

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ (А) PCSK9-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

© Кузнецов А.А.^{1, 2}, Маль Г.С.², Пучкова Е.Ю.²

¹ Российский научный центр рентгенорадиологии (РНЦРР)

Россия, 117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

² Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – оценить возможности коррекции гиперлипопротеидемии (а) у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) в ходе применения комбинированной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 66 больных ишемической болезнью сердца с очень высоким ССР, которые не достигли целевых диапазонов холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в процессе проведения длительной оптимальной липидснижающей терапии. Всем пациентам была назначена комбинация статина, эзетимиба и алирокумаба продолжительностью 6 месяцев. В процессе лечения определяли концентрацию липопротеида (а) (Лп(а)), ХС ЛПНП и холестерина липопротеинов высокой плотности на 6 визитах.

Результаты. Показано статистически достоверное снижение концентрации Лп(а) на 21,8% с 22,75 [6,58; 34,78] мг/дл до 17,93 [6,03; 28,31] мг/дл ($p < 0,001$) в процессе проводимой терапии. Гиперлипопротеидемия (а) на этапе скрининга зарегистрирована у 40,91% больных. Целевых значений ХС ЛПНП достигли 71,21% участников исследования ($n=47$). Уровень ХС ЛПНП снизился на 63,21% с $3,86 \pm 0,71$ ммоль/л до $1,42 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,001$), холестерин липопротеинов высокой плотности повысился на 30% с $0,7 \pm 0,09$ ммоль/л до $0,91 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Заключение. Применение комбинированной гиполипидемической терапии с алирокумабом позволяет добиться значительного снижения концентрации Лп(а) у больных с очень высоким ССР. Однако использование данной схемы лечения возможно только у больных, не достигших целевых значений ХС ЛПНП на фоне проведения длительной оптимальной гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: липопротеид (а); алирокумаб; ишемическая болезнь сердца; очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Кузнецов Андрей Александрович – канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения рентгенэндоваскулярных и рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного учреждения здравоохранения, РНЦРР, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-6290-1195. E-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-1712-5005. E-mail: mgalina.2013@mail.ru

Пучкова Елена Юрьевна – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0009-0003-1765-131X. E-mail: puchkova_elena_0108@mail.ru

Несмотря на значительные достижения современной кардиологии в отношении контроля смертности от болезней системы кровообращения (БСК), атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) оставляют за собой лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности трудоспособного населения во всем мире [1]. Клиническая манифестация БСК напрямую зависит от скорости прогрессирования атеросклероза, ведущей причиной которого являются нарушения липидного обмена [2]. В связи с этим длительное время продолжается поиск новых классов липопротеидов, являющихся дополнительными участниками сердечно-сосудистого континуума.

В 1963 году норвежский ученый К. Berg впервые открыл молекулярный комплекс – липопротеид (а) (Лп(а)), представляющий собой частицу липопротеина низкой плотности, содержащую молекулу липопротеина А, которая

связана дисульфидной связью с одной частицей аполипопротеина В-100 [3]. В дальнейшем в ходе проведения многочисленных популяционных исследований было показано, что повышенный уровень Лп(а) ассоциируется с более высоким риском развития всех сердечно-сосудистых катастроф и аортального стеноза [4-6]. Данная патологическая взаимосвязь реализуется за счет протромботического эффекта (уменьшение активации плазминогена, снижение деградации фибрина, повышение экспрессии клеточного фактора PAI-1 и тромбоцитов), проатерогенного эффекта (повышение связывания эндотелиальных клеток и молекул адгезии, формирование пенистых клеток, пролиферация гладкомышечных клеток, формирование некротического ядра и влияние на формирование атеросклероза) и провоспалительного эффекта (экспрессия интерлейкина 8 в макрофагах, высвобождение цитокинов моноцитами, окисле-

ние фосфолипидов) [7]. В июне 2024 года были опубликованы результаты молекулярного исследования группы европейских ученых, которые показали, что атерогенность Лп(а) в 6,6 раза выше атерогенности частицы холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [8].

В ходе проведения молекулярно-генетических исследований было показано, что концентрация Лп(а) на 90% генетически детерминирована за счет вариации в гене Лп(а) на хромосоме 6q26-27 [9]. Распространенность повышенной концентрации Лп(а) достаточно высока и достигает 25% у 1,4 миллиарда человек (для сравнения – распространенность семейной гиперхолестеринемии составляет ~25 миллионов человек во всем мире) [10, 11]. В Российской Федерации распространенность гиперлипопротеидемии (а) изучалась в серии исследований ЭССЕ-РФ, где было показано повышение уровня Лп(а) более 30 мг/дл у 22,1% и более 50 мг/дл у 14,5% жителей страны [12].

На сегодняшний день, как европейские (2022 Lipoprotein(a) EAS consensus statement [13], 2019 ECS/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [14]), так и российские эксперты (2023 Клинические рекомендации РФ: нарушения липидного обмена [15]), рекомендуют детектировать уровень Лп(а) по крайней мере 1 раз в жизни у всех взрослых людей, а при повышении значений Лп(а) >180 мг/дл – риск развития сердечно-сосудистых катастроф приравнивается к риску у больных наследственной гетерозиготной гиперхолестеринемией (класс рекомендаций ПА, уровень достоверности доказательств С).

Несмотря на значительный вклад в развитие и прогрессирование атеросклеротических ССЗ липопротеида (а) в настоящее время патогенетическая терапия, влияющая непосредственно на концентрацию Лп(а), отсутствует. Однако полученные результаты суб/ и мета-анализов применения PCSK9-таргетных препаратов демонстрируют значительное снижение уровня Лп(а) в процессе применения современной гиполипидемической терапии. Так, лечение малыми интерферирующими рибонуклеиновыми кислотами (РНК) – инклисираном, в течение 540 дней показало снижение концентрации Лп(а) на 17,2% ($p < 0,001$) в исследовании ORION-9 [16], на 25,6% ($p < 0,001$) – в исследовании ORION-10 [17] и на 18,6% ($p < 0,001$) – в исследовании ORION-11 [18] по сравнению с плацебо. Вместе с этим на фоне применения ингибитора белка PCSK9 – алирокумаба в дозе 150 мг, в серии исследований ODYSSEY OUTCOMES, уровень Лп(а) снизился на 24,6% относительно плацебо и в дозе 75/150 мг – на 27,9% относительно

больных, принимающих только ингибитор всасывания холестерина в кишечнике – эзетимиб [19]. Стоит отметить, что продемонстрированный плеiotропный эффект в отношении снижения Лп(а) при применении препаратов, целенаправленно выключающих секрецию белка PCSK9 в гепатоцитах, был установлен ретроспективно. В связи с этим актуальным является проведение проспективных клинических исследований, направленных на изучение влияния PCSK9-таргетных препаратов на концентрацию Лп(а).

Цель исследования – оценить возможности коррекции гиперлипопротеидемии (а) у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) в ходе применения комбинированной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование были включены 66 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с очень высоким ССР, которым было необходимо назначение PCSK9-таргетных препаратов в связи с недостижением целевых значений ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л в процессе длительной оптимальной гиполипидемической терапии максимально переносимыми дозами статинов с эзетимибом в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий от 2023 года [15]. Больные были госпитализированы в отделение рентгенэндоваскулярных и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России в феврале–ноябре 2024 года. Средний возраст участников исследования составил $63,28 \pm 7,78$ лет, из них – 52 мужчины (78,79%), 14 – женщин (21,21%). На момент первичного скрининга 45 больных (68,18%) принимали ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины) и 19 из них (28,79%) – в максимальных и субмаксимальных дозах, эзетимиб принимали 4 больных (6,06%). Диагноз ИБС устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями «Стабильная ишемическая болезнь сердца» от 2020 года на основании результатов проведенной инвазивной селективной коронарографии [20].

Исследование проводилось в 6 визитов. Первый визит – скрининг пациентов и назначение максимально переносимой дозы статинов: 49 больным (74,24%) был назначен аторвастатин в дозе 80 мг 1 раз в день, 17 больным (25,76%) назначен розувастатин в дозе 40 мг 1 раз в день.

Во время второго визита, через 6 недель, оценивалось достижение целевых значений ХС ЛПНП согласно актуальным клиническим рекомендациям $<1,4$ ммоль/л [15]. При достижении целевых диапазонов больные исключались из исследования и продолжали принимать назначенную ранее лекарственную терапию, при недостижении целевых показателей пациентам добавляли в лечение эзетимиб в стандартной дозе 10 мг 1 раз в сутки продолжительностью 6 недель. В ходе третьего визита вновь оценивали достижение целевых концентраций ХС ЛПНП. При недостижении концентрации ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л добавляли ингибитор PCSK9 – алирокумаб в дозе 150 мг подкожно одна инъекция в 14 суток («PRALUENT», АО «Санофи-авентис групп», Франция) с дальнейшим контролем лабораторных показателей в течение трех последующих визитов: через 1, 3, и 6 месяцев. Помимо гиполипидемической терапии все участники исследования получали стандартное лечение ишемической болезни сердца в соответствии с клиническими рекомендациями – антиишемическую, гипотензивную, антитромботическую и кардиопротективную терапию [20]. В исследование включались жители города Москвы, имеющие показания к назначению алирокумаба (Постановление Правительства Москвы от 22.10.2019 №1372-ПП «О гарантиях дополнительного лекарственного обеспечения лицам, больным сердечно-сосудистыми заболеваниями»), и жители Московской области, имеющие право на получение льготного лекарственного обеспечения по региональной льготе.

Всем пациентам было выполнено однократное определение концентрации Лп(а) вместе с другими стандартными лабораторными исследованиями в клинико-диагностической лаборатории ООО «ДиаЛаб Плюс» по договору межлабораторного аутсорсинга. Оценка липидного спектра проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 Mindray (Китай). Забор крови проводился утром натощак из медиальной подкожной вены руки в вакуумную пробирку. Оценка липидного профиля включала в себя определение концентрации в сыворотке общего холестерина (ОХ), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Коронарную ангиографию проводили по стандартной методике лучевым доступом на интервенционной рентгеновской системе Philips Azurion 3 (Нидерланды).

Критерии включения в исследование: наличие первичной дислипидемии в сочетании с ИБС, возраст от 40 до 79 лет, очень высокий ССР, отсутствие достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне длительного приема опти-

мальной гиполипидемической терапии, отсутствие противопоказаний к назначению алирокумаба. Критерии исключения из исследования: достижение целевых границ ХС ЛПНП до назначения алирокумаба, отказ больного от участия в исследовании. Критерии невключения: хроническая сердечная недостаточность III стадии с фракцией выброса левого желудочка $<30\%$, ожирение с индексом массы тела >40 кг/м², триглицериды в периферической крови $>4,52$ ммоль/л.

Для статистического анализа полученных в исследовании результатов использовали компьютерную программу «SPSS 28.0.1» (IBM, США). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса или при помощи критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). При нормальном распределении количественные показатели представлялись как $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, при распределении отличным от нормального – в виде медианы с указанием интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и/или относительная величина в процентах (%). Для оценки изменения динамических показателей использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок и критерий Вилкоксона при распределении, отличным от нормального. Различия величин при $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный скрининг участников исследования показал, что подавляющее большинство пациентов страдали гипертонической болезнью ($n=60$, 90,91%), 47 больных ранее перенесли инфаркт миокарда (71,21%), 44 пациента являлись курильщиками (66,67%), у 19 – верифицированаотяженная наследственность по ССЗ (28,79%).

До начала лечения алирокумабом все участники исследования с уровнем ХС ЛПНП $<4,0$ ммоль/л ($n=46$) на протяжении 12 недель получали оптимальную гиполипидемическую терапию без достижения целевых диапазонов ХС ЛПНП (6 недель монотерапия максимально переносимой дозой статинов + 6 недель комбинация статинов с эзетимибом). 15 больным была инициирована стартовая комбинация статина с эзетимибом в связи с повышением концентрации ХС ЛПНП более 4,0 ммоль/л и 5 пациентам на первом визите была назначена стартовая тройная гиполипидемическая терапия статинов + эзетимиб + алирокумаб в связи с повышением

концентрации ХС ЛПНП более 5,0 ммоль/л в соответствии с актуальными Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий [15].

На первом визите количественный уровень ХС ЛПНП среди всех участников исследования составил $3,86 \pm 0,71$ ммоль/л, что требовало назначения интенсивной гиполипидемической терапии. На втором визите, через 6 недель, никто из пациентов не достиг рекомендованной границы ХС ЛПНП $<1,4$ ммоль/л, однако концентрация данного показателя снизилась на 30,6% и составила $2,68 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,001$), что послужило мотивацией к назначению эзетимиба пациентам, которым была инициирована стартовая монотерапия статинами. На третьем визите, через 6 недель, вновь оценивали достижение целевых диапазонов ХС ЛПНП (никто из больных не достиг необходимых значений), уровень ХС ЛПНП дополнительно снизился на 13,81% и составил $2,31 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$). После этого пациентам добавляли в лечение алирокумаб в дозе 150 мг 1 инъекция в 14 суток. Через 6 месяцев после начала тройной гиполипидемической терапии ХС ЛПНП суммарно снизился на 63,21% и составил $1,42 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$). После окончания исследования 47 его участников (71,21%) достигли целевых значений ХС ЛПНП $<1,4$ ммоль/л. Вместе с этим всем больным на каждом визите определялась концентрация иных показателей липидного спектра, таких как ОХ, ХС ЛПВП и ТГ. На момент скрининга уровень ХС ЛПВП среди всех участников исследования составил $0,7 \pm 0,09$ ммоль/л, а после окончания повысился на 30% и составил $0,91 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$), ОХ до начала лечения в общей группе составил $5,26 \pm 1,24$ ммоль/л, после окончания исследования снизился на 47,53% и составил $2,76 \pm 0,71$ ммоль/л ($p < 0,001$), концентрация ТГ понизилась на 33,17% с $1,99 \pm 0,33$ ммоль/л до $1,33 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,001$) в процессе проведения настоящего исследования. Подробная динамика изменения показателей липидного профиля у участников исследования представлена в таблице 1.

Концентрация Лп(а) среди всех участников исследования на момент начала лечения алирокумабом составила 22,75 [6,58; 34,78] мг/дл. Превышение уровня Лп(а) более 30 мг/дл было зарегистрировано у 27 человек (40,91%) и у 6 человек (9,09%) – более 50 мг/дл (максимально зарегистрированное значение Лп(а) в группе – 92,11 мг/дл). Средний уровень Лп(а) в группе больных с повышенным значением Лп(а) более 30 мг/дл составил 35,81 [33,18; 45,87] мг/дл, а в группе больных с нормальным значением Лп(а) ($n=39$) – 8,76 [4,01; 14,46] мг/дл.

Распределение пациентов по уровню Лп(а) представлено на рисунке 1.

После начала проведения тройной гиполипидемической терапии у больных с повышенным уровнем Лп(а) более 30 мг/дл через 1 месяц зарегистрировано статистически достоверное снижение показателя на 13,13% до 31,11 [27,09; 38,34] мг/дл ($p=0,002$), через 3 месяца – на 18,65% до 29,13 [25,31; 35,12] мг/дл ($p < 0,001$) и на 21,73% до 28,03 [24,75; 34,26] мг/дл ($p < 0,001$) после 6 месяцев лечения алирокумабом в комбинации с эзетимибом и статинами. У больных с нормальными значениями Лп(а) через 1 месяц комбинированного гиполипидемического лечения с алирокумабом концентрация Лп(а) снизилась на 10,73% и составила 7,82 [3,63; 11,54] мг/дл ($p=0,02$), через 3 месяца – на 17,01% до 7,27 [3,34; 10,95] мг/дл ($p < 0,001$) и на 20,32% до 6,98 [3,21; 9,83] мг/дл ($p < 0,001$) – после 6 месяцев проводимого лечения. При анализе всей выборки исследуемых больных (в том числе с нормальными значениями Лп(а)) получены схожие результаты – через 1 месяц проводимого лечения концентрация Лп(а) снизилась на 13,09% и составила 19,77 [6,42; 31,22] мг/дл, $p=0,003$), через 3 месяца – на 16% (Лп(а) = 19,11 [6,25; 30,01] мг/дл, $p=0,001$) и после окончания исследования – на 21,18% (Лп(а) = 17,93 [6,03; 28,31] мг/дл, $p < 0,001$) (рис. 2).

Несмотря на мультифакториальный характер развития и прогрессирование атеросклеротических ССЗ, результаты многочисленных исследований указывают на значительный вклад в развитие БСК повышенного уровня Лп(а) [4-6, 21]. На сегодняшний день в мире не существует зарегистрированной патогенетической терапии, позволяющей исключительно снижать концентрацию Лп(а), однако проводится ряд исследований препаратов на основе РНК, способных таргетно влиять на содержание Лп(а) в периферической крови человека. В 2024 году заканчивается III фаза клинических испытаний препарата пелакарсен в исследовании Lp(a) HORIZON, позволяющего снижать уровень Лп(а) до 80% при ежемесячном применении [22]. Также в 2024 году стартовала III фаза клинических испытаний препарата олпасиран в исследовании OCEAN (a), применение которого 1 раз в 12 недель демонстрирует снижение концентрации Лп(а) на 90% [23]. Леподисиран – препарат интерферирующей РНК, применение которого 1 раз в 6-12 недель позволяет достигнуть снижения Лп(а) до 90%, в настоящий момент проходит III фаза клинических испытаний этого препарата в исследовании ACCLAIM-Lp(a) [24].

Таблица 1

Table 1

Динамика изменения показателей липидного профиля у больных ИБС в процессе проведения исследования

Dynamics of changes in lipid profile parameters in patients with coronary heart disease during the study

Показатели Indicators	1 визит Visit 1	2 визит Visit 2		3 визит Visit 3		4 визит Visit 4		5 визит Visit 5		6 визит Visit 6	
	Значение Value	Значение Value	p	Значение Value	p	Значение Value	p	Значение Value	p	Значение Value	p
ОХ, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	5,26 ±1,24	4,29 ±1,16	<0,001	4,15 ±1,17	<0,001	3,25 ±0,94	<0,001	3,15 ±0,84	<0,001	2,76 ±0,71	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL Cholesterol, mmol/l	3,86 ±0,71	2,68 ±0,12	<0,001	2,31 ±0,08	<0,001	1,67 ±0,49	<0,001	1,53 ±0,37	<0,001	1,41 ±0,3	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL Cholesterol, mmol/l	0,7 ±0,09	0,73 ±0,08	0,041	0,74 ±0,07	0,009	0,79 ±0,06	0,004	0,86 ±0,06	0,002	0,91 ±0,06	<0,001
ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,99 ±0,33	1,92 ±0,31	0,09	1,85 ±0,27	0,05	1,52 ±0,22	<0,001	1,4 ±0,19	<0,001	1,33 ±0,16	<0,001

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОХ – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды; p – значение p по сравнению с первым визитом.

Note: LDL Cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol, HDL Cholesterol – high-density lipoprotein cholesterol; p – p-value as compared with visit 1.

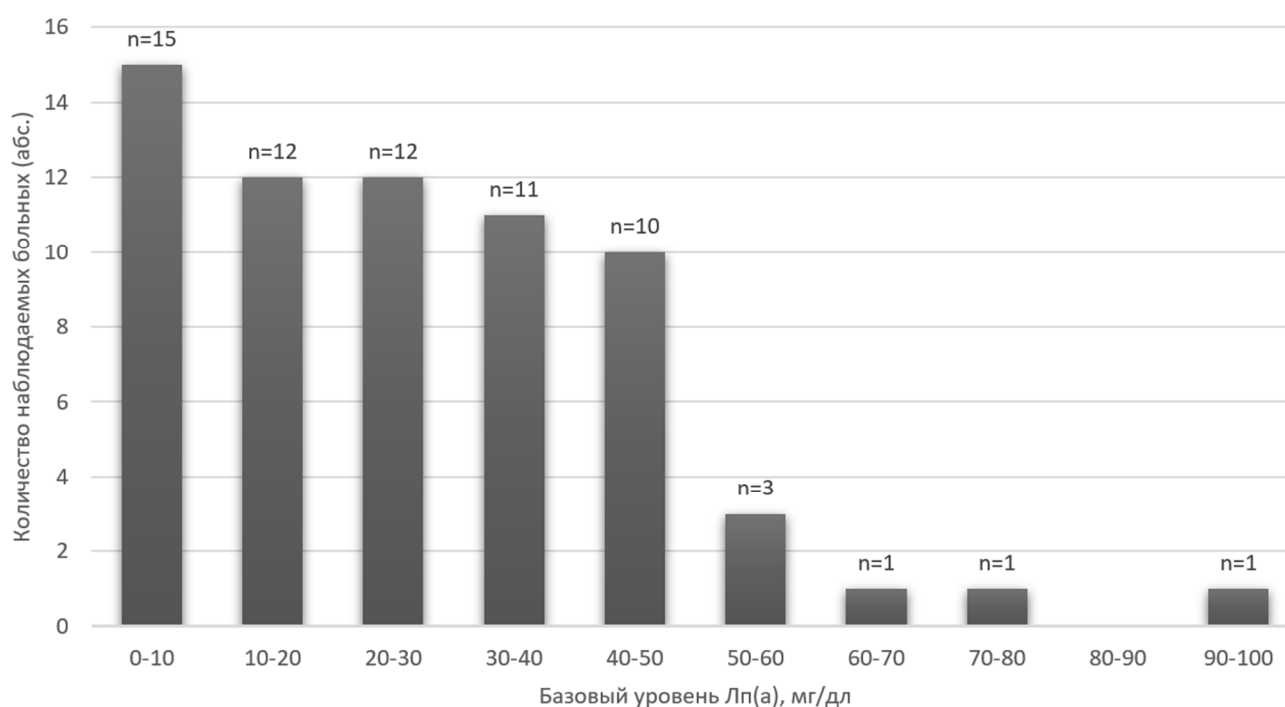


Рис 1. Распределение пациентов по уровню Лп(а) на момент начала лечения алирокумабом.

Fig 1. Distribution of patients by Lp(a) level at the time of initiation of treatment with alirocumab.

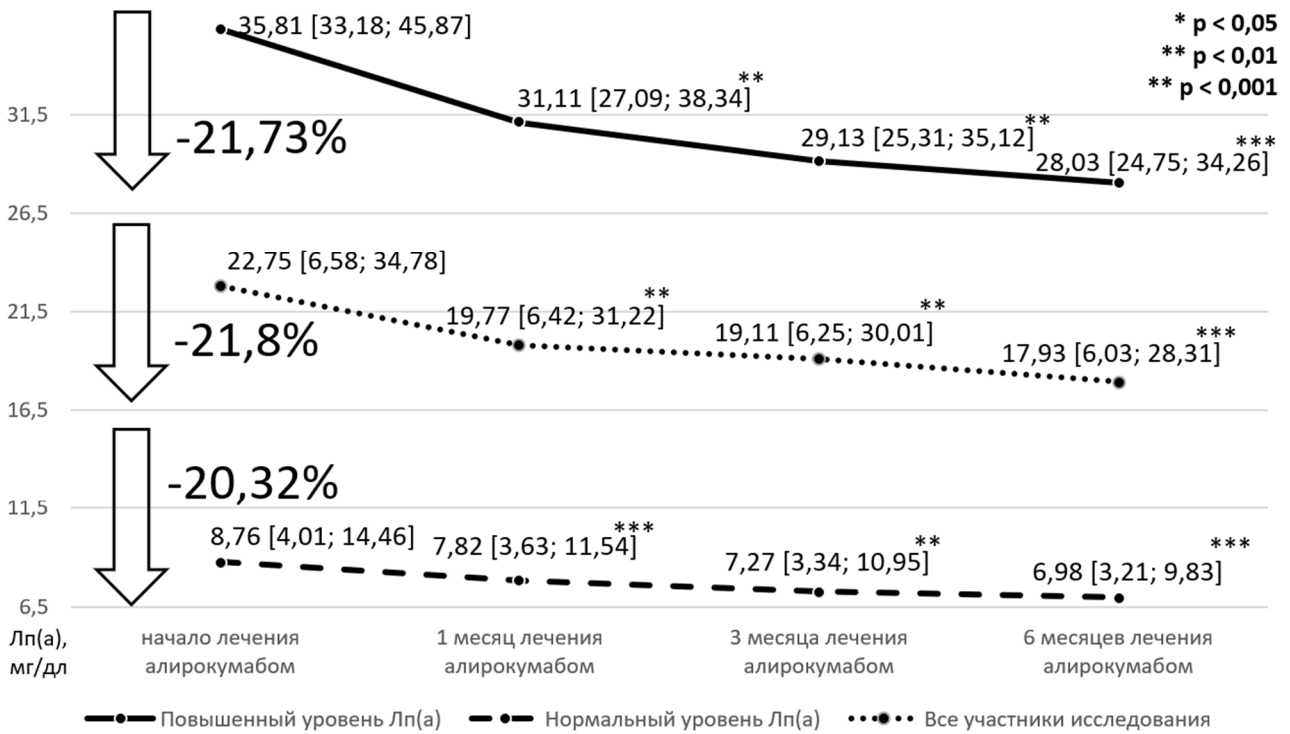


Рис 2. Динамика снижения Лп(а) у больных ИБС в процессе комбинированной гиполипидемической терапии с алирокумабом.

Fig 2. Dynamics of Lp(a) decrease in patients with coronary heart disease during combined lipid-lowering therapy with alirocumab.

Также стоит отметить, что физиологические механизмы снижения Лп(а) и долгосрочные последствия снижения данной терапии все еще в значительной степени неизвестны, поэтому остаются неотвеченными вопросы, полезно ли чрезмерное снижение уровня Лп(а) и какое влияние это окажет на другие органы и патологии, включая нейродегенеративные заболевания? При этом предварительные клинические данные свидетельствуют о том, что терапия на основе РНК может быть безопасным и эффективным способом достижения устойчивого снижения Лп(а). Вместе с этим стоит отметить, что на сегодняшний день существует единственный доступный и эффективный способ снижения повышенной концентрации Лп(а) в периферической крови – метод аферентной терапии (аферез липопротеидов), позволяющий снизить концентрацию Лп(а) до 60% за одну процедуру, однако его применение сильно ограничено в связи с инвазивностью и высокой стоимостью процедур [25]. В связи с этим в настоящий момент особенно актуальным является поиск новых механизмов снижения Лп(а) доступными терапевтическими методами.

В настоящее время наиболее эффективным классом гипوليлипидемических средств являются PCSK9-таргетные лекарственные препараты (ингибиторы PCSK9 и малые интерферирующие РНК – инклизипран). В процессе проведения суб- и мета-анализов крупных многоцентровых ис-

следований по изучению и применению этих препаратов было установлено, что препараты данной группы дополнительно снижают уровень Лп(а). В частности, лечение больных ин-клисираном показало снижение концентрации Лп(а) на 17,2% ($p < 0,001$) в исследовании ORION-9 [16], на 25,6% ($p < 0,001$) – в исследовании ORION-10 [17] и на 18,6% ($p < 0,001$) – в исследовании ORION-11 [18] по сравнению с плацебо, что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании, где нами было показано снижение концентрации Лп(а) в процессе проведения комбинированной гиполипидемической терапии с ингибитором PCSK9 – алирокумабом на 21,73% ($p < 0,001$) у лиц с повышенной концентрацией Лп(а) и на 21,8% ($p < 0,001$) среди всех больных (в том числе с нормальными значениями параметра) за 6 месяцев лечения. В 10 субанализах исследования ODYSSEY OUTCOMES продемонстрировано снижение уровня Лп(а) у больных, которым назначался алирокумаб в дозе, эквивалентной нашему исследованию, на 27,9% [19], что несколько выше полученных нами результатов и, вероятнее всего, связано с более длительным периодом лечения алирокумабом (медиана наблюдения за пациентами в исследовании ODYSSEY OUTCOMES составила 48 месяцев). Вероятнее всего, снижение концентрации Лп(а) в процессе применения PCSK9-таргетных препаратов происходит за счет крайне выраженного гиполипидемического эф-

фекта препаратов в виде значительного снижения уровня ХС ЛПНП, а так как молекула Лп(а) на 60% состоит из частицы ХС ЛПНП – происходит вторичное снижение Лп(а). Однако назначение ингибиторов PCSK9 и инклисирана больным только с повышенным Лп(а) возможно только off label.

В нашем исследовании распространенность гиперлипопротеидемии (а) составила 40,91%, что согласуется с данными, представленными Национальным институтом сердца, легких и крови Соединенных Штатов Америки в 2003 году, в которых показано повышение концентрации Лп(а) выше 30 мг/дл более чем у 37% пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском [26], а также с данными, представленными в 2011 году профессором Ежовым М.В. и соавторами, демонстрирующими повышение концентрации Лп(а) выше целевых границ у больных хронической ИБС, в частности, у женщин в 48% случаев и у мужчин – в 39% [27], и не согласуется с данными, полученными нами ранее, где распространенность повышенного уровня Лп(а) среди больных с очень высоким ССР составила 33,9% [28] и результатами наиболее крупного Копенгагенского исследования по изучению распространенности гиперлипопротеидемии (а), где средний уровень Лп(а) составил 8,5-12 мг/дл [29], что значительно ниже полученных в нашей работе значений и может быть связано с включением в наше исследование больных только с ИБС.

Применение комбинированной гиполипидемической терапии с алирокумабом показало достаточно высокую эффективность в отношении коррекции нарушений липидного обмена – снижение уровня ХС ЛПНП на 63,21% с $3,86 \pm 0,71$ ммоль/л до $1,42 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,001$), ОХ на 47,53% с $5,26 \pm 1,24$ ммоль/л до $2,76 \pm 0,71$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ на 33,17% с $1,99 \pm 0,33$ ммоль/л до $1,33 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,001$) и повышения концентрации ХС ЛПВП на 30% с $0,7 \pm 0,09$ ммоль/л до $0,91 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$), что согласуется с данными, полученными нами в более ранних исследованиях, где снижение концентрации ХС ЛПНП в ходе проведения схожей медикаментозной терапии составило 70,9% [30], 73,9% [31], и не согласуется с нашим исследованием, где эффективность применения алирокумаба оказалась значительно меньше (ХС ЛПНП снизился на 49,1%), вероятнее всего, в связи с включением в прошедшее исследование больных с сахарным диабетом 2 типа [32].

Ограничением нашего исследования явилось небольшое количество изучаемых больных, в том числе с повышенными значениями Лп(а), что диктует необходимость продолжения изу-

чения влияния PCSK9-таргетных препаратов на концентрацию Лп(а) в более длительном периоде. Таким образом, применение ингибиторов PCSK9 с целью снижения Лп(а) можно рассмотреть у больных с очень высоким ССР без достижения целевых границ ХС ЛПНП на фоне предшествующей длительной оптимальной гиполипидемической терапии.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты применения комбинированной гиполипидемической терапии с алирокумабом у больных ИБС с очень высоким ССР свидетельствуют о значительном снижении концентрации Лп(а) за 6 месяцев проводимой терапии на 21,73% с $35,81$ [33,18; 45,87] мг/дл до $28,03$ [24,75; 34,26] мг/дл ($p < 0,001$) у лиц с повышенной концентрацией Лп(а) и на 21,8% с $22,75$ [6,58; 34,78] мг/дл до $17,93$ [6,03; 28,31] мг/дл ($p < 0,001$) среди всех пациентов (в том числе с нормальными значениями параметра). Распространенность гиперлипопротеидемии (а) среди изучаемых больных составила 40,91%. Вместе с этим продемонстрирован выраженный положительный гиполипидемический эффект в виде снижения уровня атерогенных липопротеидов, таких как ХС ЛПНП на 63,21% с $3,86 \pm 0,71$ ммоль/л до $1,42 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,001$), ОХ на 47,53% с $5,26 \pm 1,24$ ммоль/л до $2,76 \pm 0,71$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ на 33,17% с $1,99 \pm 0,33$ ммоль/л до $1,33 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,001$), и повышения концентрации ХС ЛПВП на 30% с $0,7 \pm 0,09$ ммоль/л до $0,91 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен независимым Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 3 от 16.03.2020) и соответствовал основным этическим принципам согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все больные добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Кузнецов А.А. – разработка идеи и дизайна исследования, сбор материала, сбор данных, анализ полученных данных, написание статьи, статистический анализ результатов; Маль Г.С. – руководитель исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации; Пучкова Е.Ю. – подбор литературы, анализ литературы, написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roth G.A., Mensah G.A., Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25): 2980–2981. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.021.
2. Langsted A., Madsen C.M., Nordestgaard B.G. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *Journal of internal medicine.* 2020;288(1):116–127. DOI: 10.1111/joim.13059.
3. Jawi M.M., Frohlich J., Chan S.Y. Lipoprotein (a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein (a) Molecule. *J Lipids.* 2020;2020:3491764. DOI: 10.1155/2020/3491764.
4. Wilson D., Jacobson T., Jones P., Koschinsky M., McNeal C., Nordestgaard B., Orringer C. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipid.* 2019;13(3):374–392. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
5. Nordestgaard B.G., Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of lipid research.* 2016;57(11):1953–1975. DOI: 10.1194/jlr.R071233.
6. Liu S.L., Rozi R., Shi H.W., Gao Y., Guo Y., Tang Y., Li J., Wu N. Association of serum lipoprotein(a) level with the severity and prognosis of calcific aortic valve stenosis: a Chinese cohort study. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(3):133–140. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.03.009.
7. Tsimikas S.A. Test in Context: Lipoprotein(a). *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(6): 692–711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.
8. Bjornson E., Adiels M., Taskinen M.R., Burgess S., Chapman M.J., Packard C.J., Boren J. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(3):385–395. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.039.
9. Ward N.C., Kostner K., Sullivan D.R., Nestel P., Watts G.F. Molecular, population, and clinical aspects of lipoprotein(a): a bridge too far? *Journal of clinical medicine.* 2019;12(8):1–23. DOI: 10.3390/jcm8122073.
10. Tsimikas S., Fazio S., Ferdinand K.C., Ginsberg H.N., Koschinsky M.L., Marcovina S.M., Moriarty P.M., Rader D.J., et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2): 177–192. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
11. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C., Sharabiani M., Jones R.S., Watts G.F., Genest J., Ray K.K., Vallejo-Vaz A.J. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020;141(22):1742–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
12. Шальнова С.А., Ежов М.В., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Е., и др. Ассоциация липопротеина (а) с факторами риска развития атеросклероза в российской популяции (данные Обсервационного исследования ESSE-RF). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(5):612–621 [Shalnova S.A., Yezhov M.V., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Tarasov V.I., Muromtseva G.A., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., et al. Association of lipoprotein (a) with risk factors for atherosclerosis in the Russian population (data from the ESSE-RF Observational Study). *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2019;15(5):612–621 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621. EDN: KBMFPI.
13. Kronenberg F., Mora S., Stroes E.S., Ference B.A., Arsenault B.J., Berglund L., Dweck M.R., Koschinsky M., et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925–3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
14. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., Backer G.G., et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
15. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Anciferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN: YVZOWJ.
16. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J., Kallend D.G., Jaros M., Koenig W., Leiter L.A., Landmesser U., et al. ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182–1193. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.058.
17. Raal F.J., Kallend D., Ray K.K., Turner T., Koenig W., Wright R.S., Wijngaard P.L., Curcio D., et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520–1530. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805.
18. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., Koenig W., Leiter L.A., Raal F.J., Bisch J.A., Richardson T., et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387.
19. Gaudet D., Watts G.F., Robinson J.G., Minini P., Sasiela W.J., Edelberg J., Louie M.J., Raal F.J. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥1.5 Years (from

- the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol.* 2017;119(1):40–46. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.010.
20. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М., Акчурин Р.С., Алекян Б.Г., Аронов Д.М., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076 [Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M., Akchurin R.S., Alekyan B.G., Aronov D.M., et al. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076. EDN: THCMQS.
 21. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Boren J., Andreotti F., Watts G.F., Ginsberg H., Amarenco P., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844–2853. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386.
 22. Fernandez-Prado R., Perez-Gomez M.V., Ortiz A. Pelacarsen for lowering lipoprotein(a): implications for patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):753–757. DOI: 10.1093/ckj/sfaa001.
 23. Donoghue M.L., Lopez J.A., Knusel B., Gencer B., Wang H., Wu Y., Kassahun H., Sabatine M.S. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J.* 2022;251:61–69. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.05.004.
 24. Nissen S.E., Linnebjerg H., Shen X., Wolski K., Ma X., Lim S., Michael L.F., Ruotolo G., et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(21):2075–2083. DOI: 10.1001/jama.2023.21835.
 25. Wu M.F., Xu K.Z., Guo Y.G., Yu J., Wu Y., Lin L.M. Lipoprotein (a) and atherosclerotic cardiovascular disease: Current understanding and future perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(6): 739–748. DOI: 10.1007/s10557-019-06906-9.
 26. Marcovina S.M., Koschinsky M.L., Albers J.J., Skarlatos S. Report of 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. DOI: 10.1373/clinchem.2003.023689.
 27. Ежов М.В., Сафарова М.С., Матчин Ю.Г., Соболева Д.И., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Связь высокого уровня липопротеина (a) с проходимостью коронарных артерий в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств. *Клиницист.* 2011;(1):18–24 [Yezhov M.V., Safarova M.S., Matchin Yu.G., Soboleva D.I., Afanasyeva O.I., Pokrovsky S.N. The relationship of high lipoprotein (a) levels with coronary artery patency during the first year after percutaneous coronary interventions. *The clinician.* 2011;(1):18–24 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2011-1-18-23.
 28. Кузнецов А.А., Маль Г.С., Мануйлов В.М. Распространенность гиперлипопротеидемии (a) у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2024;3(56):45–51 [Kuznetsov A.A., Mal G.S., Manuilov V.M. Prevalence of hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2024;3(56):45–51 (in Russ.)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0004. EDN: WYXMGL.
 29. Kamstrup P.R., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117(2):176–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698.
 30. Маль Г.С., Кузнецов А.А. Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(2):14–21 [Mal G.S., Kuznetsov A.A. Ischemic heart disease and chronic kidney disease: the possibilities of PCSK9 inhibitors in achieving the target values of atherogenic lipoproteins. *Innovative medicine of Kuban.* 2022;(2):14–21 (in Russ.)]. DOI: 10.35401/2541-9897-2022-25-2-14-21. EDN: XKWNPY.
 31. Кузнецов А.А., Маль Г.С. Динамика изменений липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 с различной коморбидной патологией. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2022;10(35):23–32 [Kuznetsov A.A., Mal G.S. Dynamics of changes in lipoproteins and estrogens in the process of drug correction of dyslipidemia with PCSK9 inhibitors with various comorbid pathology. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2022;10(35):23–32 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/2311-1623- 2022-35-23-32.
 32. Кузнецов А.А., Маль Г.С. Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2022;21(2):16–25 [Kuznetsov A.A., Mal G.S. The possibilities of using PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2022;21(2):16–25 (in Russ.)]. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25. EDN: CTOLSR.

Поступила в редакцию 08.11.2024

Подписана в печать 25.04.2025

Для цитирования: Кузнецов А.А., Маль Г.С., Пучкова Е.Ю. Возможности коррекции гиперлипопротеидемии (a) PCSK9-таргетной терапией у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Человек и его здоровье.* 2025;28(1):31–40. DOI: 10.21626/vestnik/2025-1/04. EDN: JKGVNQ.

POSSIBILITIES OF CORRECTION OF HYPERLIPOPROTEIDEMIA (a) BY PCSK9-TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK

© Kuznetsov A.A.^{1, 2}, Mal G.S.², Puchkova E.Yu.²

¹ Russian Scientific Center of Radiology (RNCRR)

86, Profsoyuznaya Str., Moscow, 117485, Russian Federation

² Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective – to evaluate the possibilities of correcting hyperlipoproteidemia (a) in patients with very high cardiovascular risk (SSR) during the use of combined lipid-lowering therapy with PCSK9 inhibitors.

Materials and methods. The present study included 66 patients with ischemic heart disease with very high SSR who did not reach the target ranges of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) during long-term optimal lipid-lowering therapy. All patients were prescribed a combination of statin, ezetimibe and alirocumab for a duration of 6 months. During treatment, the concentration of lipoprotein (a) (Lp(a)), LDL cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol was determined at 6 visits.

Results. A statistically significant decrease in Lp(a) concentration by 21.8% was shown from 22.75 [6.58; 34.78] mg/dl to 17.93 [6.03; 28.31] mg/dl ($p < 0.001$) during therapy. Hyperlipoproteidemia (a) at the screening stage was registered in 40.91% of patients. The target values of LDL cholesterol were reached by 71.21% of the study participants ($n=47$). LDL cholesterol decreased by 63.21% from 3.86 ± 0.71 mmol/l to 1.42 ± 0.31 mmol/l ($p < 0.001$), high-density lipoprotein cholesterol increased by 30% from 0.7 ± 0.09 mmol/l to 0.91 ± 0.06 mmol/l ($p < 0.001$).

Conclusion. The use of combined lipid-lowering therapy with alirocumab makes it possible to achieve a significant decrease in the concentration of Lp(a) in patients with very high SSR. However, the use of this treatment regimen is possible only in patients who have not reached the target values of LDL cholesterol against the background of long-term optimal lipid-lowering therapy.

Keywords: lipoprotein (a); alirocumab; coronary heart disease; very high cardiovascular risk.

Kuznetsov Andrei A. – Cand. Sci. (Med.), Cardiologist at the Department of X-ray Endovascular and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, RNCRR, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6290-1195. Email: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru (corresponding author).

Mal Galina S. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1712-5005. Email: mgalina.2013@mail.ru

Puchkova Elena Yu. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID: 0009-0003-1765-131X. Email: puchkova_elena_0108@mail.ru

CONFIRMITY WITH PRICIPLES OF ETHICS

The research protocol was approved by the independent Ethics Committee of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 3 dated 03/16/2020) and corresponded to the basic ethical principles, according to the Helsinki Declaration of the World Medical Association. All patients voluntarily signed an informed consent to participate in the study and to process personal data.

CONFLICT OF INTEREST

The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Kuznetsov A.A. – development of the idea and design of the study, collection of material, data collection, analysis of the data obtained, writing an article, statistical analysis of the results; Mal G.S. – head of the study, writing an article, approval of the final version for publication; Puchkova E.Yu. – selection of literature, analysis of literature, writing an article.

Received 08.11.2024

Accepted 25.04.2025

For citation: Kuznetsov A.A., Mal G.S., Puchkova E.Yu. Possibilities of correction of hyperlipoproteidemia (a) by PCSK9-targeted therapy in patients with very high cardiovascular risk. *Humans and their health*. 2025;28(1):31–40. DOI: 10.21626/vestnik/2025-1/04. EDN: JKGVNQ.