

УДК 615.036:616.13-004.6

**ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА А2 (ЛП-ФЛА2):  
РОЛЬ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА  
И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

*Ю.Н. Гелесханова*

Представлен обзор литературных данных о влиянии гиполипидемических препаратов, дарапладиба на липопротеин-ассоциированную фосфолипазу А2 – высокочувствительный маркер нестабильности атеросклеротической бляшки.

*Ключевые слова:* атеросклероз; Лп-ФЛА2; гиполипидемические средства; дарапладиб.

---

**LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 (LP-PLA2): ROLE IN VASCULAR  
COMPLICATIONS OF ATHEROSCLEROSIS AND ABILITIES OF THERAPEUTIC CORRECTION**

*Y.N. Geleskhanova*

It is performed systematic literature analysis about influence of hypolipidemic therapy and darapladib on lipoprotein-associated phospholipase A2 – high sensitivity atherosclerotic plaque instability marker.

*Key words:* atherosclerosis; Lp-PLA2; hypolipidemic therapy; darapladib.

Среди васкулопатий наибольшее распространение и социальное значение имеет атеросклероз. Это заболевание является основной причиной развития ишемической болезни сердца, инсультов, нарушения ритма сердца, хронической недостаточности кровообращения, гангрены нижних конечностей и, следовательно, наиболее частой причиной смерти.

В Азиатско-Тихоокеанском регионе сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют около 30 % всех причин смертности; существующий тренд заболеваемости может привести к ее удвоению к 2030 году (Европейская ассоциация атеросклероза, 80 конгресс, Милан, Италия, 2012) [1]. Кроме того существует тенденция развития атеросклероза и его осложнений в более молодом возрасте, что сопряжено с огромными моральными и экономическими потерями. Поэтому в настоящее время все большее значение уделяется поиску маркеров скрытого течения атеросклероза для его раннего диагностирования и обоснования патогенетического лечения данной группы больных.

Принимая во внимание то, что известные традиционные факторы риска атеросклероза постоянно пересматриваются и некоторые из них теря-

ют свою диагностическую ценность, все большее значение приобретают биохимические маркеры нестабильности атеросклеротической бляшки. Одним из таких маркеров является, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2). Уровень циркулирующей Лп-ФЛА2 изучался в многочисленных эпидемиологических исследованиях, как потенциальный маркер развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [2]. Первые работы появились около 25 лет назад, они показали связь Лп-ФЛА2 с ХС-ЛПНП и уровнем липопротеинов. В последующем было проанализировано около 80 тыс. пациентов, разделенных на группы по полу, возрасту, наличию факторов риска и наличию или отсутствию клинических признаков ССЗ популяции. При этом было показано, что и ферментативная активность и весовая концентрация Лп-ФЛА2 в крови достоверно ассоциируются и с атерогенными липидами, и с рисками сосудистых осложнений. Кроме того было установлено, что увеличение сердечно-сосудистого риска, связанное с повышенным уровнем Лп-ФЛА2, сопоставимо с повышенным риском ССЗ, ассоциированным с холестерином не-ЛПВП и артериальным давлением. Лп-ФЛА2 оказался

привлекательным маркером для стратификации риска ССЗ в условиях терапевтической аминокислотной последовательности, молекулярному весу, наличию вмешательства, направленного на снижение частоты сердечно-сосудистых катастроф.

Лп-ФЛА2 оказывает перmissive влияние на прогрессирование атеросклероза посредством стимулирующего влияния на активность хронического воспаления в сосудистой стенке и степень оксидативного стресса, который также является сильным промоутером воспаления и атерогенеза, так как генерация продуктов окисления липидов с увеличенным количеством химически активных свободных радикалов приводит к дополнительной альтерации и усилению гранулематозного воспаления сосудистой стенки.

Лп-ФЛА2 является членом PLA2 суперсемейства, состоящего из 50 отдельных, идентифицированных групп и большого количества подгрупп ферментов. Данная группа ферментов характеризуется своей способностью гидролизировать *sn*-2 эфирную связь фосфолипидов и подразделяется на группы на основании дисульфидных связей, чувствительности к кальцию и т. д.

Лп-ФЛА2 классифицируется как группа VIIA PLA<sub>2</sub> (PLA2G7) согласно аминокислотной последовательности, молекулярному весу и некоторым свойствам, в частности независимости от кальция и субстратной специфичности [3]. Лп-ФЛА2 катализирует гидролиз ацетиловой группы в позиции *sn*-2 ФАТ с генерацией лизофосфатидилхолина и ацетата [4] и действует преимущественно на водорастворимые полярные фосфолипиды, которые уже были подвергнуты перекисному окислению [5]. Лп-ФЛА2 продуцируется макрофагами [6] и циркулирует в крови в виде активных форм и в комплексе с ЛПНП и ЛПВП [7]. Благодаря специфическому белковому взаимодействию между N-концом Лп-ФЛА2 и C-концом аполипопротеина В (апоВ) две трети Лп-ФЛА циркулируют преимущественно связанными с ЛПНП, оставшаяся треть распределяется между комплексами с ЛПВП и ЛПОНП [7], кроме того небольшая фракция фермента переносится ЛП(а) [8].

Воспаление играет огромную роль на всех стадиях атерогенеза, начиная с развития эндотелиальной дисфункции и заканчивая формированием и разрывом бляшки. Лп-ФЛА2 может содействовать прогрессированию атеросклероза путем генерации провоспалительных медиаторов, образующихся при гидролизе фосфолипидов – лизофосфатидилхолина, окисленных жирных кислот и арахидоновой кислоты. Окисленные жирные кислоты ускоряют течение атеросклероза прямым и опосредованным образом через воздействие на

сосудистую стенку окисленных ЛПНП и других липопротеинов, инициируя формирование жировых полосок. Циклооксигеназа конвертирует арахидоновую кислоту в воспалительные медиаторы, такие как лейкотрены и тромбоксаны [9].

Лизофосфатидилхолин, экспрессируемый макрофагами в атеросклеротических бляшках, многократно повышает концентрацию окисленных ЛПНП в сравнении с неокисленными формами [10]. В артериальной стенке окисленные ЛПНП увеличивают продукцию молекул адгезии, VCAM-1 и ICAM-1 [10], усиливают миграцию моноцитов, стимулируя MCP-1 [11], модулируют продукцию ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и экспрессию на макрофагах scavenger-рецепторов в дозозависимой манере. В дальнейшем лизофосфатидилхолин усиливает активность Лп-ФЛА2, формируя замкнутый цикл, в результате которого провоспалительные медиаторы продуцируются в еще больших дозах, что ведет к прогрессированию бляшки и ее дестабилизации [12].

Одним из исследований, подтвердившим независимость уровней Лп-ФЛА2 от традиционных факторов риска, стало исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), выявившее, что Лп-ФЛА2 проявляет свою наибольшую диагностическую ценность при уровне ЛПНП менее 3,367 ммоль/л после коррекции на другие факторы риска [13]. В этом же исследовании была изучена возможность применения Лп-ФЛА2 для реклассификации риска у пациентов, первоначально разделенных на группы риска в зависимости от традиционных факторов. После добавления к традиционным факторам риска повышенных уровней Лп-ФЛА2, вч-СРБ 39 % пациентов из группы промежуточного и 34 % пациентов из группы высокого риска были реклассифицированы в группы более высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. Таким образом, Лп-ФЛА2 позволяет более точно выделить пациентов, нуждающихся в более агрессивной терапии.

Пациенты, имеющие промежуточный риск развития ССЗ, в настоящее время являются основной мишенью для подбора лечения, тогда как пациенты с уже развившимися сердечно-сосудистыми заболеваниями находятся в зоне высокого риска и рассматриваются как потенциальные объекты для интервенционных вмешательств (Lale Tokgözoğlu, Hacettepe University, Ankara, Turkey, EAS 2012 SessionReport) [1]. Проведенный мета-анализ, включающий более 250 тыс. мужчин и женщин показал, что мужчины в возрасте 55 лет или старше, с оптимальным контролем факторов риска (некурящие, без диабета и оптимальным контролем холестерина в крови и артериального

давления), имели риск смерти от ССЗ в 6 раз ниже, чем те, у кого контроль был неоптимальным. Даже если один риск-фактор (например, холестерин) был неоптимально скорректирован, то риск смерти от ССЗ удваивался [14].

Это обстоятельство стало основанием для проведения исследований с использованием различных гиполипидемических средств, для поиска наиболее эффективных комбинаций лечения и их влияния на вновь выявленные биологические маркеры прогрессирования атеросклероза.

В исследовании HPS (Heart Protection Study) [15] и JUPITER [16], оценивали массу и ферментативную активность Лп-ФЛА2, а также других потенциальных биохимических маркеров до и на фоне приема гиполипидемических средств из группы статинов. Дизайн исследований предполагал их сравнение с приемом плацебо (слепой контроль). Такой дизайн исследования позволял более точно выявить потенциальное влияние на Лп-ФЛА2 традиционных факторов риска. В проспективном трайле HPS приведены данные наблюдения за 19037 участниками в период гиполипидемической терапии. У 2531 из них в течение 5 лет отмечено развитие первичных сердечно-сосудистых событий. Исследование JUPITER включало 17802 участника, у которых в течение среднего периода наблюдения 1,9 года отмечено 393 первичных сердечно-сосудистых события. В конце периода наблюдения, в обоих исследованиях было отмечено достоверное изменение связи между Лп-ФЛА2 и частотой сердечно-сосудистых событий. В исследовании HPS и масса, и активность Лп-ФЛА2 достоверно снижались более чем на четверть при применении симvastатина. Снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий под действием симvastатина не изменилось при включении в анализ базовых уровней Лп-ФЛА2. У пациентов, леченных розувастатином, в исследовании JUPITER, наряду со снижением уровня ЛПНП, выявлялось уменьшение примерно на треть от исходных значений массы и активности Лп-ФЛА2. Среди участников, получавших плацебо в обоих исследованиях, число сердечно-сосудистых событий повысилось достоверно относительно исходных квартилей активности Лп-ФЛА2. Тем не менее, Лп-ФЛА2 не предсказывала риск и не влияла на клинические исходы после корректировки по уровню ЛПНП или полной корректировки на факторы риска [16].

В другом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering), высокие дозы аторvastатина достоверно снижали уровни секреторной ФЛА(2), а также массу и активность Лп-ФЛА2 после острого коро-

нарного синдрома и уменьшали риск смерти, ассоциированный с массой секреторной ФЛА(2). На основании чего исследователи пришли к выводу, что аторvastатин может оказывать противовоспалительное влияние на фосфолипазу, что способствует его терапевтическим выгодам после острого коронарного синдрома [17].

Moutzouri E. et al. провели открытое, рандомизированное, проспективное исследование, в которое были включены 153 пациента с гиперхолестеринемией. Пациенты были рандомизированы по приему симvastатина 40 мг, симvastатина /эзетимиба 10/10 мг и розувастатина 10 мг в день. Исследовались базовые и уровни плазменного 8-Epi-простагландина F2 alpha (8-epiPGF2a), окси-ЛПНП, а также массы и активности Лп-ФЛА2 в начале исследования и через 12 недель от начала лечения. В заключение как моно-, так комбинированная терапия показала достоверное снижение всех этих показателей в одинаковой степени [18, 19].

Учитывая, что Лп-ФЛА2, главным образом, связана с апоВ, не удивительно, что эффективные дозы статинов уменьшают и активность, и массу Лп-ФЛА2 наряду с ЛПНП. Однако для клинической практики важно то, что сокращение ССЗ в длительных проспективных наблюдениях не было связано с базовыми уровнями Лп-ФЛА2, и Лп-ФЛА2 не доказала ту же прогностическую ценность, что до начала лечения.

Charniot J. et al. решили выявить связь Лп-ФЛА с лечением различными группами препаратов. В исследование были включены 494 пациента, которым была проведена диагностическая коронарная ангиография, рутинные клинические (возраст, пол, ИМТ, лечение) и кардиологические исследования (ЭхоКГ, коронарография, каротидная ультрасонография), биохимические исследования и измерение массы Лп-ФЛА2 [20]. Исследователи выявили, что изменение уровней Лп-ФЛА2 достоверно ассоциировалось с лечением такими препаратами, как статины и АПФ/АРА2, но не с бета-блокаторами, антиагрегантами или диуретиками. Также было показано, что уровни Лп-ФЛА2 достоверно выше у пациентов с ССЗ, чем у пациентов без них ( $223 \pm 54$  против  $208 \pm 52$  мг/л, соответственно;  $p < 0,007$ ) [20].

Другим направлением для снижения уровня Лп-ФЛА явилось применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. В проспективном, рандомизированном плацебо, контролируемом исследовании с двойным ослеплением, изучался уровень Лп-ФЛА2, окси-ЛПНП, миелопероксидазы и интерлейкина-6, при включении в исследование, на 3–5-й и 30-й день после ежедневного приема омега-3-ПНЖК в дозе 1 мг/сутки ( $n = 30$ )

или плацебо ( $n = 24$ ). Многофакторный анализ показал, что только лечение омега-3 ПНЖК и начальные уровни миелопероксидазы были независимыми предикторами изменения массы Лп-ФЛА2 в течение 1 месяца ( $R(2) = 0,37$ ,  $P = 0,005$ ) [21].

Ещё одной группой препаратов, влияющих на активность Лп-ФЛА2, являются препараты никотиновой кислоты. Согласно исследованиям Ganji S.H. et al., ниацин ингибирует сосудистое воспаление, снижая продукцию эндотелиальных ROS и последующее окисление ЛПНП, продукцию воспалительных цитокинов [22]. М.С. Сафарова и соавт. отмечали регрессию ТИМ ОСА в среднем на 0,06 мм уже через 6 мес. лечения комбинацией никотиновой кислоты замедленного высвобождения и аторвастатина, у мужчин с ИБС и высоким уровнем Лп(а). Данный эффект предположительно был связан с комплексным воздействием пролонгированного препарата никотиновой кислоты на Лп(а), липиды крови, Лп-ФЛА-2 и тромбогенные факторы [23].

В настоящее время разработаны специфические ингибиторы Лп-ФЛА2. Ранние данные о влиянии специфического ингибитора Лп-ФЛА2 – дарапладиба, заставляли думать о прорыве в области лечения атеросклероза. Так, P.W. Seftuys et al. выявили положительное влияние дарапладиба в дозе 160 мг/сут, в дополнение к терапии статинами в течение 12 месяцев на размер некротического ядра бляшки, главного признака её нестабильности [24]. E.R. Mohler et al. рандомизировали больных по приему аторвастатина (40 и 80 мг/сут), дарапладиба 40 мг, 80 мг, 160 мг/сутки и плацебо в течение 12 недель. По окончании данного срока наблюдения отмечалось выраженное снижение уровня Лп-ФЛА2, а также изменения уровней ИЛ-6 и вч-СРБ на фоне 160 мг дарапладиба, после 12 недель лечения [25].

На сегодняшний день завершены 2 крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых, международных, мультицентровых трайла с двойным ослеплением: STABILITY и SOLID-TIMI 52. В исследование STABILITY были рандомизированы 15828 пациентов с хронической коронарной болезнью сердца (около 60 % имели предшествовавший инфаркт миокарда, 75 % прошли коронарную реваскуляризацию, 15 % имели многососудистое поражение), получавших в дополнение к стандартной терапии кишечнорастворимую форму дарапладиба в дозировке 160 мг. В исследование SOLID-TIMI 52 были рандомизированы 13000 пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии кишечнорастворимую форму дарапладиба в дозировке 160 мг или плацебо. Пациенты были включены в исследование не позднее 30 дней от начала острого коронарного события. Первичная

конечная точка в обоих случаях была комpositной, включала такие большие коронарные события, как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ОИМ, нефатальный инсульт. Исследование продолжалось до появления 1500 первичных конечных точек для достижения 90 % мощности и выявления 15,5 % снижения в первичной конечной точке. Медиана наблюдения составила в STABILITY 2,75 года, в SOLID-TIMI 52 – 3 года [26, 27].

Оба исследования оказались негативными и не достигли намеченной цели. В исследовании STABILITY у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца дарапладиб не снизил достоверно риск первичной конечной точки, инфаркта миокарда или инсульта, хотя было отмечено 10%-ное снижение риска больших коронарных событий и 9%-ное снижение общего числа сердечно-сосудистых событий. Также наблюдалось 10%-ное снижение границы достоверности комpositной вторичной конечной точки, включавшей большие коронарные события: смерть от КБС, нефатальный ИМ и экстренную ЧКВ при ишемии миокарда [28].

В исследовании SOLID-TIMI 52 в течение медианы наблюдения 2,5 года первичной конечной точки достигли 903 пациента в группе дарапладиба и 910 – в группе плацебо (16,3 % против 15,6 % в течение 3 лет; уровень рисков [HR], 1,00 [95 % CI, 0,91–1,09];  $P = 0,93$ ), комpositной первичной точки (смерть от КБС, ИМ и МИ) достигли 824 пациента в группе дарапладиба и 838 – в группе плацебо (15,0 % против 15,0 % в течение 3 лет; HR, 0,99 [95 % CI, 0,90–1,09];  $P = 0,78$ ). Не было различий между группами лечения относительно отдельных компонентов первичной точки или всех случаев смерти (371 событие в группе дарапладиба и 395 – в группе плацебо [7,3 % против 7,1 % в течение 3 лет; HR, 0,94 [95 % CI, 0,82–1,08];  $P = 0,40$ ) [29].

И в том, и в другом исследовании были выявлены побочные эффекты: диарея и зловонный стул, изменение цвета и запаха мочи, кожные высыпания, нарушение обоняния. Кроме того в группе дарапладиба было зарегистрировано большее количество случаев почечной недостаточности [28, 29].

Таким образом, прямое ингибирование Лп-ФЛА2 дарапладибом при его добавлении к стандартной терапии ни на фоне стабильного течения КБС, ни в течение первых 30 дней госпитализации не уменьшает риск развития больших коронарных событий [28, 29].

#### *Литература*

1. Европейская ассоциация атеросклероза [электронный ресурс]. Доклад 12 сессии Евро-

- пейской Ассоциации Кардиологов: Targeting Dyslipidaemia: how can we improve the management of cardiovascular risk.// URL.: <http://www.eas-society.org/eas-2012-session-report/targeting-dyslipidaemia-how-can-we-improve-the-management-of-cardiovascular-risk.aspx/>
2. *Thompson A., Gao P., Orfei L. et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet*. 2010. V. 375. P. 1536–44.
  3. *Schaloske R.H., Dennis E.A.* The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system // *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. V. 1761. P. 1246–1259.
  4. *Farr R.S., Cox C.P., Wardlow M. L., Jorgensen R.* Preliminary studies of an acid-labile factor (ALF) in sera that inactivates platelet-activating factor (PAF) // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1980. V. 15. P. 318–330.
  5. *Min J.H., Jain M.K., Wilder C. et al.* Membrane-bound plasma platelet activating factor acetylhydrolase acts on substrate in the aqueous phase // *Biochemistry*. 1999. V. 38. P. 12935–12942.
  6. *Stafforini D.M., Elstad M.R., McIntyre T.M. et al.* Human macrophages secrete platelet-activating factor acetylhydrolase // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 9682–9687.
  7. *Stafforini D.M., McIntyre T.M., Carter M.E., Prescott S.M.* Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. P. 4215–4222.
  8. *Blencowe C., Hermetter A., Kostner G.M., Deigner H.P.* Enhanced association of platelet-activating factor acetylhydrolase with lipoprotein(a) in comparison with low density lipoprotein // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 31151–31157.
  9. *Balsinde J., Winstead M.V., Dennis E.A.* Phospholipase A (2) regulation of arachidonic acid mobilization // *FEBS Lett.* 2002. V. 531. P. 2–6.
  10. *Schmitz G., Ruebsaamen K.* Metabolism and atherogenic disease association of lysophosphatidylcholine // *Atherosclerosis*. 2009. P. 10–18.
  11. *Takahara N., Kashiwaga A., Maegawa H., Shigeta Y.* Lysophosphatidylcholine stimulates the expression and production of MCP-1 by human vascular endothelial cells // *Metabolism*. 1996. V. 45. P. 559–564.
  12. *Macphee C.H., Nelson J., Zalewski A.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a target of therapy // *Curr. Opin. Lipidol.* 2005. V. 16. P. 4442–4446.
  13. *Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H. et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. 2004.
  14. 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 // *The Lancet*. Early Online Publication. 17 May. 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
  15. Heart Protection Study Collaborative Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and mass in relation to vascular disease and nonvascular mortality // *J Intern Med*. 2010. V. 268. P. 348–58.
  16. *Ridker P.M., MacFadyen J.G., Wolfert R.L., Koenig W.* Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial // *Clin Chem*. 2012. V. 58. P. 877–86.
  17. *Ryu S.K., Mallat Z., Benessiano J. et al.* Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Trial Investigators. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes // *Circulation*. 2012. Feb 14. V. 125 (6). P. 757–66.
  18. *Moutzouri E., Liberopoulos E.N., Tellis C.C. et al.* Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. 2013 Nov. V. 231 (1). P. 8–14.
  19. *Miklishanskaia S.V., Vlasik N., Kheïmets G.I. et al.* Influence of intensive hypolipidemic therapy on blood concentration of lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with ischemic heart disease // *Kardiologija*. 2013. V. 53 (9). P. 4–11.
  20. *Charniot J.C., Khani-Bittar R., Albertini J.P. et al.* Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments // *Int J Cardiol*. 2013 Sep 20. V. 168 (1). P. 132–8.
  21. *Gajos G., Zalewski J., Mostowik M. et al.* Polyunsaturated omega-3 fatty acids reduce lipoprotein-associated phospholipase A(2) in patients with stable angina // *NutrMetabCardiovasc Dis*. 2014 Apr. V. 24 (4). P. 434–9.
  22. *Ganji S.H., Qin S., Zhang L. et al.* Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells // *Atherosclerosis*. 2009. V. 202. P. 68–75.
  23. *Сафарова М.С.* Плейотропные эффекты никотиновой кислоты у мужчин с ишемической болезнью сердца и высоким уровнем липопротеида(a) / М.С. Сафарова, П. Трухачева, М.В. Ежов и др. // *Кардиология*. 2011. № 5. С. 9–16.
  24. *Serruys P.W., Garcia-Garcia H.M., Buzzman P. et al.* Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque // *Circulation*. 2008. V. 118. P. 1172–82.
  25. *Mohle, E.R.3rd, Ballantyne C.M., Davidson M.H. et al.* The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardio-

- vascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Am CollCardiol*. 2008. V. 51 (17). P. 1632–41.
26. *White H., Held C., Stewart R. et al.* Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIbTherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease // *Am Heart J*. 2010. Oct. V. 160 (4). P. 655–61.
  27. *O'Donoghue M.L., Braunwald E., White H.D. et al.* Study design and rationale for the Stabilization of pLaquesusIngDarapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome // *Am Heart J*. 2011. Oct. V. 162 (4). P. 613–619.
  28. *White H.D., R. Held, C. Stewart et al.* Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease // *N Engl J Med*. 2014 May 1. 370 (18). P. 1702–11.
  29. *O'Donoghue M.L., Braunwald E., White H.D. et al.* Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial // *JAMA*. 2014 Sep 10. V. 312 (10). P. 1006–15.