

# ОСТАТОЧНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АДЕКВАТНОЙ ЛИПИДКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

## RESIDUAL RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CASE OF ADEQUATE LIPID-LOWERING THERAPY

Симерзин В.В.<sup>1</sup>

Фатенков О.В.<sup>1</sup>

Гаглоева И.В.<sup>2</sup>

Галкина М.А.<sup>1</sup>

Панишева Я.А.<sup>1</sup>

Simerzin VV<sup>1</sup>

Fatenkov OV<sup>1</sup>

Gagloeva IV<sup>2</sup>

Galkina MA<sup>1</sup>

Panischeva YaA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ «Самарская областная клиническая  
больница им. Т.И. Ерошевского».

<sup>1</sup> Samara State  
Medical University

<sup>2</sup> Samara regional clinical  
hospital n.a. Eroshevskij TI

В обзорной статье отражены проблемы остаточного (резидуального) риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при проведении адекватной липидкорректирующей фармакотерапии у пациентов высокого и очень высокого риска, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП. Наряду с классическими факторами риска особое внимание уделено липопротеину (а) [ЛП (а)] как наиболее агрессивному фактору развития атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений. Большое внимание уделено липидаферезу.

**Ключевые слова:** остаточный риск, липидаферез, инновационные технологии.

This article is devoted to the problems of residual risk of cardiovascular complications development for high and very high risk patients under adequate lipid-lowering pharmacotherapy in spite of cholesterol and low-density lipoproteins target level achievement. Along with classic risk factors the special attention is given to lipoprotein (a) [LP (a)] as the most aggressive factor of cardiovascular system atherosclerotic diseases development and their complications. Great importance is attached to lipidopheresis.

**Keywords:** residual risk, lipidopheresis, innovation technics.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в 57% являются причиной не только общей смертности населения, но и госпитализаций и потерь трудоспособности [1]. Дислипидемия является одним из основных факторов риска ССЗ. В 1913 г. в опытах на кроликах русский ученый Н.Н. Аничков впервые продемонстрировал атерогенность холестерина (ХС) пищи. Вся последующая история развития медицины подтвердила ведущую роль повышения концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в развитии атеросклероза и его осложнений [2–4].

Большой массив данных доказательной медицины в составе эпидемиологических исследований и метаанализов упрочили гипотезу Н.Н. Аничкова и продемон-

стрировали тот факт, что уровень ХС ЛНП в плазме крови ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Эпидемиологические исследования в «доставатиновую эру» показали, что в странах, где содержание ХС ЛНП в плазме крови у населения более высокое, смертность от ССЗ достоверно выше [4]. С 1994 года в серии международных исследований липидная теория развития атеросклероза была подтверждена большим массивом данных доказательной медицины «по вмешательству» с применением статинов для первичной и вторичной профилактики атеросклероза у пациентов высокого и очень высокого риска и манифестными формами атеросклеротических заболеваний (АЗ). На фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы уровень ХС ЛНП уменьшается и контролируется, что приводит

к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Эти неопровержимые доказательства эффективности применения статинов послужили основанием не только для подтверждения господства липидной теории атеросклероза и клинического подхода «чем меньше уровень ХС ЛНП, тем лучше», но и основанием для выработки международных и отечественных методических рекомендаций и протоколов для проведения первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Статины — основа основ, атрибут и «золотой стандарт» лечения дислипидемий и атеросклероза. Это положение зафиксировано в отечественных и международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий, включая опубликованные в 2016 г. рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике [5]. В серии метаанализов со статинами Cholesterol Treatment Trialist Collaborators [6–7] было установлено, что при терапии статинами на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП относительный риск развития ССО уменьшается на 22% [8]. Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность применения статинов, у пациентов при проведении первичной и вторичной профилактики для достижения целевого уровня ХС ЛНП с помощью адекватной гиполипидемической терапии сохраняется достаточно высокий риск ССО. Величина этого риска, как продемонстрировано в рандомизированных исследованиях на статинах, может составлять 60–80%. Этот риск определяют как остаточный (резидуальный), то есть риск макро- и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на современные стандарты терапии, включающие оптимальный контроль показателей уровня ХС ЛНП, артериального давления и глюкозы крови [9–10].

#### ■ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОСТАТОЧНОГО РИСКА

Из причин остаточного риска ССО можно выделить следующие модифицируемые факторы риска: низкую приверженность, наличие дополнительных факторов риска, коморбидных состояний и заболеваний, атерогенные дислипидемии (семейные гиперхолестеринемии (СГХС), повышенное содержание в плазме крови [ЛП (а)], триглицеридов (ТГ), гомоцистеина, низкий уровень холестерина высокой плотности (ХС ЛВП) и др.), курение, наличие метаболического синдрома, сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальной гипертонии и гиподинамии. Среди причин остаточного фактора риска следует выделить и ряд немодифицируемых факторов риска, из которых наиболее важными и клинически значимыми являются следующие: старение населения, возраст, гендерные особенности, этнические и генетические факторы, отягощенный семейный анамнез.

Несмотря на достижения современной доказательной медицины, в клинической практике существуют большие барьеры между основными положениями отечественных и международных клинических рекомендаций (дозы статинов и целевые уровни ХС ЛНП) и их реализацией. Из наиболее клинически значимых причин резидуального риска ССО вследствие низкой эффективности применения статинов при проведении

липидкорректирующей терапии являются назначение исходно их неадекватно низких доз и низкая приверженность пациентов. Это было проиллюстрировано в европейском исследовании REALITY-Pharmo по оценке эффективности статинов. В нем участвовало 9 стран. Под наблюдением находилось 60 000 пациентов. Из них у 76% лиц была ИБС с исходным уровнем ХС ЛНП >4,1 ммоль/л. Несмотря на это, 90% больных с ИБС получали лечение лишь начальными дозами статинов [11]. В научной литературе среди причин остаточного (резидуального) риска развития ССО наряду с низкой приверженностью к лечению пациентов с дислипидемиями и атеросклеротическими ССЗ ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы [12] обсуждаются и другие факторы, связанные с ограничением в терапии статинами [13]. К таковым относятся:

- мышечные осложнения (в основном на высокие дозы) и другие побочные эффекты [14–15];

- индивидуальная вариабельность в снижении ХС ЛНП от статинов [16];

- нежелательное лекарственное взаимодействие с другими препаратами (изоформы цитохрома 450 3A4) [15];

- низкая гиполипидемическая эффективность статинов у пациентов с высокой степенью абсорбции экзогенного ХС [17];

- небольшое дополнительное снижение риска развития ССЗ при титровании статинов от средних доз до высоких [18];

- полиморфизм генов ГМГ-Ко-А-редуктазы, рецептора ЛНП, белка Ньюмана — Пика, транспортеров ABCG5/ABCG8, гена белка, переносящего эфиры ХС (СЕТР), полиморфизм апоБелка апоЕ и других генов, участвующих в метаболизме липидов [19];

- повышение концентрации пропротеинконвертазы PCSK9 при титровании доз статинов [20].

Преодоление этих барьеров в лечении статинами — важный резерв в снижении остаточного риска развития ССО, а также необходимое условие для применения комбинированной фармакотерапии статинов с эзетимибом и новыми агентами — ингибиторами PCSK9 [21].

В исследовании AIM-HIGH пациенты с ССЗ и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) были рандомизированы на группы, получавшие соответственно симвастатин + плацебо и симвастатин + ниацин. В процессе исследования пациентам обеих групп по мере необходимости с целью поддержания уровня ХС ЛНП добавляли эзетимиб в диапазоне 40–80 мг/дл. В каждой группе лечения для оценки взаимосвязи между уровнями апоА-1, апоВ, Лп (а) и развитием ССО были использованы отношения риска. Результаты лечения показали, что значения апоВ и апоВ/апоА-1 были значимым предиктором ССС только для группы плацебо. Лп (а) был предиктором ССС в обеих группах пациентов. Авторы пришли к выводу, что повышенный уровень Лп (а) сохраняет свою связь с риском ССО на фоне целевых уровней ХС ЛНП (менее 1,8 ммоль/л), являясь фактором их резидуального риска [22].

Таким образом, несмотря на успехи липидкорректирующей фармакотерапии при проведении первичной и вторичной профилактики, у значительной части пациентов сохраняется остаточный риск. Проведение адекватной комплексной терапии с оптимальной коррекцией дислипидемий и других факторов риска с применением комбинированной фармакотерапии и повышением приверженности к лечению позволят повысить его эффективность и уменьшить остаточный риск.

### ■ ЛИПОПРОТЕИН (А) КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА

Известно, что одним из основных и наиболее агрессивных атерогенных факторов риска является Лп (а). Большой массив данных доказательной медицины показал, что гиперЛп (а) наряду с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и сниженным уровнем ХС ЛВП оказывает значительное влияние на развитие резидуального риска развития ССО [23—24]. Это обусловлено рядом факторов. Уровень Лп (а) стабилен и существенно не зависит от пола, возраста или факторов окружающей среды, так как в отличие от других липопротеинов находится под жестким генетически детерминированным контролем гена апо(а) — LPA. Апо (а) — уникальный белок, который не обнаруживается ни в одном из других классов липопротеинов и имеет высокую степень гомологии (до 90%) первичной структуры с молекулой плазминогена [25]. Исходя из данных доказательной медицины, содержание Лп (а) > 30 мг/дл является «уровнем повышенного риска», так как при более высоком его значении резко возрастает риск развития ССЗ и их осложнений [26—28]. Наличие в составе ХС и его эфиров (до 30—45% от общей массы) и одной молекулы апоВ-100 придает Лп (а), с одной стороны, ряд свойств, подобных ЛНП; с другой стороны, присутствие молекулы апо(а) определяет участие Лп (а) в процессе тромбообразования. Характер структуры позволяет рассматривать Лп (а) как мост между процессами атерогенеза и тромбогенеза [29]. Ген LPA отличается высоким полиморфизмом, что приводит к неоднородности размеров и молекулярной массы Лп (а).

Повышенный уровень Лп (а) достаточно часто встречается (как в общей популяции, так и у пациентов высокого риска) и ассоциирован с риском развития ССЗ и их осложнений. У больных с высоким риском развития ССО содержание Лп (а) > 30 мг/дл встречается у 37—40% лиц [30]. Более высокие уровни Лп (а) в крови довольно широко распространены. При этом частота выявления Лп (а) в крови более 50 мг/дл достигает 20% в общей популяции, и с еще большей частотой такие концентрации встречаются у пациентов с ССЗ и аортальным стенозом [31]. В российской популяции концентрация Лп (а) составляет в среднем у мужчин — 16 мг/дл (5—44 мг/дл), у женщин — 16 мг/дл (6—18 мг/дл) [32]. Уровень Лп (а) более 25 мг/дл встречается примерно у 30% представителей европеоидной расы [26]. ГиперЛп (а) благодаря своей сильной генетической детерминации обуславливает не только риск развития и прогрессирования атеросклеротического процесса (как на ранних, так и на поздних его стадиях),

но и на протяжении всей жизни человека способствует развитию ССЗ и их осложнений [30]. В ряде работ продемонстрирована прямая связь между уровнем Лп (а) и прогрессированием коронарного атеросклероза [33—34]. При хронической ишемической болезни сердца (ИБС) частота высокого уровня Лп (а) среди мужчин достигает 39%, у женщин — 48 % [35]. 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 (ЧКВ) [36]. У пациентов после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) повышенная концентрация Лп (а) значимо связана с окклюзирующим поражением венозных анастомозов в течение первого года и увеличением в 3 раза риска ССС в отдаленные сроки [33].

В работе А.С. Jansen с соавторами у 2400 больных с СГХС уровень Лп (а) более 30 мг/дл приводил к увеличению риска развития ишемических осложнений на 50% [37]. Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о наличии прямой непрерывной и независимой связи повышенного содержания Лп (а) не только с высоким риском раннего развития атеросклероза и его ССО, но и с остаточным (резидуальным) риском при проведении липидкорректирующей терапии.

### ■ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛП (А)

До настоящего времени медикаментозное лечение гиперЛп (а) в большинстве случаев является неудовлетворительным. Такие классы гиполипидемических препаратов, как статины, фибраты, эзетимиб, неэффективны в снижении Лп (а). Никотиновая кислота в высоких дозах (2—3 г/сут.) уменьшает уровни Лп (а) на 20—30% и, кроме того, оказывает другие потенциальные положительные эффекты — снижение ХС ЛНП, общего ХС, ТГ, повышение уровня ХС ЛПВП [38—39]. За последние годы появились новые классы липотропных препаратов, направленные на снижение уровня ХС ЛНП и апоВ (антисенсовый олигонуклеотид апоВ-100, АСО апоВ-100, моноклональные антитела к пропротеинконвертазе субтилизин/кексин 9-го типа — PCSK9 мАт, блокатор белка — переносчика триглицеридов). При этом они 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 — 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 [40].

Ингибиторы PCSK9 на данный момент находятся в стадии окончательной оценки клинических исходов [40]. В настоящее время проводятся 4 плацебо-контролируемые испытания третьей фазы по изучению влияния алирокумаба (alirocumab), эволокумаба

(evolocumab) и бокоцизумаба (bococizumab, 2 исследования) на конечные кардиоваскулярные точки, включающие более чем 70 000 пациентов [41]. Два новых препарата из группы ингибиторов PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) были одобрены в США (FDA). Они рекомендованы для использования в качестве дополнения к диете и/или максимально переносимой терапии статинами у взрослых пациентов с гетерозиготной СГХС или с признаками ССЗ, которые нуждаются в дополнительном снижении уровня ХС ЛНП в сыворотке крови [41]. Препарат АСО апоВ-100 (Мипомерсен, Mipomersen) под торговой маркой «Кинамро» («Купатго») в связи с неблагоприятным профилем безопасности не получил регистрации Европейского Агентства по лекарственным средствам для клинического применения, несмотря на одобрение в США.

Новые специфические препараты для коррекции гиперЛп (а) — антисенсовыи олигонуклеотиды второго поколения — находятся в стадии разработки. Препарат ISIS-Апо (а)Rх, подавляющий синтез апо(а) за счет ингибирования экспрессии мРНК в печени, в исследовании на здоровых добровольцах показал дозозависимое снижение Лп (а) на 39,6% от исходного уровня в группе 100 мг ( $p = 0,005$ ), 59,0% в группе 200 мг ( $p = 0,001$ ) и 77,8% в группе 300 мг ( $p = 0,001$ ). После ежедневного приема по 300 мг ISIS-Апо (а)Rх на 36-й день отмечалось наибольшее снижение концентрации Лп (а) у всех пациентов и составляло 88,8%. Однако до внедрения препаратов этой группы требуются долгосрочные клинические исследования [40].

## ■ ЛИПИДАФЕРЕЗ (ЛА)

В настоящее время методы эфферентной терапии, в частности, аферез липопротеинов, или липидаферез (ЛА), являются единственным надежным, безальтернативным и доступным способом эффективного снижения высокого уровня Лп (а) [42]. ЛА — один из видов экстракорпорального лечебного воздействия на кровь и ее компоненты в составе большой группы технологий эфферентной терапии, направленный на коррекцию липидного состава крови путем удаления атерогенных фракций липопротеинов. В мировой медицинской практике широко используют несколько методов ЛА.

Во-первых, ЛНП-аферез (каскадная плазмофильтрация (КПФ) или липидная фильтрация (ЛФ)); гепарин-индуцированная экстракорпоральная ЛНП-преципитация (Heparin-induced Extracorporeal LDL Precipitation, HELP); декстран-сульфат адсорбция (ДСА); прямая адсорбция липопротеинов (Direct Adsorption of Lipoproteins, DALI); ЛНП-иммуносорбция).

Во-вторых, Лп (а)-аферез (Jin(a) — иммуносорбция).

Эти технологии ЛА снижают уровень ХС ЛПНП и Лп (а) примерно с одинаковой эффективностью — более 60—80 % (от исходной) за процедуру [43—44]. По специфичности воздействия ЛА подразделяют на ЛНП-аферез (LDL-apheresis), селективно удаляющий из крови/плазмы все апоВ-100 содержащие липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП, Лп (а), триглицериды) и

Лп (а)-аферез (Lp (a)-apheresis), специфично удаляющий только Лп (а).

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы только две технологии, которые являются наиболее оптимальными по соотношению «цена-качество»: иммуносорбция (ИС) (с использованием иммуносорбентов «ЛНП-Липоapak®», «Лп (а)-Липоapak®», НПО «ПОКАРД», Россия) и каскадная плазмофильтрация (КПФ) (с использованием сепараторов компонентов плазмы «Cascadeflo EC-50», «Evaflux 5A»).

Большой массив данных доказательной медицины, включающий Лп (а)-аферез, свидетельствует о перспективности использования метода в клинической практике [45]. Частота проведения ЛА зависит от ответа на лечение и степени исходной гиперЛп (а). После проведения процедуры афереза уровень Лп (а) начинает постепенно возрастать и определяется скоростью его катаболизма и объемом удаления частиц Лп (а) — с одной стороны, и скоростью синтеза — с другой. Поэтому с целью достижения целевых значений Лп (а) и поддержания концентрации на необходимом уровне необходимо в течение длительного времени проводить повторные процедуры ЛА с интервалами примерно 7—10 дней [46]. За более чем 20-летний период применения Лп-афереза накоплен положительный опыт его применения. Он хорошо переносится пациентами, является безопасным и высокоэффективным методом снижения и контроля уровня Лп (а). Отмечена относительно незначительная частота легких и умеренно выраженных побочных эффектов — 3,3%. Они проявлялись в основном транзиторной гипотонией, аллергическими реакциями, наличием кровоподтеков и гематом после пункции и чисто технических проблем. При этом ни в одном случае не было тяжелых реакций, требовавших госпитализаций [47].

Члены Экспертного Совета Консенсуса Европейского общества атеросклероза (ESC, 2010) проанализировали и обобщив многолетний опыт применения Лп-афереза, рекомендуют продолжить дальнейшее проведение международных клинических исследований для решения целого ряда клинически значимых вопросов: с какой целью необходим ЛА; у каких пациентов следует изучать влияния ЛА на течение сердечно-сосудистой патологии; до каких значений целесообразно снижать уровень Лп (а); роль избирательного снижения Лп (а) в плазме крови; какие режимы ЛА (изолированный ЛА, ЛА + гиполипидемические лекарственные препараты) необходимо использовать и в каких ситуациях; провести сравнительную оценку фармакоэкономической эффективности применения ЛА. При этом необходимо оценить клиническую эффективность селективного изолированного снижения высокого содержания Лп (а), изучить влияние его агрессивного снижения на развитие ССЗ и их осложнений и атеротромботический риск гиперЛп (а) [48].

В.Р. Jaeger и соавторы провели более чем пятилетнее ретроспективно-проспективное когортное исследование. У пациентов первой подгруппы со сверхвысоким уровнем Лп (а) для его снижения применялась

комбинированная терапия гиполипидемическими препаратами в сочетании с ЛА, который назначался при высокой концентрации Лп (а) на фоне максимально переносимой фармакотерапии. У пациентов второй подгруппы проводилась только фармакотерапия в максимально переносимых дозах гиполипидемическими препаратами с использованием статинов, эзетимиба, никотиновой кислоты и фибратов. Проведена оценка клинической эффективности этих двух методов лечения по их влиянию на предотвращение серьезных коронарных событий — МАСЕ (Major Adverse Cardiac Events). При этом учитывалась частота таких серьезных кардиальных событий, как смерть, нефатальный ИМ, экстренная и плановая операция коронарного шунтирования и коронарная ангиопластика [49]. Результаты исследования показали, что проведение ЛНП-афереза привело к снижению концентрации Лп (а) в среднем на 73% с 112 мг/дл до 30 мг/дл ( $p = 0,0001$ ). Это сопровождалось снижением частоты ССО на 87% за пять лет лечения в сравнении с таким же периодом до начала терапии ЛА. Авторы пришли к заключению, что ЛА является высокоэффективным и безопасным дополнительным методом редукции высокого уровня Лп (а) и рекомендовали его проведение пациентам, у

которых максимальная фармакотерапия неэффективна и не в состоянии предотвратить серьезные ССО.

Таким образом, остаточный риск — полиморфное, многофакторное состояние, которое является следствием комплекса не до конца изученных и решенных проблем. Среди причин его развития наряду с генетической детерминантой, низкой приверженностью важную роль играет наличие дополнительных модифицируемых и немодифицируемых независимых факторов риска коморбидных состояний и заболеваний прогрессирования атеросклероза и раннего развития ССЗ. При этом важную роль играет гиперЛп (а) как один из наиболее агрессивных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза и тромбообразования. Он должен приниматься во внимание и учитываться не только при обследовании пациентов, их стратификации риска, но и при разработке алгоритмов их лечения. Методом выбора для коррекции гиперЛп (а) является ЛА [50]. Отличительной чертой применения ЛА является повышение эффективности первичной профилактики ССЗ за счет быстрого выведения из организма Лп (а), атерогенных фракций липопротеинов, изменения соотношения ЛПНП и ЛПВП в плазме крови и их контроля на приемлемом уровне. ■

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть IV. М., 2013. [Obshchaya zaboлеваemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2012 godu. Statisticheskie materialy. Chast' IV. M., 2013. (In Russ.).]
2. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2(1–2):23–28.
3. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1976;235(8):825–827.
4. Keys A, Menotti A, Aravanis C et al. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med.* 1984;13:141–154.
5. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2016 Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehw106
6. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590.
7. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
8. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 21;65(15):1552–61. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.020
9. Зубарева М.Ю., Сусеков А.В. Программа снижения остаточного (резидуального) сосудистого риска: проект R3i (the Residual Risk Reduction Initiative). Часть I. Факторы остаточного риска. *Кардиология.* 2010;50(8):76–83. [Zubarev MY, Susekov AV. Reduction program residual (residual) vascular risk: the R3i project (the Residual Risk Reduction Initiative). Part I. risk Factors of residual. *Kardiologija.* 2010;50(8):76–83. (In Russ.).]
10. Anping Cai, Liwen Li, Zhang Y. Lipoprotein (a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. *Dis Markers.* 2013;35(5):551–559.
11. Goettsch WG, Yin DD, Alemao E et al. Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolemia: the REALITY-PHARMO study. *Current Medical Research and Opinion,* 2014;20(7):1025–1033.
12. Riesen WF, Darioli R, Noll G. Lipid-lowering therapy: strategies for improving Compliance. *Curr Med Res Opin* 2004;20(2):165–173.
13. Bauwerns M, Schneider MP, Nanchen D. Adherence to statins: updates and practical proposals. *Rev Med Suisse.* 2016;12(508):445–448.
14. Stulc T, Ceska R, Gotto A. Jr. Statin Intolerance: the Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17(12):69. doi: 10.1007/s11883-015-0552-3
15. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;(36):1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043. Epub 2015 Feb 18.
16. Banach M, Rizzo M, Toth PP et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International. Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1–23.
17. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker Arkema RG. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis.* 2001;158:183–193.
18. Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P et al. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *Journal of Clinical Lipidology.* 2012;6(4):303–309.
19. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(10):1057–1066.

20. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clin Chem*. 2012;58(1):183–9. doi: 10.1373/clinchem.2011.172932
21. Bauwerns M, Schneider MP, Nanchen D. Adherence to statins: updates and practical proposals. *Rev Med Suisse*. 2016;12(508):445–448.
22. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD. Relationship of Apolipoproteins A-1 and B, and Lipoprotein (a) to cardio-vascular outcomes: the AIM-HIGH trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1575–1579.
23. Anping Cai, Liwen Li, Zhang Y. Lipoprotein (a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment. *Dis Markers*. 2013;35(5):551–559.
24. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP et al. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014;129(6):635–642.
25. Koschinsky M, Marcovina SM. Lipoprotein(a). In: C. Ballantyne, ed. *Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:130–143.
26. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):716–721.
27. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М.: Медицина, 2004. [Diagnostika i korrektsiya narushenii lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii Komiteta ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. M.: Medicina, 2004. (In Russ.)].
28. Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M. Impact of markedly elevated serum lipoprotein (a) levels on the risk of coronary heart disease. *Metabolism*. 2007;56(9):1187–1191.
29. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis*. 1990;10(2):240–245.
30. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report on the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein (a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clinical Chemistry*. 2003;49(11):1785–1796.
31. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res*. 2016;57(3):340–351.
32. Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI et al. Lipoprotein (a) level and apolipoprotein (a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):477–482.
33. Герасимов А.М., Черкавская О.В., Масленников М.А., Кочетов А. Клеточные механизмы, клинические и морфологические факторы риска развития рестеноза. *Вестн. рентгенол. радиол.* 2011;(4):58–65. [Gerasimov AM, Czerkawska OV, Maslennikov MA, Kochetov A. Cellular mechanisms, clinical and morphological risk factors for the development of restenosis. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2011;(4):58–65. (In Russ.)].
34. Morita Y, Himeno H, Yakuwa H, Usui T. Serum lipoprotein (a) level and clinical coronary stenosis progression in patients with myocardial infarction: re-vascularization rate is high in patients with high-Lp(a). *Circ J*. 2006;70(2):156–162.
35. Ежов М.В., Сафарова М.С., Мальчин Ю.Г. и др. Связь высокого уровня липопротеина (а) с проходимостью коронарных артерий в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств. *Клиницист*. 2011;1:18–24. [Ezhov MV, Safarova MS, Malchin YG et al. The relation of high level of lipoprotein (a) with the patency of the coronary arteries within the first year after percutaneous coronary interventions. *Klinitsist*. 2011;1:18–24. (In Russ.)].
36. Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева О.И. и др. Липопротеин(а) как предиктор неблагоприятного прогноза в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2011;51(1):18–22. [Ezhov VM, Safarova MS, Afanasieva OI et al. Lipoprotein(a) as a predictor of adverse prognosis in long-term periods after coronary bypass surgery. *Kardiologiya*. 2011;51(1):18–22. (In Russ.)].
37. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004 Dec;256(6):482–90. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01405.x
38. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther*. 2010;126(3):314–345.
39. 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;34(17):1279–1291.
40. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin Ther*. 2013;35(8):1082–1098.
41. Aronow WS. PCSK9 Inhibitors. *Cardiovasc Pharm Open Access*. 2015;(4):4.
42. Khan TZ, Pottle A, Pennell DJ, Barbir MS. The expanding role of lipoprotein apheresis in the treatment of raised lipoprotein (a) in ischaemic heart disease and refractory angina. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;29(1):3–12.
43. Bosch T. Therapeutic apheresis—state of the art in the year 2005. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2005;9(6):459–468.
44. Hovland A, Marcovina S, Hardersen R et al. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein (a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein (a) particles. *J Clin Apher*. 2012;46(1):73–76.
45. Emmrich U, Hohenstein B, Julius U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013. *Atheroscler Suppl*. 2015;(18):215–225.
46. Thompson GR, Barbir M, Davies D et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):317–321.
47. Borberg H. 26 Years of LDL — Apheresis: a review of experience transfusion and apheresis. *Science*. 2009;41(1):49–59.
48. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844–2853.
49. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:229–239.
50. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М.: Медицина, 1983. [Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. *Cholesterinos*. Moscow: Medicine, 1983. (In Russ.)].

**Участие авторов**

Концепция и дизайн статьи: Фатенков О.В.

Написание текста: Симерзин В.В., Фатенков О.В., Гяглоева И.В., Галкина М.А., Панишева Я.А.

Редактирование: Галкина М.А., Панишева Я.А.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Симерзин В.В.** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СамГМУ.  
E-mail: simerzi@mail.ru

**Фатенков О. В.** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии СамГМУ.  
E-mail: kdmc@mail.ru

**Гяглоева И. В.** — д.м.н., зам. главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. Т.И. Ерошевского».  
E-mail: gagloeva@zrenie.ru

**Галкина М. А.** – ассистент кафедры факультетской терапии СамГМУ.  
E-mail: mkmk1977@mail.ru

**Панишева Я. А.** – врач-терапевт клиники факультетской терапии СамГМУ.  
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Simerzin VV** – PhD, professor of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University.  
E-mail: simerzi@mail.ru

**Fatenkov OV** – PhD, Associate Professor, head of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University.  
E-mail: kdmc@mail.ru

**Gagloeva IV** — PhD, Deputy chief physician of the organizational and methodical work of Samara regional clinical hospital n.a. Eroshevskij TI.  
E-mail: gagloeva@zrenie.ru

**Galkina MA** — teaching assistant of the Faculty Therapy Department, Samara State Medical University.  
E-mail: mkmk1977@mail.ru

**Panisheva YaA** — therapist of the Clinics of Faculty Therapy of Samara State Medical University.  
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

**Автор для переписки**

**Симерзин Василий Васильевич**  
Адрес: ул. Чапаевская, 89,  
г. Самара, Россия, 443099.  
E-mail: simerzi@mail.ru  
Тел. +7 (927) 263 62 08.

**Corresponding Author**

**Simerzin Vasily Vasilievich**  
Address: 89 Chapaevskaya st.,  
Samara, Russia, 443099.  
E-mail: simerzi@mail.ru  
Tel. + 7 (927) 263 62 08.