследовании EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition — Norfolk) у лиц с Лп(а) >50 мг/дл более жесткий контроль модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска ассоциировался снижением частоты сердечно-сосудистых событий практически в 3 раза [6].

Важным аспектом ведения пациентов с гиперлипопротеинемией(а) являются экстракорпоральные методы лечения, такие как неспецифический аферез апоВ-содержащих липопротеинов (ЛП-аферез) и специфический Лп(а)-аферез [7]. В США Лп(а)-аферез является единственным методом, одобренным FDA (Food and Drug Administration для целевого снижения Лп(а) у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и АССЗ, при уровне холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) ≥ 100 мг/дл и Лп(а) ≥ 60 мг/дл на фоне стандартной липид-снижающей терапии [8].

В национальных рекомендациях показаниями к проведению Лп(а)-афереза являются гиперлипопротеинемия(а) ≥ 60 мг/дл при ИБС в сочетании с рефрактерной к терапии гиперхолестеринемией и у беременных с высоким риском осложнений [9]. По эффективности снижения Лп(а)-аферез существенно превосходит возможности медикаментозной терапии: в клинической практике снижение уровня Лп(а) за одну процедуру достигает ~75% с поддержанием межпроцедурного снижения до 40%

при регулярных сеансах [10]. Российский опыт подтверждает не только эффективность Лп(а)-афереза в отношении снижения концентрации Лп(а), но и его влияние на морфологические маркеры коронарного атеросклероза. В проспективном исследовании у пациентов со стабильной ИБС специфический Лп(а)-аферез (еженедельно в течение 18 мес.) сопровождался снижением Лп(а) на $73 \pm 12\%$ за процедуру и регрессом коронарного атеросклероза по данным инвазивной коронарографии, тогда как в группе статинотерапии отмечалось прогрессирование поражения [10]. В настоящее время продолжается многоцентровое проспективное исследование MultiSELEct (Multicenter Study on the Effect of Lipoprotein(a) Elimination by lipoprotein apheresis on Cardiovascular outcomes), оценивающее влияние Лп(а)-афереза на клинические исходы у пациентов с повышенным Лп(а) и прогрессирующим АССЗ [11]. Тем не менее, высокая стоимость и ограниченная доступность экстракорпоральных методов ограничивают их широкое применение, что усиливает интерес к медикаментозным стратегиям.

Пациенты с экстремально высоким Лп(а) >180 мг/дл ($\sim >430$ нмоль/л) представляют собой особую категорию с наибольшим остаточным риском. Данное пороговое значение предложено в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по ведению дислипидемий в качестве маркера высокого сердечно-сосудистого риска даже при отсутствии других факторов [12]. Несмотря на низкую популяционную встречаемость значений Лп(а) >180 мг/дл (1–3%), у таких пациентов сердечно-сосудистые события нередко развиваются в молодом возрасте и без предшествующих клинических симптомов, что определяет важность их своевременной стратификации [13–15]. В то же время даже относительно умеренное повышение Лп(а) сопровождается возрастанием риска неблагоприятных исходов. Так, в недавнем проспективном исследовании мультиэтнической когорты при медиане наблюдения 4,9 года частота вторичных сердечно-сосудистых событий была на 46% выше у пациентов с Лп(а) >92 нмоль/л по сравнению с лицами с Лп(а) <7 нмоль/л [16].

Подгруппа пациентов с Лп(а) >180 мг/дл, а также влияние различных терапевтических подходов на такие уровни остаются малоизученными и недостаточно освещенными в клинических исследованиях [1]. Стандартная липид-снижающая терапия практически не влияет на уровень Лп(а), тогда как доказательная база по ингибиторам пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) в настоящее время остается ограниченной и в основном сформирована в когортах с низкими или умеренными значениями Лп(а). Так, в исследованиях FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Re-

search with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab), ORION-10/-11 (Inclisiran for the Treatment of Patients with Elevated LDL Cholesterol), а также в недавнем метаанализе Xie S, et al. исходные уровни Лп(а) не превышали ~20-40 мг/дл, что ограничивает экстраполяцию полученных в них выводов о величине терапевтического ответа на пациентов с экстремально высоким Лп(а) [17-20]. Ряд профильных научных сообществ рекомендуют при повышенном Лп(а) рассматривать использование ингибиторов PCSK9: Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society, CCS, 2021) — во вторичной профилактике при Лп(а) >60 мг/дл; Национальная липидологическая ассоциация (National Lipid Association, NLA, 2024) рекомендует с классом IIa назначение ингибиторов PCSK9 у пациентов высокого/очень высокого риска при Лп(а) >50 мг/дл [21, 22]. Несмотря на большое количество данных о влиянии PCSK9-ингибиторов при умеренно повышенном Лп(а), в реальной практике по-прежнему остается малоизученной эффективность PCSK9-таргетной терапии у пациентов с экстремально высоким Лп(а).

Таким образом, целью исследования явилось изучение эффективности применения ингибиторов PCSK9, в т.ч. в составе комплексной гиполипидемической терапии, у пациентов с гиперлипопротеинемией(а) >180 мг/дл.

Материал и методы

Исследование выполнено в формате ретроспективного анализа данных электронных медицинских карт пациентов, проходивших амбулаторное обследование в сети клиник "МЕДСИ", расположенных в Москве и Московской области в период 2022-2025гг. В исходную выборку вошли 101078 пациентов, у которых определялся уровень Лп(а), с дальнейшим отбором лиц с уровнем Лп(а) >180 мг/дл и доступным исходным липидным профилем, включающим показатели общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Определение показателей липидного профиля выполняли по назначению лечащего врача в рамках стандартной клинической практики. Пациенты, получавшие экстракорпоральные методы лечения (Лп(а)- или ЛП-аферез), из анализа исключались. Критериями невключения являлись наличие острых воспалительных или инфекционных состояний на момент лабораторного обследования, а также недостоверные или неполные лабораторные данные.

Основные характеристики пациентов включали пол, возраст, рост, массу тела и индекс массы тела (рассчитанный по формуле: вес (кг)/рост (м²)). Наличие ИБС определялось по документированным данным о перенесенном инфаркте миокарда, ангиографически подтвержденном стенозе коронарных артерий >50%, выполненном чрескожном коронарном вмешательстве или аортокоронарном шунтировании. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа фиксировались при наличии уста-

новленного диагноза и/или соответствующей терапии. Семейный анамнез считался отягощенным при указании на ИБС, инсульт или гиперхолестеринемия у родственников первой линии. Статус курения классифицировался как актуальное или отсутствие курения.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Все лабораторные исследования выполнялись в сертифицированной лаборатории с соблюдением стандартов внутреннего контроля качества. Взятие венозной крови проводилось натощак. Уровень Лп(а) определяли иммунотурбидиметрическим методом с усилением латексными частицами и использованием моноспецифических антител к Лп(а) на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter DxC 700 AU. Вязкость крови измерялась методом вискозиметрии при температуре 37 °С. Инструментальные исследования включали дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей с оценкой наличия атеросклеротических бляшек и максимального процента стеноза по критериям ECST (European Carotid Surgery Trial).

Назначение ингибиторов PCSK9. Назначение терапии ингибиторами PCSK9 фиксировалось по записям электронных медицинских карт при наличии хотя бы одной инъекции эволокумаба, алирокумаба или инклисирана. К моменту включения большинство пациентов находилось на моно- или комбинированной липид-снижающей терапии (статины + эзетимиб). Показаниями к назначению являлись недостижение целевого уровня ХС ЛНП и/или признаки прогрессирования атеросклероза на фоне максимально переносимой липид-снижающей терапии в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями [9]. Применялись стандартные режимы дозирования согласно инструкциям. Выбор препарата осуществлялся лечащим врачом на основании клинического статуса, переносимости и доступности лекарственного средства. Исходным считали ближайшее к инициации терапии ингибиторами PCSK9 измерение уровня липидов, контрольное — преимущественно не ранее чем через 12 нед., что соответствует фармакокинетике препаратов и достижению терапевтического плато [23].

Первичными конечными точками были относительные изменения Лп(а) и ХС ЛНП от исходного уровня к контрольному измерению на фоне PCSK9-терапии.

Статистическая обработка. Статистический анализ данных выполнялся при помощи программного обеспечения MedStat.Pro v0.2.2 (Российская Федерация). Проверка нормальности распределения выполнялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Количественные показатели с нормальным распределением описывались в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, описывались в виде медианы и интерквартильного размаха — $Me [Q25; Q75]$. Качественные данные представлялись в виде абсолютного (n) и относительного (%) числа наблюдений. Сравнение количественных показателей между двумя группами выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Анализ динамики количественных показателей в двух связанных измерениях, в случае нормального распределения, выполнялся с помощью парного t-критерия Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, с помощью критерия Вилкоксона. Для оценки независимых факторов, ассоци-

ированных с относительной динамикой уровня Лп(а), была построена множественная линейная регрессионная модель. Для описания относительного вклада каждого фактора использовали стандартизованный β -коэффициент, а также коэффициент детерминации (R^2) как меру объяснимой вариации. Критерий статистической значимости определялся при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 1105 пациентов, не получавших экстракорпоральных методов лечения. Основные исходные демографические и лабораторные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Выборка характеризовалась преобладанием женщин, средним возрастом ~53 года и широким диапазоном включения; уровни Лп(а) демонстрировали выраженную правостороннюю асимметрию, что отражает гетерогенность популяции с экстремально высоким значением Лп(а).

Клинико-anamнестические характеристики и частота выявления сопутствующих заболеваний представлены в таблице 2. Стеноз брахиоцефальных артерий выявлен у 90,2% обследованных, стеноз артерий нижних конечностей — у 88,5%, что отражает высокую частоту мультифокального субклинического атеросклероза у пациентов с экстремально высоким уровнем Лп(а). ИБС ранее диагностирована у 24,7% пациентов, перенесённый инфаркт миокарда — у 16,2%, инсульт — у 5,0%, что согласуется с более выраженной ассоциацией повышенного Лп(а) с коронарными, нежели с цереброваскулярными исходами [15, 16]. Стентирование коронарных артерий и аортокоронарном шунтировании выполнялись у 3,8 и 1,7% пациентов, соответственно.

В таблице 3 представлена частота назначения различных гиполипидемических препаратов у пациентов с экстремально высоким уровнем Лп(а). Статины и эзетимиб получали 66,9 и 54,5% пациентов, соответственно. Комбинация статина с эзетимибом применялась почти у половины обследованных, что отражает преимущественное использование комбинированной липид-снижающей терапии. Ингибиторы PCSK9 назначались 12,9% пациентов. В данной группе преобладал эволокумаб, тогда как инклисиран использовался существенно реже, что, вероятно, связано с его более поздним внедрением в клиническую практику.

В результате анализа схем гиполипидемической терапии (таблица 4) установлено, что монотерапия эзетимибом, монотерапия ингибиторами PCSK9, а также комбинация ингибитора PCSK9 со статином без эзетимиба встречались крайне редко. Монотерапию статинами получали 12,2% пациентов, при этом сопоставимая доля пациентов получала тройную комбинированную терапию, включавшую статин, эзетимиб и ингибитор PCSK9.

Таблица 1

Основная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	n	M $\pm$ SD	Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	1105	52,74 $\pm$ 14,59	53,00 [42,00; 63,00]
Лп(а), мг/дл	1105	212,36 $\pm$ 42,12	198,00 [188,00; 220,00]
Рост, см	1048	168,68 $\pm$ 9,51	167,00 [162,00; 176,00]
Масса тела, кг	1062	77,83 $\pm$ 17,01	76,00 [65,00; 88,00]
Общий ХС, ммоль/л	1084	6,79 $\pm$ 1,63	6,80 [5,70; 7,70]
ХС ЛНП, ммоль/л	1086	4,31 $\pm$ 1,18	4,30 [3,60; 5,00]
ХС ЛВП, ммоль/л	1084	1,65 $\pm$ 0,41	1,62 [1,36; 1,88]
Триглицериды, ммоль/л	1079	1,60 $\pm$ 0,85	1,40 [1,05; 1,94]

Примечание: Лп(а) — липопротеин(а), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин; M — среднее, SD — стандартное отклонение, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 2

Клинико-anamнестические характеристики пациентов

Показатель	Количество наблюдений	n (%)
Стеноз брахиоцефальных артерий	731	659 (90,2)
Стеноз артерий нижних конечностей	407	360 (88,5)
ИБС	1103	272 (24,7)
Инфаркт миокарда	1102	178 (16,2)
Инсульт	1104	55 (5,0)
Стентирование коронарных артерий	1104	42 (3,8)
АКШ	1104	19 (1,7)
Сахарный диабет 2 типа	1105	163 (14,8)
Артериальная гипертензия	1104	709 (64,2)
Курение	1100	409 (37,2)
Семейный анамнез ИБС	1103	163 (14,8)
Семейный анамнез инсульта	1103	126 (11,4)
Семейный анамнез СГХС	1104	53 (4,8)

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СГХС — семейная гиперхолестеринемия; n (%) — абсолютное и относительное количество наблюдений для переменной.

Таблица 3

Частота применения гиполипидемических препаратов у пациентов с тяжёлой гиперлипидемией(а)

Препарат	n (%)
Статины (любая доза)	740 (66,9)
Эзетимиб 10 мг	602 (54,5)
Эволокумаб 140 мг 1 раз/2 нед.	84 (7,6)
Алирокумаб 75 мг 1 раз/2 нед.	31 (2,8)
Алирокумаб 150 мг 1 раз/2 нед.	71 (6,4)
Алирокумаб 300 мг 1 раз/4 нед.	22 (2,0)
Инклисиран 284 мг 1 раз/6 мес.	12 (1,1)
Любой ингибитор PCSK9	142 (12,9)

Примечание: PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

Пациенты, получавшие терапию ингибиторами PCSK9 (n=142), не отличались от пациентов без данной терапии по возрасту, росту и массе тела ($p>0,05$), что указывает на сопоставимость групп по основным демографическим и антропометрическим характеристикам. При этом исходный уровень Лп(а) был статистически значимо выше у пациентов, получавших ингибиторы PCSK9: $218,35\pm 40,91$ vs $211,49\pm 42,25$ мг/дл ($p=0,034$) (таблица 5). Данное различие может отражать закономерную клиниче-

скую логику отбора, т.к. ингибиторы PCSK9 в реальной практике чаще назначались пациентам с более выраженной гиперлипидемией(а), что в свою очередь может стать причиной типичного проявления селекционного смещения в наблюдательных исследованиях и, безусловно, должно учитываться при интерпретации эффекта терапии.

Параметры липидного профиля также демонстрировали выраженные межгрупповые различия. У пациентов, получавших ингибиторы PCSK9, исходный уровень общего ХС был ниже ($6,48\pm 1,84$ vs $6,84\pm 1,59$ ммоль/л, $p=0,006$); аналогично ниже был исходный уровень ХС ЛНП ($4,05\pm 1,39$ vs $4,35\pm 1,14$ ммоль/л, $p=0,0018$). По уровню ХС липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и вязкости крови группы между собой статистически значимо не различались ($p>0,05$).

Анализ динамики Лп(а) и ХС ЛНП (таблица 6) показал выраженные различия между группами в зависимости от включения ингибиторов PCSK9 в схему терапии. У пациентов, не получавших ингибиторы PCSK9, уровень Лп(а) снизился с $211,49\pm 42,25$ до $189,75\pm 53,07$ мг/дл, что соответствует абсолютному снижению на $-21,74$ мг/дл или $-10,28\%$ ($p<0,001$). В группе пациентов, получавших ингибиторы PCSK9, снижение было значительно более выраженным: с $218,35\pm 40,91$ до $154,96\pm 58,20$ мг/дл, что эквивалентно $-63,39$ мг/дл или $-29,03\%$ ($p<0,001$, рисунок 1). Снижение ХС ЛНП также было более выраженным в группе PCSK9-терапии: $-44,83\%$ vs $-20,74\%$ ($p<0,001$, рисунок 2).

Анализ динамики уровней Лп(а) и ХС ЛНП в зависимости от применяемой схемы гиполипидемической терапии (таблица 7) показал, что величина снижения существенно варьировала в зависимости от терапевтической стратегии. В подгруппе пациентов, не получавших ни одного из перечисленных гиполипидемических препаратов, наблюдалось небольшое снижение уровня Лп(а) на $-11,04$ мг/дл ($-5,36\%$; $p<0,001$), которое не отражает фармакологический эффект и, по нашему мнению, может объясняться совокупностью неспецифических факторов: межиндивидуальной аналитической вариабельностью при иммунотурбидиметрическом определении Лп(а) и феноменом регрессии к среднему, типичным для повторных измерений в когортах,

Таблица 4
Анализ схем гиполипидемической терапии в анализируемой когорте

Схема терапии	n (%)
Без терапии	324 (29,3)
Монотерапия статинами	135 (12,2)
Монотерапия эзетимибом	6 (0,5)
Монотерапия ингибиторами PCSK9	4 (0,4)
Статины + эзетимиб	466 (42,2)
Статины + ингибиторы PCSK9	7 (0,6)
Статины + эзетимиб + ингибиторы PCSK9	131 (11,9)

Примечание: PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

Таблица 5
Сравнение основных характеристик пациентов в зависимости от применения ингибиторов PCSK9

Показатель	Любой PCSK9		p
	Нет (n=963)	Есть (n=142)	
Возраст, лет	$52,59\pm 14,84$	$53,79\pm 12,80$	0,309
Лп(а), мг/дл	$211,49\pm 42,25$	$218,35\pm 40,91$	0,034
Рост, см	$167,00$ [162,00; 175,00]	$168,00$ [163,00; 176,00]	0,265
Вес, кг	$77,79\pm 17,13$	$78,09\pm 16,25$	0,708
Общий ХС, ммоль/л	$6,84\pm 1,59$	$6,48\pm 1,84$	0,006
ХС ЛНП, ммоль/л	$4,35\pm 1,14$	$4,05\pm 1,39$	0,002
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,64\pm 0,41$	$1,70\pm 0,42$	0,114
Триглицериды, ммоль/л	$1,61\pm 0,85$	$1,56\pm 0,83$	0,575
Вязкость крови (max)	$4,99\pm 0,57$	$4,89\pm 0,35$	0,473

Примечание: Лп(а) — липопротеин(а), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

Таблица 6
Динамика Лп(а) и ХС ЛНП на фоне терапии (при наличии vs отсутствии ингибиторов PCSK9)

Показатель	PCSK9	До	После	Динамика Абс. (%)	p
Лп(а), мг/дл	Нет (n=963)	$211,49\pm 42,25$	$189,75\pm 53,07$	$-21,74$ (-10,28)	$<0,001$
	Есть (n=142)	$218,35\pm 40,91$	$154,96\pm 58,20$	$-63,39$ (-29,03)	$<0,001$
ХС ЛНП, ммоль/л	Нет (n=963)	$4,35\pm 1,14$	$3,45\pm 1,25$	$-0,90$ (-20,74)	$<0,001$
	Есть (n=142)	$4,05\pm 1,39$	$2,23\pm 1,25$	$-1,82$ (-44,83)	$<0,001$

Примечание: Абс. — абсолютное количество, % — процент от общего числа наблюдений для переменной, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), ХС — холестерин, PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

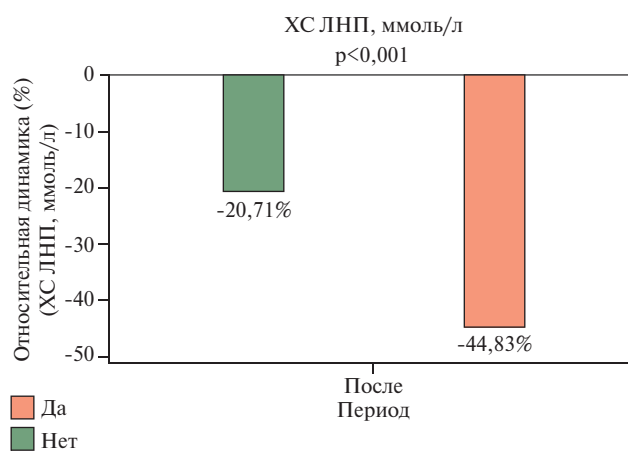
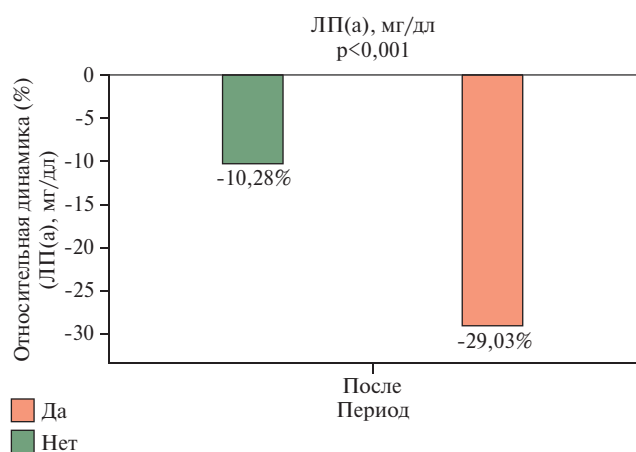
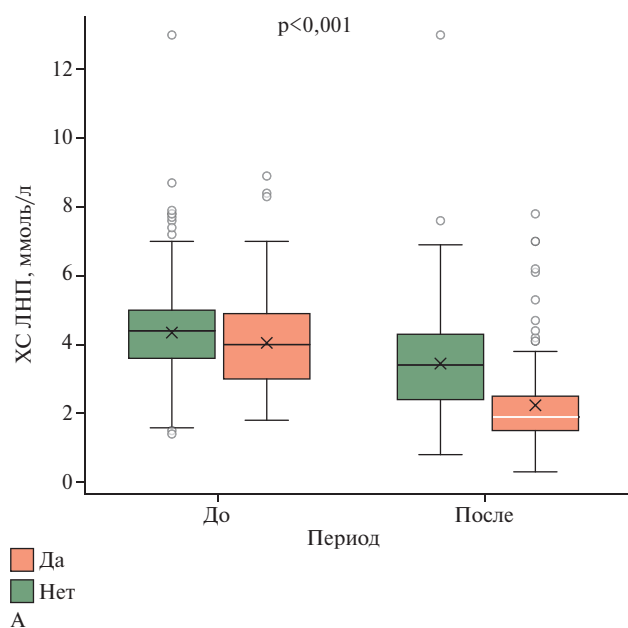
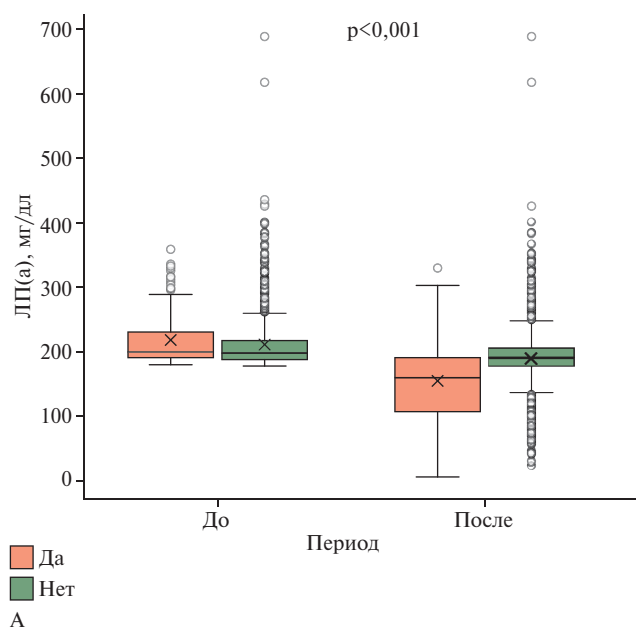


Рис. 1 Абсолютные значения (А) и относительная динамика (Б) уровня Лп(а) в зависимости от применения ингибиторов PCSK9.

Примечание: Лп(а) — липопротеин(а), PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

Рис. 2 Абсолютные значения (А) и относительная динамика (Б) уровня ХС ЛНП в зависимости от применения ингибиторов PCSK9.

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

Таблица 7

Динамика показателей Лп(а) и ХС ЛНП в зависимости от применяемых схем гиплипидемической терапии

Показатель, М±SD	До	После	Динамика, абс. (%)	p
Лп(а), мг/дл				
Без терапии	206,20±37,45	195,16±47,37	-11,04 (-5,36%)	<0,001
Статины (моно)	213,34±41,48	195,22±50,65	-18,12 (-8,49%)	<0,001
Статины + эзетимиб	215,11±45,67	183,90±57,45	-31,21 (-14,51%)	<0,001
Статины + эзетимиб + PCSK9	219,56±41,85	153,01±58,92	-66,55 (-30,31%)	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л				
Без терапии	4,37±1,09	4,08±1,07	-0,29 (-6,65%)	<0,001
Статины (моно)	4,08±1,09	3,12±0,98	-0,96 (-23,48%)	<0,001
Статины + эзетимиб	4,41±1,19	3,06±1,25	-1,35 (-30,57%)	<0,001
Статины + эзетимиб + PCSK9	4,04±1,41	2,15±1,20	-1,89 (-46,79%)	<0,001

Примечание: Лп(а) — липопротеин(а), ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9), М±SD — среднее ± стандартное отклонение.

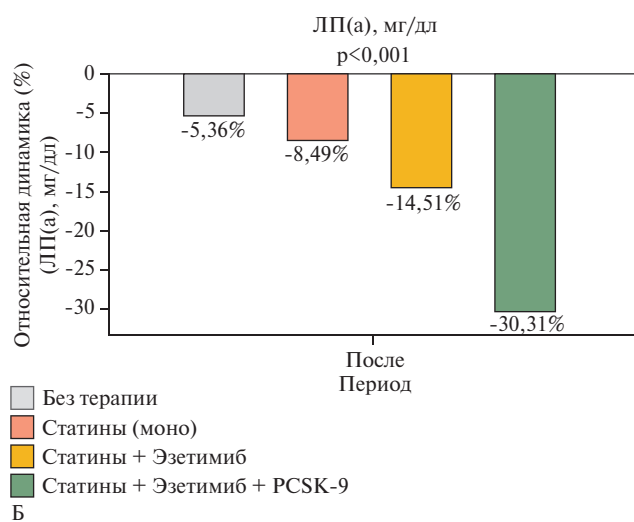
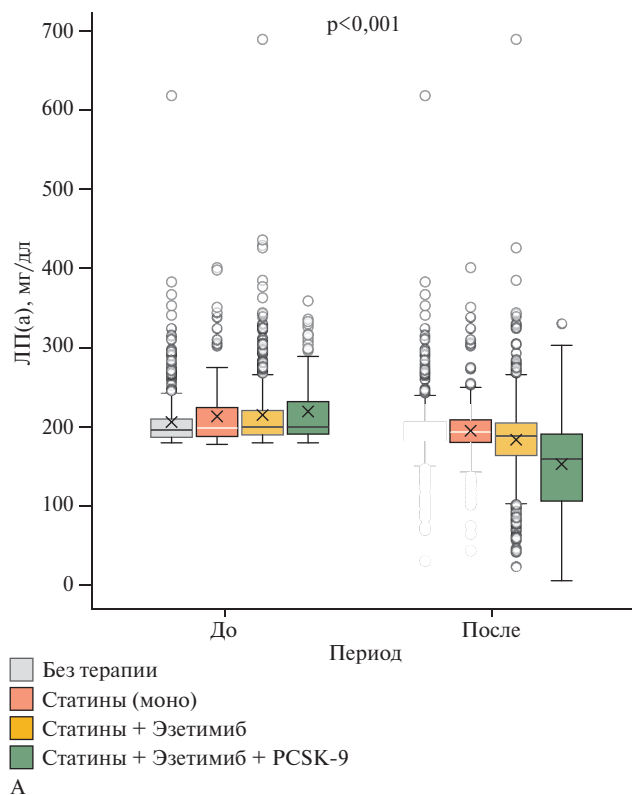


Рис. 3 Абсолютные значения (А) и относительная динамика (Б) уровня Лп(а) в зависимости от схем гипопилипидемической терапии.

Примечание: Лп(а) — липопротеин(а), PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеино-вая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

отобранных по экстремально высоким исходным значениям показателя. При применении статинов в режиме монотерапии снижение составило -18,12 мг/дл (-8,49%; $p<0,001$), при комбинации "статины + эзетимиб" — -31,21 мг/дл (-14,51%; $p<0,001$), а при тройной комбинации (статины + эзетимиб + ингибитор PCSK9) — -66,55 мг/дл (-30,31%; $p<0,001$) (рисунок 3). Сходная тенденция была выявлена и для уровня ХС ЛНП.

Таблица 8

Результаты множественной регрессии для относительной динамики (Δ Лп(а))

Переменная	β -коэфф. (95% ДИ)	R^2	p
Возраст, лет	0,176 (0,03-0,33)	0,01	0,021
Лп(а), мг/дл	0,195 (0,15-0,24)	0,13	<0,001
Рост, см	-0,109 (-0,34-0,12)	0,00	0,345
Масса тела, кг	-0,026 (-0,16-0,10)	0,00	0,691
Общий ХС (max), ммоль/л	0,288 (-1,03-1,61)	0,00	0,669
ХС ЛНП (max), ммоль/л	0,169 (-1,65-1,99)	0,00	0,855
ХС ЛВП (max), ммоль/л	2,112 (-3,07-7,29)	0,00	0,424
Триглицериды (max), ммоль/л	2,959 (0,75-5,17)	0,02	0,009
Сахарный диабет 2 типа	2,066 (-3,08-7,21)	0,00	0,431
Артериальная гипертензия	5,338 (0,74-9,94)	0,01	0,023
Курение	1,398 (-2,77-5,56)	0,00	0,510
Эзетимиб	4,763 (0,13-9,40)	0,01	0,044
Эволокумаб 140 мг	9,864 (4,08-15,64)	0,03	0,001
Алирокумаб 150 мг	6,764 (0,36-13,17)	0,01	0,039
Алирокумаб 300 мг	17,823 (7,26-28,38)	0,03	0,001
Инклисиран 284 мг	13,071 (-1,86-28,00)	0,01	0,086
Любой ингибитор PCSK9	7,764 (2,92-12,61)	0,02	0,002
Статины (монотерапия)	-0,887 (-8,40-6,62)	0,00	0,817
Статины + эзетимиб	-1,898 (-6,02-2,22)	0,00	0,366
Статины + эзетимиб + PCSK9	8,215 (3,30-13,13)	0,03	0,001

Примечание: β — коэффициент регрессии; R^2 — коэффициент детерминации, ДИ — доверительный интервал, Лп(а) — липопротеин(а), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, PCSK9 — Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (пропротеино-вая конвертаза субтилизин/кексин типа 9).

В результате множественного регрессионного анализа установлено, что относительная динамика уровня Лп(а) (Δ Лп(а)) на фоне терапии статистически значимо ассоциирована с рядом факторов. Так, выраженность снижения Лп(а) была связана с исходным уровнем Лп(а) ($\beta=0,195$; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,150-0,240; $p<0,001$) и возрастом пациентов ($\beta=0,176$; 95% ДИ: 0,030-0,330; $p=0,021$). Зависимость величины снижения Лп(а) от его исходной концентрации согласуется с известной фармакологической особенностью ингибиторов PCSK9, обеспечивающих фиксированную пропорциональную (а не абсолютную) долю снижения уровня Лп(а), а также с феноменом регрессии к среднему, характерным для когорт с экстремально высокими исходными значениями [24]. Дополнительно выявлена слабая, но статистически значимая ассоциация с уровнем триглицеридов ($\beta=2,959$; 95% ДИ: 0,748-5,170; $p=0,009$), которая может отражать вклад сопутствующих метаболических нарушений (инсулинорезистентность, изменённый профиль апоВ-содержащих липопротеинов) в динамику показателей липидного обмена на фоне терапии.

Наиболее выраженное влияние на снижение Лп(а) оказало включение в схему PCSK9-таргетной терапии (таблица 8). Применение любого препара-

та данного класса было независимо ассоциировано со снижением уровня Лп(а). Среди отдельных препаратов значимый и наиболее выраженный эффект продемонстрировали эволокумаб, а также алирокумаб в дозах 150 и 300 мг. Тройная комбинированная терапия также была ассоциирована с дополнительным значимым уменьшением концентрации Лп(а), независимым от вклада отдельных препаратов. Прочие включенные в модель переменные — рост, масса тела, общий ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности, наличие сахарного диабета, статус курения и монотерапия статинами — статистически значимого влияния на относительную динамику Лп(а) не оказали. Совокупный вклад модели был умеренным ($R^2 \leq 0,13$), что указывает на многофакторную природу вариации Лп(а).

Таким образом, регрессионный анализ подтверждает, что в условиях реальной клинической практики добавление ингибитора PCSK9, а также высокий исходный уровень Лп(а) являются основными факторами, определяющими величину относительного снижения Лп(а) на фоне терапии.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность ингибиторов PCSK9 в снижении уровня Лп(а) у пациентов с тяжёлой гиперлипидемией(а). Снижение уровня Лп(а) на фоне PCSK9-таргетной терапии практически в 3 раза превышало динамику показателя у пациентов без таргетного воздействия, что согласуется с данными крупных международных исследований [24]. Систематический обзор и метаанализ Farmakis I, et al., включивший 43 исследования ($n=64107$), также продемонстрировал клинически значимое снижение Лп(а) на фоне PCSK9-терапии [25]. Полученные нами данные по уровню снижения ХС ЛНП согласуются с результатами крупных рандомизированных контролируемых исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [17, 18].

Обращает на себя внимание дозозависимый характер влияния алирокумаба на уровень Лп(а): максимальная одобренная доза для подкожного введения 300 мг 1 раз/4 нед. была ассоциирована с наиболее выраженным снижением данного показателя. Тем не менее, полученный результат следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченного числа наблюдений данной подгруппы и возможного селекционного смещения.

Существенным преимуществом настоящего исследования является включение значительной выборки пациентов с экстремально высоким уровнем Лп(а) ($n=1105$) в условиях реальной клинической практики, что превосходит большинство опубликованных работ. В отличие от исследования Blanco-Ruiz M, et al. ($n=141$), наша когорта однородна по тяжести гиперлипидемии(а) [26].

Высокая представленность женщин (67,2%) отличает нашу выборку от зарубежных исследований [19, 26] и может отражать особенности обращаемости и направления на определение Лп(а) в российской амбулаторной практике, где доля женщин среди пациентов с дислипидемиями традиционно выше.

Влияние статинов на уровень Лп(а) продолжает оставаться предметом дискуссий. Современные систематические обзоры и метаанализы указывают на отсутствие клинически значимого эффекта либо на минимальное снижение уровня Лп(а) при применении статинов [20, 27]. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с этими наблюдениями: мы выявили лишь незначительное снижение Лп(а) как на фоне монотерапии статинами, так и при их комбинации с эзетимибом.

Наблюдаемая умеренная объяснительная способность регрессионной модели согласуется с результатами других исследований и отражает выраженную межиндивидуальную вариабельность ответа на терапию ингибиторами PCSK9 [28]. Биохимические основы подобной вариабельности могут быть связаны с неоднородным механизмом действия ингибиторов PCSK9 на метаболизм Лп(а): по данным кинетических исследований с применением стабильных изотопов, эволокумаб в режиме монотерапии преимущественно снижает продукцию частиц Лп(а)-апо(а), тогда как в комбинации со статином эффект реализуется главным образом через ускорение фракционного катаболизма Лп(а)-апо(а) (на ~59%) на фоне индуцированного статинами повышения экспрессии и активности ЛНП-рецепторов [29]. Дополнительный вклад в межиндивидуальную вариабельность вносят размер изоформ апо(а), определяемый числом повторов KIV-2 в гене *LPA*, и исходная скорость продукции Лп(а), что подтверждает целесообразность дальнейшего изучения генетических и метаболических детерминант ответа и формирования персонализированных подходов к терапии [30].

В условиях ограниченной доступности экстракорпоральных методов лечения ингибиторы PCSK9 представляют собой единственную реально доступную альтернативу для значительного снижения уровня Лп(а) у пациентов с тяжёлой гиперлипидемией(а). Установленная в настоящем исследовании эффективность тройной комбинированной терапии может рассматриваться в качестве оптимального компромиссного подхода до расширения доступности специфических методов афереза, а также до клинического внедрения новых таргетных препаратов, таких как пелакарсен и олпасиран, продемонстрировавших снижение уровня Лп(а) практически на 98% в ранних фазах исследований [31]. Хотя эти препараты показывают беспрецедентную эффективность, их долгосрочная безопасность и влияние на клинические исходы ещё не полностью оценены. Наши данные подчёркивают,

что пока такая специфическая терапия недоступна, комбинация статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 остаётся наиболее эффективным и доступным медикаментозным подходом в коррекции гиперлипотеинемии(а).

Следует обсудить также методологическую особенность нашей работы, связанную с оценкой уровня Лп(а) в мг/дл. Международные рекомендации в последние годы всё чаще ориентируются на использование нмоль/л, подчёркивая преимущества молекулярно-ориентированной калибровки. Вместе с тем оценка Лп(а) в мг/дл соответствует международным стандартам и используется в крупных регистрах [32], а различия в единицах измерения не оказывают принципиального влияния на выводы о характере ассоциаций и направлении терапевтического эффекта.

Сильные стороны исследования включают анализ крупнейшей на сегодня отечественной когорты пациентов с экстремально высоким уровнем Лп(а) (≥ 180 мг/дл), что позволяет экстраполировать полученные результаты на популяцию с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Впервые в условиях российской реальной клинической практики проведено сравнение эффективности различных схем липид-снижающей терапии у данной категории пациентов с акцентом на тройной комбинации — подход, редко рассматриваемый в международной литературе, где исследования преимущественно представлены рандомизированными испытаниями с относительно коротким сроком наблюдения и стандартизированными дозировками. Выявленная в регрессионном анализе ключевая роль PCSK9-таргетной терапии и идентификация исходного уровня Лп(а) как основного предиктора терапевтического ответа имеют непосредственное практическое значение для индивидуализации лечения.

Важным **ограничением** настоящего исследования являлся ретроспективный наблюдательный

дизайн и отсутствие рандомизации, что сопряжено с риском селекционного смещения. Так, пациенты, получавшие ингибиторы PCSK9, имели более высокий исходный уровень Лп(а) и более выраженный сердечно-сосудистый риск, что закономерно может отражаться на величине наблюдаемого терапевтического эффекта. Кроме того, мы оценивали динамику липидного профиля в течение относительно короткого временного интервала — достаточного для выхода на терапевтическое плато, но недостаточного для оценки долгосрочного влияния терапии на клинические события. Наконец, в работе не проводилось генотипирование гена *LPA* и определение размера изоформ апо(а), что не позволяет учесть генетические детерминанты, потенциально влияющие на величину терапевтического ответа.

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали, что у пациентов с экстремально высокими значениями Лп(а) включение ингибиторов PCSK9 в схему гиполипидемической терапии обеспечивает не только наиболее выраженное снижение уровня ХС ЛНП, но и значительное уменьшение концентрации Лп(а), величина которого определяется исходным уровнем показателя и возрастом пациента. Выявленная зависимость подчеркивает потенциал PCSK9-таргетной терапии как эффективного инструмента коррекции атерогенных фракций липидов у пациентов с тяжёлой гиперлипотеинемией(а) и открывает перспективу для дальнейшего изучения механизмов влияния данной терапии на метаболизм Лп(а) и оценку её вклада в снижение остаточного сердечно-сосудистого риска.

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

Литература/References

1. Sosnowska B, Toth PP, Razavi AC, et al. 2024: The year in cardiovascular disease — the year of lipoprotein(a). Research advances and new findings. Arch Med Sci. 2025;21:355-73. doi:10.5114/AOMS/202213.
2. Ezhov MV, Shalnova SA, Yarovaya EB, et al. Lipoprotein(a) in an adult sample from the Russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases. Arch Med Sci. 2021;19:995. doi:10.5114/AOMS/131089.
3. Kronenberg F, Mora S, Stroses ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43:3925-46. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC361.
4. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Balakhonova TV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2025). Eurasian Heart Journal. 2025;(2):6-34. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Балахонова Т. В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2025). Евразийский Кардиологический Журнал. 2025;(2):6-34. doi:10.38109/2225-1685-2025-2-6-34. EDN: MACELC.
5. Shah NP, Mulder H, Lydon E, et al. Lipoprotein(a) Testing in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 5 Large US Health Systems. J Am Heart Assoc. 2024;13(21):e035610. doi:10.1161/JAHA.124.035610.
6. Perrot N, Verbeek R, Sandhu M, et al. Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein(a) levels and genotype: The EPIC-Norfolk prospective population study. Atherosclerosis. 2017;256:47-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.010.
7. Julius U, Tselmin S, Korneva VA. Is it possible to regress atherosclerotic lesions with long-term treatment with lipoprotein apheresis? Russian Journal of Cardiology. 2024;29(8):6069. (In

- Russ.) Юлиус У., Целмин С., Корнева В. А. Можно ли добиться обратного развития атеросклеротических поражений при длительном лечении аферезом липопротеидов? Российский кардиологический журнал. 2024;29(8):6069. doi:10.15829/1560-4071-2024-6069.
8. Gianos E, Duell PB, Toth PP, et al. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes, and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44:e304-21. doi:10.1161/ATV.000000000000177.
9. 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.
10. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler Suppl.* 2013;14:93-9. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSISSUP.2012.10.015.
11. Hohenstein B, Julius U, Lansberg P, et al. Rationale and design of MultiSELECT: A European Multicenter Study on the Effect of Lipoprotein(a) Elimination by lipoprotein apheresis on Cardiovascular outcomes. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:180-6. doi:10.1016/J.ATHEROSCLEROSISSUP.2017.05.009.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
13. Konovalov GA, Khutaeva ZI, Mukhtarov MB, et al. Lipoprotein(a) and Its Association with Coronary Heart Disease: Data from a Large Cohort in the Russian Federation. *Kardiologiya.* 2025;65(4):3-9. (In Russ.) Коновалов Г. А., Хутаева З. И., Мухтаров М. Б. и др. Липопротеин(а) и его ассоциация с ишемической болезнью сердца: данные крупной выборки Российской Федерации. Кардиология. 2025;65(4):3-9. doi:10.18087/cardio.2025.4.n2866.
14. Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) as underestimated cardiovascular risk factor in Russia. Time to introduce into clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8):6035. (In Russ.) Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Липопротеид(а) — недооцененный в России фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Время внедрять в клиническую практику. Российский кардиологический журнал. 2024;29(8):6035. doi:10.15829/1560-4071-2024-6035.
15. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanas'eva OI, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(6):5041. (In Russ.) Чубыкина У. В., Ежов М. В., Афанасьева О. И. и др. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлиппротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):5041. doi:10.15829/1560-4071-2022-5041.
16. Legget ME, Earle NJ, Poppe KK, et al. Lipoprotein(a) concentrations and secondary outcomes following first-time acute coronary syndrome: The Multi-Ethnic New Zealand Study of Acute Coronary Syndromes (MENZACS). *Atherosclerosis.* 2025;410:120516. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120516.
17. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139:1483-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
18. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:133-44. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.057.
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-19. doi:10.1056/NEJM0A1912387.
20. Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, et al. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2025;408. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120420.
21. 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. *J Clin Lipidol.* 2024;18:e308-19. doi:10.1016/j.jacl.2024.03.001.
22. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021;37:1129-50. doi:10.1016/j.cjca.2021.03.016.
23. Kuchimanchi M, Grover A, Emery MG, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response modeling and simulation for evolocumab in healthy volunteers and patients with hypercholesterolemia. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018;45:505-22. doi:10.1007/s10928-018-9592-y.
24. Rivera FB, Cha SW, Linnaeus Louise C, et al. Impact of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Lipoprotein(a): A Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *JACC Adv.* 2025;4(2):101549. doi:10.1016/J.JACADV.2024.101549.
25. Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, et al. Lipoprotein(a) Reduction With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;77:397-407. doi:10.1097/FJC.0000000000000963.
26. Blanco-Ruiz M, Amaya-Pascasio L, de Torres Chacón R, et al. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in real-world clinical practice. An observational multicentre study. The IRIS-PCSK9I study. *Atheroscler Plus.* 2021;45:32. doi:10.1016/J.ATHPLU.2021.08.009.
27. Sinha M, Maged R, Tarar P, et al. Efficacy of Traditional Anti-lipidemic Drugs in Lowering Lipoprotein(a) Levels: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16. doi:10.7759/CUREUS.69824.
28. Afanasieva OI, Razova OA, Utkina EA, et al. The relationship between the PCSK9 and lipoprotein(a) concentrations in patients with severe hypercholesterolemia depending on the apolipoprotein(a) phenotype. *Russian Cardiology Bulletin.* 2018;13(1):45-50. (In Russ.) Афанасьева О. И., Разова О. А., Уткина Е. А. и др. Взаимосвязь концентрации PCSK9 и липопротеида(а) у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией в зависимости от фенотипа апобелка(а). Кардиологический вестник. 2018;13(1):45-50. doi:10.17116/Cardiobulletin201813145-50.
29. Watts GF, Chan DC, Somaratne R, et al. Controlled study of the effect of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibition with evolocumab on lipoprotein(a) particle kinetics. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2577-85. doi:10.1093/eurheartj/ehy122.
30. Chan DC, Watts GF, Coll B, et al. Lipoprotein(a) Particle Production as a Determinant of Plasma Lipoprotein(a) Concentration Across Varying Apolipoprotein(a) Isoform Sizes and Background Cholesterol-Lowering Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7):e011781. doi:10.1161/JAHA.118.011781.
31. Khutaeva ZI, Konovalov GA. Lipoprotein(a): new approaches to risk assessment and management. *Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2025;1(58):5-12. (In Russ.) Хутаева З. И., Коновалов Г. А. Липопротеин(а): новые подходы в оценке риска и его управления. Атеросклероз и дислипидемии. 2025;1(58):5-12. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2025.01.0001.
32. Szarek M, Reijnders E, Steg PG, et al. Comparison of change in lipoprotein(a) mass and molar concentrations by alirocumab and risk of subsequent cardiovascular events in ODYSSEY OUTCOMES. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31:e75-8. doi:10.1093/EURJPC/ZWAE11.