

И.Б. Зуева¹, Г.Г. Бараташвили¹, Д.С. Кривоносов¹,
А.В. Буч¹, Е.Л. Урумова¹, С.В. Сидоркевич¹,
В.Н. Вильянинов²

Лipoproteин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы

¹Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Результаты современных исследований демонстрируют, что количественный уровень липопротеина (а) и особенно его низкомолекулярные фенотипы apo(a) являются независимыми факторами риска коронарного атеросклероза и коррелируют с наличием, течением и степенью выраженности ишемической болезни сердца. При сопоставлении количественного уровня липопротеина (а) и низкомолекулярных изоформ apo(a) у больных, перенесших инсульты или транзиторные ишемические атаки, учитывали наличие, тяжесть атеросклероза магистральных артерий головы с риском инсультов, а также цереброваскулярных осложнений атеросклероза. Отмечается, что эти показатели менее информативны для диагностики, прогноза, тяжести течения данных заболеваний, чем при коронарном атеросклерозе и ишемической болезни сердца. Установлено, что, несмотря на адекватную гиполипидемическую терапию у пациентов, страдающих атерогенной дислипидемией, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Одним из основных факторов, оказывающих влияние на резидуальный риск наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, является липопротеин (а). Рассматриваются современные представления о роли липопротеина (а) в развитии и прогрессировании атеросклероза, а также основные направления терапии, включая липид-аферез. Также представляются важными вопросы организации проведения липид-афереза, их финансирование, создание национального реестра больных с высоким уровнем липопротеина (а).

Ключевые слова: липопротеин (а), сердечно-сосудистые заболевания, семейная гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия, липид-аферез.

Введение. В последние годы, несмотря на достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) с помощью гиполипидемической терапии, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. По современным представлениям одним из основных факторов, оказывающим влияние на резидуальный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВ), является липопротеин (а) (Лп(а)) [4, 6].

Цель исследования. Провести анализ современных представлений о роли Лп(а) в развитии и прогрессировании атеросклероза, а также основных направлений лечения гиперЛп(а), включая эфферентную терапию.

Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Уровень циркулирующего в крови Лп(а) находится под генетическим контролем гена apo(a) – LPA. Благодаря своей сильной генетической детерминации уровень Лп(а) стабилен и существенно не зависит от пола, возраста или факторов окружающей среды, что обуславливает связь гиперЛп(а) с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении всей жизни человека, с развитием и про-

грессированием атеросклеротического процесса как на ранних, так и на поздних его стадиях.

Содержание Лп(а) в крови варьирует в широких пределах, различаясь в популяции от 0,1 до 300 мг/дл. В европейской популяции медиана Лп(а) составляет 12 мг/дл (интерквартильный размах 5–32 мг/дл) [29]. В российской популяции концентрация Лп(а) составляет в среднем у мужчин – 16 мг/дл (5–44 мг/дл), у женщин – 16 мг/дл (6–48 мг/дл) [12]. На основании результатов многочисленных исследований уровень Лп(а) больше 30 мг/дл принято считать «уровнем повышенного риска», так как при более высоком его значении резко возрастает риск развития ССЗ [4].

По данным М. Graham et al. [14], показатели концентрации Лп(а) в крови более 50 мг/дл составляют до 20% от общей численности населения и еще с большей частотой встречаются у пациентов с ССЗ и аортальным стенозом. Уровень Лп(а) больше 30 мг/дл выявляется у 37–40% больных с высоким риском развития ССО и только у 14% лиц низкого риска. При хронической ишемической болезни сердца (ИБС) частота высокого уровня Лп(а) среди мужчин достигает 39%, среди женщин – 48%, тогда как у больных без ИБС – 12–15%.

На основании ряда проспективных популяционных исследований получены убедительные доказатель-

ства наличия непрерывной и независимой связи высокого уровня Лп(а) с повышенным риском развития ССЗ и прогрессированием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. По данным крупного мета-анализа, в состав которого вошли 36 проспективных исследований [13], была выявлена независимая связь между высоким уровнем Лп(а) и увеличением риска развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 15 – 25%. При этом риск развития ССЗ, ассоциированный с повышенным уровнем Лп(а), не был связан с высокими уровнями воспалительных маркеров сердечно-сосудистого риска. В другом мета-анализе, в который было включено 31 проспективное исследование отмечалось увеличение риска развития ССО в 1,5 раза у лиц, страдающих ИБС и повышенным уровнем Лп(а) [8].

В российском проспективном исследовании установлена прогностическая значимость гиперЛп(а) в развитии ИМ, смертельных исходов, обострений стенокардии с госпитализацией на фоне проводившегося консервативного, эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС. Концентрация Лп(а) более 30 мг/дл ассоциировалась с более ранним развитием ИБС как у мужчин, так и у женщин. Исследование не выявило связи Лп(а) с основными факторами риска ССО (возраст, семейный анамнез ИБС, артериальная гипертензия, уровень фибриногена и С-реактивного белка, курение, ожирение). В этой же работе продемонстрирована ассоциация повышенного уровня Лп(а) с увеличением риска развития ССО в 1,5 раза в течение 6 лет после эндоваскулярного лечения. В группе консервативного лечения при высокой концентрации Лп(а) отмечено увеличение риска развития ССО в 2,5 раза. Выявлена прямая связь между уровнем Лп(а) и прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях, а также развитием рестеноза внутри стентов без лекарственного покрытия в течение первого года после выполнения чрескожных коронарных вмешательств [1, 12]. При наблюдении за 361 больным, страдающим хронической ИБС в течение 10 лет после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) высокое содержание Лп(а) являлось независимым предиктором ССО, увеличивая риск в 3,2 раза [5].

D. T. Holmes et al. [17] установили, что у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) концентрация Лп(а) 56 мг/дл и более является независимым фактором риска развития ССО ($p < 0,001$). Другими важными факторами риска были мужской пол ($p < 0,001$) и отношение уровня общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности ($p = 0,001$).

В исследовании J. J. Albers et al. [5] пациенты, страдающие ССЗ и имеющие низкий уровень ХС ЛВП, получали гиполипидемическую терапию. Больные были рандомизированы на две группы, получавшие соответственно симвастатин и плацебо и симвастатин с ниацином. Эзетимиб добавляли по мере необходимости пациентам обеих групп с целью поддержания

уровня ХС ЛНП в процессе исследования в диапазоне 40–80 мг/дл. Были использованы отношения риска для оценки взаимосвязи между уровнями апоА-1, апоВ, Лп(а) и ССО в каждой группе лечения. Выявлено, что значения апоВ и апоВ/апоА-1 были значимым предиктором ССО только для группы плацебо. Лп(а) был предиктором ССО в обеих группах пациентов. Авторы показали, что повышенный уровень Лп(а) сохраняет свою связь с риском ССО на фоне целевых уровней ХС ЛНП (менее 1,8 ммоль/л), являясь фактором резидуального риска ССО.

В ряде работ [4, 27] продемонстрирована прямая связь между уровнем Лп(а) и прогрессированием коронарного атеросклероза. Повышенная концентрация Лп(а) значимо связана с окклюзирующим поражением венозных анастомозов в течение первого года и увеличением в 3 раза риска сердечно-сосудистых событий (ССС) в отдаленные сроки после операции АКШ.

Механизмы метаболизма и патофизиологии Лп(а) до настоящего времени до конца не выяснены. Атерогенный потенциал гиперЛп(а) может реализовываться как через структурный фрагмент липопротеида низкой плотности, так и через молекулу апо(а). В настоящее время возможными механизмами влияния Лп(а) на развитие и прогрессирование атеросклероза считаются проникновение и накопление Лп(а) внутри сосудистой стенки с последующей индукцией процессов перекисно-радикального окисления, захват частиц Лп(а) сквенджер-рецепторами макрофагов с образованием пенистых клеток; перенос окисленных фосфолипидов, обладающих провоспалительной активностью и индуцирующих активацию макрофагов в интиме, с продукцией провоспалительных цитокинов; активация экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках с последующим связыванием, миграцией и активацией Т-лимфоцитов, которые усиливают локальную воспалительную реакцию; подавление активации трансформирующего фактора роста β ; опосредованное участие в реализации проапоптотических эффектов в эндотелии артерий; подавление связывания плазминогена с поверхностью эндотелиоцитов и конкурентное связывание с тканевым активатором плазминогена, приводящее к угнетению активации плазминогена, синтеза плазмينا и фибринолиза, ухудшая тем самым фибринолитическую активность и растворение тромбов, потенцирование продукции моноцитарного хемотаксического белка [4]. Относительный вклад каждого из этих факторов в развитие атеросклероза до конца не определен.

Современное состояние проблемы коррекции высокого уровня Лп(а). Медикаментозное лечение. Эффективное снижение уровня Лп(а) представляет собой важную задачу. Такие классы гиполипидемических препаратов, как статины, фибраты, эзетимиб, неэффективны в снижении Лп(а). Никотиновая кислота в высоких дозах (2–3 г) уменьшает уровни Лп(а) на 20–30% и, кроме того, оказывает другие потенциальные положительные эффекты – снижение ХС ЛНП, общего холестерина (ОХС), триглицеридов,

повышение уровня ХС ЛВП. Тем не менее, препараты никотиновой кислоты не находят широкого применения в клинической практике [18]. Опыт работы с ниацином указывает на достаточно высокую частоту побочных эффектов в виде мигрени, приливов, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичность. В исследовании M.J. Graham et al. [10], посвященном изучению влияния ниацина на липидный профиль больных сахарным диабетом, 21% пациентов не смогли продолжать прием препарата в связи с побочными эффектами, а у 14% причиной нежелания принимать ниацин оказался 3-кратный режим назначения препарата. Исследование эффективности ниацина замедленного высвобождения показало, что добавление этого препарата к терапии статинами у больных высокого риска несущественно снижает риск основных ССС по сравнению со статинами. Кроме того, было выявлено статистически значимое увеличение числа серьезных несмертельных побочных эффектов в группе пациентов, получавших ниацин замедленного высвобождения [19].

В последнее время отмечается появление новых классов липотропных препаратов, направленных на снижение уровня ХС ЛНП и апоВ. Среди них антисенсовый олигонуклеотид апоВ-100, моноклональные антитела к пропротеин-конвертазе, субтилизин/кексин 9-го типа – PCSK9 mAb, блокатор белка-переносчика триглицеридов. Препараты снижают уровень Лп(а) в плазме крови на 20–40%. Однако, с одной стороны, снижение концентрации Лп(а) является неспецифическим эффектом действия указанных препаратов, механизм которого до конца не изучен. С другой стороны, остается нерешенным целый ряд вопросов эффективности и безопасности их применения. Так, главной проблемой безопасности длительного применения блокатора белка-переносчика триглицеридов является риск развития жировой дистрофии печени, который предстоит изучить в последующих долгосрочных проспективных исследованиях. Ингибиторы PCSK9 на данный момент находятся в стадии окончательной оценки клинических исходов [28]. В настоящее время проводятся 4 плацебо-контролируемые испытания третьей фазы по изучению влияния alirocumab, evolocumab и bococizumab на конечные кардиоваскулярные точки. Окончание исследований планируется в 2018 г. [7].

Несмотря на отсутствие данных долгосрочных клинических испытаний эффективности и безопасности, два новых препарата из группы ингибиторов PCSK9 (alirocumab и evolocumab) были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств в Соединенных Штатах Америки только для использования в качестве дополнения к диете и/или максимально переносимой терапии статинами у взрослых пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией или с признаками ССЗ, которые нуждаются в дополнительном снижении ХС ЛНП в сыворотке крови [7].

Ингибиторы микросомального белка-переносчика эфиров холестерина пока не оправдывают возлагав-

шихся на них надежд. Первый представитель этой группы, торцетрапиб, был снят с программы испытаний после того, как в крупном исследовании было показано увеличение риска смертности и ССС. Еще один ингибитор микросомального белка-переносчика эфиров холестерина – далцетрапиб – не показал наличия преимуществ лечения при промежуточном анализе. В исследовании REALIZE по изучению эффективности и безопасности нового ингибитора микросомального белка-переносчика эфиров холестерина – анацетрапиба – также зарегистрировано небольшое увеличение ССС в основной группе по сравнению с плацебо ($p=0,1544$). Однако достоверной разницы отмечено не было и в настоящее время исследование препарата продолжается [24].

В стадии разработки находятся новые специфические препараты для коррекции гиперЛп(а) – антисенсовые олигонуклеотиды второго поколения. В исследовании на здоровых добровольцах препарат ISIS-Apo(a)Rx, подавляющий синтез апо (а) за счет ингибирования экспрессии мРНК в печени, показал дозозависимое снижение ЛП(а) на 39,6% от исходного уровня в группе 100 мг ($p=0,005$), 59% в группе 200 мг ($p=0,001$) и 77,8% в группе 300 мг ($p=0,001$). Наибольшее снижение концентрации Лп(а) отмечалось у всех пациентов на 36-й день после ежедневного приема по 300 мг ISIS-Apo(a)Rx и составляло 88,8%. Однако до внедрения препаратов этой группы требуются долгосрочные клинические исследования [28].

Японские исследователи [23] с целью ингибирования биологической активности Лп(а) разработали ДНК-вакцину против апо(а) с помощью таргетинга 12 гидрофильных аминокислот домена IV крингла 2 типа (KIV-2) апо(а). Коровий белок вируса гепатита В был использован в качестве носителя эпитопа для усиления иммуногенности. В результате проведенных экспериментальных исследований было выявлено, что 2–3-кратная внутримышечная иммунизация анти-апо(а) вакциной трансгенных мышей приводит к значительному ингибированию образования неоинтимы в сонных артериях, существенному снижению накопления Лп(а) в пораженных участках сосудистой стенки. По заключению авторов, механизм ингибирования проатеросклеротического действия Лп(а) реализуется через индукцию синтеза нейтрализующих анти-апо(а) антител в результате вакцинации. При этом не было отмечено появления антител против плазминогена. Это исследование дало первое доказательство того, что проатеросклеротическое действие Лп(а) можно значительно уменьшить с помощью вакцины, направленной против апо (а), что может стать новой потенциальной терапевтической стратегией в лечении ССЗ, связанных с высоким уровнем Лп(а). Однако для успешного завершения работ по испытанию вакцины потребуются длительное время.

Эфферентная терапия. В настоящее время единственным и доступным способом эффективного снижения высокого уровня Лп(а) являются методики

эфферентной терапии, в том числе аферез липопротеидов, или липид-аферез [4, 9].

Липид-аферез (ЛА) – одно из направлений экстракорпорального лечебного воздействия на кровь и ее компоненты в составе большой группы технологий эфферентной терапии, направленное на коррекцию липидного состава крови путем удаления атерогенных фракций липопротеидов. По специфичности воздействия ЛА подразделяют на ЛНП-аферез, селективно удаляющий из крови/плазмы все апоВ-100 содержащие липопротеиды (липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, Лп(а), триглицериды), и Лп(а)-аферез, специфично удаляющий только Лп(а).

В настоящее время в медицинской практике широко используют несколько методик ЛА:

1. ЛНП-аферез:

- каскадная плазмофильтрация (КПФ), или липидная фильтрация (ЛФ);
- гепарин-индуцированная экстракорпоральная ЛНП-преципитация (ГИЭ ЛНПП);
- декстран-сульфат адсорбция (ДСА);
- прямая адсорбция липопротеинов (ПАЛ);
- ЛНП-иммуносорбция.

2. Лп(а)-аферез (Лп(а) – иммуносорбция).

Из указанных технологий ЛА, все могут снижать уровень ХС ЛНП и Лп(а) с примерно одинаковой эффективностью – более 60–80% от исходного уровня за процедуру [9, 18].

Каждая из технологий имеет свои преимущества и недостатки. По мнению отечественных исследователей [1, 2], наиболее оптимальными по соотношению «цена-качество» являются такие методы, как иммуносорбция (ИС) и КПФ. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы только две технологии: ИС с использованием иммуносорбентов ЛНП-Липоapak®, Лп(а)-Липоapak® научно-производственной фирмы «Покард» (Россия) и КПФ с использованием сепараторов компонентов плазмы (Cascadeflo EC-50, Evaflex 5A).

Проводимые процедуры ЛА являются безопасными и хорошо переносятся пациентами, несмотря на относительно большую их продолжительность. Все методы ЛА имеют примерно одинаковый профиль безопасности, побочные реакции сходны с теми, которые наблюдаются при проведении других экстракорпоральных процедур.

F. Heigl et al. [16] изучили безопасность и переносимость ЛА при проведении 36745 процедур различными методами в течение 6 лет у 118 пациентов. Неблагоприятные реакции регистрировались в 1,1%, сосудистые проблемы в 2,1%, технические проблемы в 0,08% случаев. Авторы отмечают хорошую переносимость процедур всеми пациентами. Исследование H. Vorberg et al. [8] по оценке безопасности ЛА, включающей более чем два миллиона зарегистрированных в мире процедур, подтверждает общую оценку незначительного числа легких и умеренно выраженных побочных эффектов. В основном это проблемы сосу-

дистого доступа, гипотония, аллергические реакции, гематомы после пункции и технические проблемы. Тяжелые реакции, требовавшие госпитализации, не отмечались ни в одном случае.

Исследования, посвященные применению ЛА у больных с гиперЛп(а), немногочисленны. R. Jayasinghe et al. [35] провели продолжительное ретроспективно-проспективное когортное исследование с целью оценить возможность снижения сверхвысоких уровней Лп(а) с помощью комбинированной терапии (гиполипидемические препараты в сочетании с ЛА) и влияние её на предотвращение серьезных коронарных осложнений в сравнении с терапией только гиполипидемическими препаратами в максимально переносимых дозах. ЛА проводили с различными интервалами (1 процедура ЛА через неделю, 2 недели или 10 дней) в течение не менее трех месяцев. Всего в исследовании участвовали 120 пациентов с ССЗ, разделенных на две репрезентативные группы: 1-я группа – группа медикаментозной терапии (n=78), 2-я группа – ЛА + медикаментозная терапия (n=42). Каждая из групп в свою очередь была подразделена на две подгруппы: подгруппа А – концентрация ХС ЛНП менее 2,59 ммоль/л и подгруппа В – концентрация ХС ЛНП более 2,59 ммоль/л. Средняя продолжительность терапии составляла пять лет. Показанием для проведения ЛА была высокая концентрация Лп(а) на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии. Проведение ЛНП-афереза привело к снижению концентрации Лп(а) в среднем на 73% (p=0,0001). Это сопровождалось снижением частоты ССО на 87% за пять лет лечения в сравнении с таким же периодом до начала терапии ЛА. Соответствующий среднегодовой показатель серьезных коронарных осложнений на одного пациента в год составил 1,056 против 0,144 после ЛА (p=0,0001) и сокращался соответственно снижению уровня Лп(а). Показано, что изменения уровня Лп(а) и показателя, отражающего серьезные коронарные осложнения, были идентичными в обеих подгруппах пациентов, а содержание ХС ЛНП не оказывало существенного влияния на снижение ССО. На основании анализа полученных данных авторы пришли к заключению, что ЛА является эффективной и безопасной методикой редукции высокого уровня Лп(а), и рекомендовали ее проведение пациентам, у которых максимальная медикаментозная терапия не эффективна и не в состоянии предотвратить серьезные ССО.

F. Heigl et al. [15] изучили эффективность и безопасность эфферентной терапии у пациентов, страдающих ССЗ. В первой группе пациентов (n=83) показаниями для ЛА были рефрактерная к липидснижающим препаратам гиперхолестеринемия в сочетании с гиперЛп(а), во второй группе (n=35) изолированная гиперЛп(а) с прогрессирующим течением ССЗ. Использовались различные методики ЛНП-афереза: ПАЛ, ГИЭ ЛНПП, КПФ. Все пациенты принимали гиполипидемическую терапию в максимально переносимых дозах. В группе

с изолированной гиперЛп(а) целевые значения ХС ЛНП поддерживались на уровне менее 100 мг/дл с помощью лекарственных средств. В среднем период проведения регулярного ЛА составил около пяти лет. Процедуры проводили один раз в неделю. Степень снижения концентрации Лп(а) за процедуру составляла в среднем 67% ($p < 0,0001$). В результате лечения в первой группе начальная концентрация ХС ЛНП снизилась на 32,1% ($p < 0,0001$), уровень Лп(а) за этот же период уменьшился на 56,4% ($p < 0,0001$). Во второй группе концентрация Лп(а) на момент анализа снизилась на 53% ($p < 0,0001$), содержание ХС ЛНП уменьшилось на 22,7% ($p < 0,0001$). Анализ ССО в преаферезный период в среднем по всем пациентам показал его постоянное увеличение за 6 лет до ЛА от 0,04 на пациента в год до 0,9 за 1 год. После начала ЛА этот показатель снизился с 0,15 на пациента в год (в первый год лечения) до 0,02 на шестой год периода аферезного лечения. Среднегодовой риск серьезных коронарных осложнений по всем пациентам сократился на 79,7% ($p < 0,0001$). Анализ в подгруппах показал снижение этого показателя на 73,7% ($p < 0,0001$) у пациентов с сочетанием тяжелой гиперЛНП и гиперЛп(а) и на 90,4% ($p < 0,0001$) у пациентов с изолированной гиперЛп(а). Серьезные осложнения при проведении ЛА не отмечались на протяжении всего периода наблюдения. Авторы пришли к выводу, что регулярный и долговременный ЛА с целью снижения Лп(а) у больных с высоким риском ССО является эффективной, безопасной и хорошо переносимой методикой лечения.

А.В. Сусеков и др. [3] провели проспективное контролируемое исследование у больных, страдающих хронической ИБС ($n=30$, средний возраст 54 ± 8 лет), с целью оценки влияния изолированного снижения содержания Лп(а) на прогрессирование коронарного атеросклероза. Все пациенты получали оптимальное медикаментозное лечение. Для проведения гиполипидемической терапии использовали аторвастатин с поддержанием уровня ХС ЛНП на уровне $2,2 \pm 0,3$ ммоль/л, при этом проводившаяся терапия не оказала влияния на высокое содержание Лп(а), которое составляло в среднем 105 ± 37 мг/дл на момент начала ЛА. Больные были распределены в соотношении 1/1 на группу, продолжившую стандартную медикаментозную терапию (аторвастатин), и группу комбинированной терапии (аторвастатин и ЛА). Специфический Лп(а)-аферез проводился с использованием иммуноадсорбции на колонках «Лп(а)- Липопак®» (Россия) в режиме 1 раз в неделю в течение 18 месяцев. На фоне специфического ЛА уровень Лп(а) в среднем снизился на 73% за процедуру при отсутствии значимых изменений других параметров липидного профиля. В результате проведенного лечения в группе афереза значения толщины интима-медиа сонных артерий после 9 и 18 месяцев от начала исследования снизились соответственно на $0,03 \pm 0,09$ мм ($p=0,05$) и $0,07 \pm 0,15$ мм ($p=0,01$). В группе, принимавшей только аторвастатин, не было получено никаких существенных из-

менений в липидных параметрах после 18-месячного периода. Через два года после окончания исследования толщина интима-медиа сонных артерий увеличилась в среднем на $0,02 \pm 0,08$ мм в группе афереза и $0,06 \pm 0,10$ мм в контрольной группе ($p=0,033$).

Для определения роли снижения содержания Лп(а) и ХС ЛНП с целью профилактики рестеноза после ЧКВ Н.Yamaguchi et al. [30] использовали ЛНП-аферез (декстран-сульфат адсорбция) у 54 пациентов после ангиопластики. В группе комбинированной терапии (аферез и липидснижающие препараты, $n=29$) пациенты принимали правастатин и никотиновую кислоту в дополнение к ЛА с целью поддержания низких уровней как Лп(а), так и ХС ЛНП в течение 5 месяцев после ангиопластики. В группе афереза больные, у которых уровень Лп(а) был снижен более чем на 50%, отмечалась более низкая частота рестеноза в сравнении с пациентами, у которых степень редукции была менее 50% ($p=0,0179$), особенно у пациентов с высоким начальным содержанием Лп(а), где наблюдалось снижение частоты рестеноза до 15%. В группе комбинированной терапии частота рестеноза составила 12% независимо от исходного уровня Лп(а), в том числе в случаях Лп(а) менее 30 мг/дл. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с высокой концентрацией Лп(а) его снижение более, чем на 50% с помощью ЛНП-афереза является эффективным способом предотвращения рестеноза после ЧКВ. ЛНП-аферез в сочетании с гиполипидемическими препаратами представляется более эффективной методикой даже у пациентов с низким уровнем Лп(а). В С. Stefanutti et al. [29] сравнивали эффективность ЛНП-афереза со стандартной гиполипидемической терапией у пациентов с изолированной гиперЛп(а) и ангиографически документированной стабильной ИБС. В первой группе ($n=10$) пациентам в дополнение к гиполипидемической терапии проводили ЛНП-аферез с использованием методики ПАЛ с частотой 1 процедура через 1–2 недели в течение 12 месяцев. Показанием к аферезу был уровень Лп(а) более 60 мг/дл. Вторая группа ($n=11$) получала специальную программу лечения, включавшую изменение образа жизни, соблюдение диеты, регулярные физические занятия, медикаментозное лечение основного заболевания, а также стандартную гиполипидемическую терапию (статины и/или фибраты), аналогичную первой группе. Начальная концентрация ХС ЛНП во всех группах не превышала 130 мг/дл. В результате лечения в группе ЛНП-афереза концентрация Лп(а) снизилась в среднем на 57,8% ($p < 0,001$) до уровня ниже 30 мг/дл ($p < 0,001$). Изменения содержания Лп(а) не зависели от таких факторов риска, как курение, артериальная гипертензия, возраст, возраст при первом ССС, начальный уровень Лп(а) и ХС ЛНП, значение индекса массы тела. Новые неблагоприятные кардиальные события/вмешательства не отмечались за весь период лечения. В группе стандартной гиполипидемической терапии за этот же период содержание Лп(а) имело тенденцию к увеличению на 15% ($p=0,66$).

Заключение. Повышенный уровень Лп(а) является важным, независимым, но не до конца изученным фактором риска раннего развития ССЗ и прогрессирования атеросклероза. В настоящее время ЛА остается наиболее эффективным средством снижения уровня Лп(а), хотя медикаментозные способы лечения активно разрабатываются. Несмотря на то, что в последние годы отмечается растущее количество доказательств того, что «агрессивная» коррекция гиперЛп(а) приводит к улучшению клинических исходов сердечно-сосудистой патологии, эффективность влияния ЛА на атеросклероз в настоящее время трудно оценить из-за отсутствия двойных слепых, рандомизированных исследований. Большинство работ являются неконтролируемыми с небольшим числом включенных пациентов [15, 29]. Нет пока единого мнения о целевом уровне Лп(а). По данным ряда экспертов, терапевтической целью является достижение значений Лп(а) в плазме крови ниже 50 мг/дл и даже менее 30 мг/дл [12]. С другой стороны, некоторые авторы указывают на увеличение атеросклеротического риска при уровнях Лп(а) в плазме ниже 10 мг/дл [4, 26].

Продолжение исследований по изучению влияния ЛА на течение сердечно-сосудистой патологии позволит решить ряд вопросов: у какой категории пациентов необходимо проведение ЛА; до каких значений целесообразно снижать уровень Лп(а), какова роль избирательного снижения Лп(а) в плазме крови; какие режимы ЛА необходимо использовать и в каких ситуациях. Представляются важными вопросы организации проведения ЛА, их финансирование, создание национального реестра больных с высоким уровнем Лп(а). Решение поставленных задач позволит использовать в широкой клинической практике высокоэффективный терапевтический подход для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

Литература

- Ежов, М.В. Связь высокого уровня липопротеида (а) с проходимостью коронарных артерий в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств / М.В. Ежов [и др.] // Клиницист. – 2011. – № 1. – С. 18–24.
- Сафарова М.С. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях / М.С. Сафарова, О.И. Афанасьева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 2. – С. 5–16.
- Сусеков, А.В. Применение иммуносорбента для селективного снижения уровня липопротеида (а) у больных с коронарным атеросклерозом / А.В. Сусеков [и др.] // Кардиология. – 1993. – № 32. – С. 52–56.
- Тихонов, А.В. Апопротеид (а), изоформы, связь с количественным уровнем липопротеида (а), аспекты многоступенчатой атерогенности и другие корреляции апо(а) / А.В. Тихонов [и др.] // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 43–53.
- Albers, J.J. Relationship of Apolipoproteins A-1 and B, and Lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial / J.J. Albers [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 22 (17). – P. 1575–1579.
- Anping, Cai. Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment / Cai Anping [et al.] // Disease Markers. – 2013. – Vol. 35 (5). – P. 551–559.
- Aronow, W.S. PCSK9 Inhibitors / W.S. Aronow // Cardiovasc Pharm Open Access. – 2015. – Vol. 4. – P. 4.
- Borberg, H. 26 Years of LDL – Apheresis: A review of experience Transfusion and Apheresis / H. Borberg [et al.] // Science. – 2009. – Vol. 41. – P. 49–59.
- Borberg, H. Comparison of different Lp(a) elimination techniques: A retrospective evaluation / H. Borberg // Transfus Apher Sci. – 2009. – Vol. 41. – P. 61–65.
- Chapman, M.J. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk / M.J. Chapman [et al.] // Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 126. – P. 314–345.
- Emmrich, U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013 / U. Emmrich [et al.] // Atheroscler. Suppl. – 2015. – Vol. 18. – P. 215–25.
- Ezhov, M.V. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting / M.V. Ezhov [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 235 (2). – P. 477–482.
- Erqou, S. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and non-vascular mortality. Emerging Risk Factors Collaboration / S. Erqou [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 412–423.
- Graham, M.J. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans / M. J. Graham [et al.] // J Lipid Res. – 2016. – Vol. 57(3). – P. 340–351.
- Heigl, F. Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia / F. Heigl [et al.] // Clin Res Cardiol Suppl. – 2015. – Vol. 10. – P. 8–13.
- Heigl, F. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany / F. Heigl [et al.] // Atheroscler Suppl. – 2015. – Vol. 18. – P. 154–162.
- Holmes, D.T. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia / D.T. Holmes [et al.] // Clin Chem. – 2005. – Vol. 51(11). – P. 2067–2073.
- Hovland, A. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein(a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein(a) particles / A. Hovland [et al.] // J Clin Apher. – 2012. – Vol. 46. – P. 73–76.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, prespecified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (17). – P. 1279–1291.
- Jayasinghe, R. Lipoprotein (A) in clinical practice / R. Jayasinghe [et al.] // J Pak Med Assoc. – 2014. – Vol. 64 (4). – P. 447–450.
- Klingel, R. Lipoprotein apheresis results in plaque stabilization and prevention of cardiovascular events: comments on the prospective Pro(a)LiFe study / R. Klingel [et al.] // Clin Res Cardiol Suppl. – 2015. – Vol. 10. (Suppl). – P. 46–50.
- Khan, T.Z. High prevalence of raised lipoprotein(a) in patients with refractory angina / T.Z. Khan [et al.] // Glob Cardiol Sci Pract. – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 28.
- Kyutoku, M. Inhibition of Neointima Formation through DNA Vaccination for Apolipoprotein(a): A New Therapeutic Strategy for Lipoprotein(a) / M. Kyutoku [et al.] // Sci Rep. – 2013. – Vol. 3. – P. 1600.
- Kastelein, J.J.P. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study / J.J.P. Kastelein [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385. – P. 2153–61.
- Kamstrup, P.R. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction / P.R. Kamstrup [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 2331–2339.
- Langsted, A. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk / A. Langsted [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 234. – P. 95–101.

27. Morita, Y. Serum lipoprotein(a) level and clinical coronary stenosis progression in patients with myocardial infarction: re-revascularization rate is high in patients with high-Lp(a) / Y. Morita [et al.] // Circ J. – 2006. – Vol. 70. – P. 156–162.
28. Sahebkar, A. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes / A. Sahebkar [et al.] // Clin Ther. – 2013. – Vol. 35 (8). – P. 1082–1098.
29. Stefanutti, C. Treatment of symptomatic hyperLp(a) lipidaemia with LDL-apheresis vs. usual care / C. Stefanutti [et al.] // Transfus Apher Sci. – 2010. – Vol. 42 (1). – P. 21–26.
30. Yamaguchi, H. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART) / H. Yamaguchi [et al.] // Chem Phys Lipids. – 1994. – Vol. 67. – P. 399–403.

I.B. Zueva, G.G. Baratashvili, D.S. Krivonosov, A.V. Buch, E.L. Urumova, S.V. Sidorkevich, V.N. Vilyaninov

Lipoprotein (a) as a factor of cardiovascular risk. Current state of the problem

Abstract. Results of modern researches show, that quantitative level lipoprotein (a) and especially its low-molecular phenotypes apo(a) are independent risk factors of a coronary atherosclerosis and correlate with presence, a current and degree of expressiveness of ischemic illness of heart. It was considered the presence, severity of atherosclerosis, the main arteries of the head with the risk of stroke and cerebrovascular complications of atherosclerosis by comparing the quantitative level of lipoprotein (a) and low molecular weight isoforms of apo (a) in patients with stroke or transient ischemic attack. It is noticed, that these indicators are less informative for diagnostics, the forecast, severity of the given diseases, than at a coronary atherosclerosis and ischemic illness of heart. Despite adequate lipid-lowering therapy in patients with atherogenic dyslipidemia, there is a high risk of cardiovascular complications. One of the main factors influencing the residual risk along with elevated triglycerides and reduced cholesterol of high density lipoproteins is lipoprotein (a). We study current understanding of the role of lipoprotein (a) in the development and progression of atherosclerosis, as well as the main directions of therapy, including lipid-apheresis. It is also important the organization of lipid-apheresis, its financing, the establishment of a national registry of patients with high levels of lipoprotein (a).

Key words: lipoprotein (a), cardiovascular disease, lipid-lowering therapy, familial hypercholesterolemia, lipid-apheresis.

Контактный телефон 8 (812) 702-68-11; e-mail: iravit@yandex.ru