

Липопротеин ассоциированная фосфолипаза A2 – новая позиция в системе стратификации риска?

Д.Н. Нозадзе, А.Е. Семенова, В.И. Каминная, Т.Н. Власик, И.В. Сергиенко

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ, Москва

Абстракт

В обзоре рассматривается возможность использования липопротеин ассоциированной фосфолипазы A2 для оценки состояния атеросклеротической бляшки (АСБ), а также дискутируется вопрос о включении данного показателя в систему стратификации риска. Рассмотрены механизмы регуляции секреции Lp-PLA₂ и ее влияние на дестабилизацию АСБ.

Ключевые слова: Липопротеин ассоциированная фосфолипаза A2, стратификация риска, нестабильная атеросклеротическая бляшка.

Lipoprotein-associated phospholipase A2 – a new position in the risk stratification?

D.N. Nozadze, A.E. Semenova, V.I. Kaminnaya, T.N. Vlasik, I.V. Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow

Abstract

Authors consider possibility of using lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂) for the assessment of atherosclerotic plaque's status and for its risk stratification application. Mechanisms of Lp-PLA₂ secretion regulation and Lp-PLA₂ impact on the atherosclerotic plaque destabilization are described.

Key words: Lipoprotein-associated phospholipase A2, risk stratification, unstable atherosclerotic plaque.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию среди причин смертности [1]. Поскольку определение традиционных факторов риска недостаточно для предсказания возникновения сердечно-сосудистых осложнений [2], большой интерес вызывает изучение новых воспалительных протеинов, занимающих важное место в патогенезе возникновения нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ) [3]. Один из таких белков – липопротеин ассоциированная фосфолипаза – Lp-PLA₂, которая может являться потенциальным маркером нестабильности АСБ [4]. Этот фермент относится к семейству фосфолипазы A2 и продуцируется моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами [5]. В плазме 80% Lp-PLA₂ связано с липопротеинами низкой плотности (ЛНП), оставшиеся 20% связаны с липопротеинами высокой плотности (ЛВП) и липопротеинами очень низкой плотности [6]. Lp-PLA₂ играет важную роль в гидролизе окисленных ЛНП, что ведёт к образованию лизофосфотидилхолина, который является медиатором воспаления и проатерогенным фактором [3]. Лизофосфотидилхолин – сильный хемоаттрактант для макрофагов и Т-лимфоцитов, он индуцирует миграцию гладкомышечных клеток, нарушает функцию эндотелия и стимулирует экспрессию молекул адгезии и цитокинов [7, 8]. Однако следует отметить, что имеется ряд исследований, в которых описывается противовоспалительная роль Lp-PLA₂ [9, 10, 11]. В данных работах говорится, что Lp-PLA₂ обладает способностью гидролизировать факторы, активирующие

тромбоциты [37]. Также есть мнение, что Lp-PLA₂ может обладать антиатерогенным эффектом в тех случаях, когда повышен одновременно ее уровень и уровень ЛВП, данная работа являлась экспериментальной [12].

Следует отличать Lp-PLA₂ от секреторной фосфолипазы (sPLA₂). sPLA₂ – это другой фермент из семейства фосфолипаз. Он также рассматривался как предиктор ИБС. sPLA₂ является белком острой фазы, активность которого регулируется воспалительными маркерами. В отличие от Lp-PLA₂ его уровень коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ). Определение sPLA₂ не нашло широкого распространения в клинической практике, объяснением служит его низкая специфичность, хотя исследования продолжают [13, 37].

Связь Lp-PLA₂ и атеросклероза изучалась в экспериментальных работах. Так Hakkinen T. с соавторами продемонстрировали, что у кроликов с атеросклеротическим поражением увеличена концентрация Lp-PLA₂ в плазме [14]. Исследования на мышах показали, что увеличение концентрации Lp-PLA₂ и apoB100 в плазме крови ведет к усилению процессов атерогенеза [15]. В этой же работе показано, что уровень Lp-PLA₂ возрастает после моделирования воспалительного процесса у мышей [16].

Имеется ряд крупных эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь возникновения сердечно-сосудистых осложнений с уровнем Lp-PLA₂. Результаты этих исследований не всегда однозначны.

В зарубежных источниках встречается много публикаций, касающихся оценки концентрации Lp-PLA₂ у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проведена оценка связи уровня Lp-PLA₂ со смертностью у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), роли в стратификации риска. При обследовании 646 пациентов с СН, 51% которых составляли женщины (средний возраст 76 лет), показана прямая связь уровня Lp-PLA₂ с мужским полом и уровнем холестерина (ХС) ЛНП, и обратная – с применением статинов и сахарным диабетом. За весь период наблюдения (21 месяц) умерло 213 пациентов. Повышенный уровень Lp-PLA₂ ассоциировался с высоким риском смертности. Эта связь менялась в зависимости от возраста, особенно четко она прослеживалась у пациентов моложе 80 лет [17].

При анализе связи Lp-PLA₂ с коронарным и аортальным атеросклерозом у 2171 пациента в большом популяционном исследовании (Dallas Heart Study) выявлено, что уровень (но не активность) Lp-PLA₂ выше у пациентов обоих полов, если у них диагностирован коронарный кальциноз. Уровень и активность Lp-PLA₂ были выше, а толщина аортальной стенки больше у женщин с атеросклеротическим поражением аорты. После корректирования традиционных факторов риска и нормализации уровня СРБ, уровень и активность Lp-PLA₂ не были ассоциированы с атеросклеротическим поражением брюшной аорты или увеличением толщины аортальной стенки у пациентов обоих полов. В то же время, уровень Lp-PLA₂ у мужчин умеренно ассоциировался с коронарным кальцинозом. Данные исследования позволяют предполагать, что Lp-PLA₂ влияет на клиническую картину не столько стимулируя атерогенез, сколько вызывая нестабильность АСБ [18].

557 мужчин и 500 женщин, средний возраст которых составлял 72 года, наблюдались на протяжении 26 лет в The Rancho Bernardo Study. У 228 из них отмечались сердечно-сосудистые события, из которых 38% были фатальными. Повышенный уровень Lp-PLA₂ значительно увеличивал точность стратификации риска по сравнению с традиционными факторами риска. Авторы акцентировали внимание на этом результате, так как уровень ХС ЛНП не прогнозирует развитие ИБС или инсульта у пожилых пациентов [19].

Raichlin E. с соавторами полагают, что зная концентрацию Lp-PLA₂, можно судить об объеме АСБ. У пациентов, перенесших трансплантацию сердца, через 5 лет уровень Lp-PLA₂ в крови составлял 219 ± 65 нг/мл и положительно коррелировал со средним объемом АСБ и отрицательно – с просветом сосуда [20]. В работе Robins S.J. с соавторами впервые оценивалась прогностическая значимость Lp-PLA₂ при отсутствии повышенного уровня ХС ЛНП (менее 3,0 ммоль/л) в популяции больных с низким ХС ЛВП (менее 0,8 ммоль/л). Уровень Lp-PLA₂ был измерен исходно и на фоне 6-ти ме-

сячного лечения гемфиброзилом у 1451 пациента. В тех случаях, когда уровень Lp-PLA₂ находился в верхнем quartile, также отмечался наиболее высокий уровень ХС ЛНП и наиболее низкий уровень ХС ЛВП ($p < 0,0001$), что сопровождалось увеличением частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смерти от ИБС ($p=0,03$). Модель пропорциональных рисков Кокса показала, что увеличение концентрации Lp-PLA₂ на 1 стандартное отклонение ведёт к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (отношение рисков HR 1,17, 95% доверительный интервал CI 1,04-1,32). Несмотря на умеренное снижение уровня Lp-PLA₂ на фоне лечения гемфиброзилом, при более высоком исходном уровне данного показателя отмечалось достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [21].

Проведено исследование связи Lp-PLA₂ и ишемического инсульта у пожилых женщин. Был оценен риск развития инсульта при повышенном уровне Lp-PLA₂ и при назначении гормональных препаратов. Среди тех, кто исходно не получал гормональную терапию при повышенном уровне СРБ и Lp-PLA₂, отмечалось увеличение числа инсультов более чем в 2 раза по сравнению с теми пациентками, у кого уровень обоих этих биомаркеров не был повышен. Пациентки, получающие гормональную заместительную терапию, имели более низкий уровень Lp-PLA₂. Эти результаты не противоречат результатам проведенных ранее исследований, которые показали снижение Lp-PLA₂ при терапии эстрогенами [22].

Повышение уровня Lp-PLA₂ может с высокой вероятностью прогнозировать развитие комбинированных сердечно-сосудистых событий, особенно на фоне метаболического синдрома. В исследовании A Population-Based Cohort Study был изучен риск развития независимых друг от друга случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ИБС за 10-летний период наблюдения. В исследование включили 347 пациентов. За время наблюдения у 195 была диагностирована ИБС и у 152 – ОНМК. В нижнем терциле концентрации Lp-PLA₂ относительный риск развития ИБС и ишемического инсульта составил 0,95 (0,65-1,40) и 1,92 (1,20-3,10) соответственно. Полученные данные позволили сделать вывод, что повышение уровня и активности Lp-PLA₂, независимо от установленных факторов риска, тесно связано с развитием ишемических инсультов. При нормализации уровня липидов в крови не отмечалось связи между повышением уровня Lp-PLA₂ и случаями развития ИБС. Это может быть обусловлено тем, что у пациентов, наблюдавшихся в данном исследовании, уровень ХС ЛНП был относительно высоким (средний уровень ХС ЛНП составлял 4,5 ммоль/л). Прогнозировать развитие ОНМК при повышении ХС ЛНП с той же высокой долей вероятности, как в случае развития ИБС, нельзя, так как уровень ХС ЛНП является предиктором развития ИБС, но не



инсульта. При этом повышенный уровень ХС ЛНП не может снизить прогностическую ценность увеличения уровня Lp-PLA₂ при оценке риска развития ОНМК [23].

По результатам 10-летнего проспективного исследования был проведен анализ риска развития сердечно-сосудистых событий, – сердечная смерть, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), – у пациентов 40-79 лет. Высокий риск развития сердечной смерти, ИМ, инсульта, ТЭЛА отмечен при уровне Lp-PLA₂ в верхнем терциле (95% при доверительном интервале 1,1-1,4), $p=0,008$. Таким образом, если уровень Lp-PLA₂ находился в верхнем терциле, то он выступал в качестве дополнительного фактора риска [24].

В исследовании A Multi-Marker Approach: The North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II) наблюдали 429 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В течение 7 часов от появления симптомов у этих пациентов определяли в крови уровень ряда биомаркеров: тропонина, NTproBNP и Lp-PLA₂. Затем в течение последующих 42-х дней изучали связь уровней этих биомаркеров с развитием больших неблагоприятных коронарных событий. Все три биомаркера были важными и независимыми предикторами коронарных событий. Изменение уровня высокочувствительного СРБ не имело прогностической ценности. У 56 пациентов с отрицательным тестом на определение тропонина, умеренно повышенным показателем NTproBNP и уровнем Lp-PLA₂ > 210 нг/мл были зарегистрированы большие неблагоприятные события, а относительный риск их развития составил 2,6 (1,1-6,6).

В исследовании The Malmo Diet and Cancer Study наблюдали 4480 пациентов без сахарного диабета. За 10-летний период наблюдения был зафиксирован 261 случай развития сердечно-сосудистых заболеваний. Высокий уровень Lp-PLA₂ и наличие метаболического синдрома были дополнительными прогностическими факторами развития сердечно-сосудистых событий у этих пациентов. Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют рекомендовать определение уровня Lp-PLA₂ для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с метаболическим синдромом, относящихся к группе умеренного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [25].

В 2007 году опубликован метаанализ результатов исследований по Lp-PLA₂ [26]. Было проанализировано 119 статей и абстрактов. Во всех статьях учитывалось наличие традиционных факторов риска – пол, возраст, курение, систолическое АД, диабет, индекс массы тела, уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП, уровень СРБ. Данный метаанализ продемонстрировал четкую связь между уровнем Lp-PLA₂ и риском развития ИБС. Оценка соотношения шансов позволила объяснить несоответствия в результатах исследований. Противоречивые данные (отсутствие связи уровня Lp-PLA₂ и риска развития

осложнений), полученные в работе Blake G.J. с соавторами, можно объяснить малым количеством пациентов и преобладанием в выборке женщин среднего возраста, принимающих гормональные препараты [27]. Ballantyne С.М. с соавторами оценили большую популяцию пациентов, но выраженная корреляция уровня Lp-PLA₂ с риском развития ИБС была найдена только в подгруппе с низким уровнем ХС ЛНП (менее 3,4 ммоль/л) [28].

Исследования, в которых оценивалась роль Lp-PLA₂ как фактора, влияющего на стратификацию риска, приведены в таблице 1.

Результаты проведенного метаанализа показали, что Lp-PLA₂ может быть использована для стратификации кардиоваскулярного риска.

Традиционные факторы риска позволяют прогнозировать течение заболевания у многих, но не у всех больных. У 10-20% больных с ИБС факторы риска отсутствуют, в 35% случаев у умерших больных с ИБС уровень ХС ЛНП при ретроспективной оценке оказался менее 5,2 ммоль/л [41, 42]. Методы стратификации риска, которые используются в настоящее время (Фрамингемская шкала, SCORE) не позволяют точно определить, у какого пациента и когда разовьется какое-либо осложнение. Воспаление играет большую роль в развитии таких исходов ИБС, как ОКС, ИМ, внезапная смерть, нестабильная стенокардия, инсульт. Как известно, новый фактор риска должен удовлетворять следующим требованиям [43]:

1. Простота и достоверность измерения. Наличие референсных значений нормы.
2. Параметр должен быть независимым фактором риска больших осложнений ИБС.
3. Параметр должен обладать способностью увеличивать степень риска при внесении в систему стратификации.
4. Изменение тактики лечения у пациентов с измененной величиной риска должно сопровождаться снижением осложнений.
5. Если 2 или более фактора риска имеют равную прогностическую значимость, выбор в пользу какого-либо из них должен проводиться с учетом простоты воспроизведения, доступности, стоимости и безопасности.

Lp-PLA₂ отвечает всем этим критериям, поэтому ее можно рассматривать в качестве фактора сердечно-сосудистого риска.

Медикаментозное снижение уровня Lp-PLA₂.

В связи с установленной связью между повышенным уровнем Lp-PLA₂ и ростом риска сердечно-сосудистых осложнений в настоящее время активно изучается эффективность снижения данного маркера. Информация о том, что гиполипидемические препараты, в частности статины, снижают уровень Lp-PLA₂ (определенный как по массе, так и по активности), говорит о том, что Lp-PLA₂ можно рассматривать как мишень для действия терапии с целью подавления процессов воспаления и достижения стабилизации АСБ [44].

Таблица 1. Исследования, в которых оценивалась роль Lp-PLA2 как фактора, влияющего на стратификацию риска. (Адаптировано из C.A. Garza, V.M. Montori, J.P. McConnell. Association Between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. Mayo Clin Proc. February 2007;82(2):159-165).

Исследование	ССЗ	Lp-PLA, опред.	N	Лет	Длит, лет	ФР
Blake et al, 19, 2001, (WHS) [27]	Нефат. ИМ, Инсульт	Масса	246	>45	3	Возраст, курение, ЛНП, ЛВП, ИМТ, АГ, СД, ПИКС
Packard et al, 20, 2000, (WOSCOPS) [29]	Нефат. ИМ, реваскул, СС смерть	Масса	1740	45-70	5	Возраст, курение, фибриноген, лейкоц., СРБ, сАД, ТГ, ЛНП, ЛВП
Ballantyne et al, 21, 2004 (ARIC) [28]	Нефат. ИМ, реваскул, СС смерть	Масса	1348	45-64	6	Возраст, пол, расе, курение, сАД, ЛНП, ЛВП, СД, СРБ
Koenig et al, 22, 2004 (MONICA) [30]	Фат. или нефат. ИМ, внезапная смерть	Масса	934	45-64	14	Возраст, сАД, ХС/ЛВП, ИМТ, курение, СД, алкоголь
Blaiikenberg et al, 23, 2003 (AtheroGene) [31]	Стеноз КА >30%	Актив.	973	>40	-	Возраст, пол, ИМТ, курение, АГ, ЛНП, ЛВП, ТГ
Brilakis et al, 24, 2004 [32]	НС, ИМ, СС смерть, инсульт	Масса	504	26-76	4	Возраст, пол, курение, АГ, ХС, ЛВП, ТГ, СРБ
Home et al, 25, 2005 (IHCS) [33]	КАГ	Масса	1493	NR	-	-
Oei et al, 26, 2005 (Rotterdam Study) [34]	Фат. или нефат. ИМ, СС смерть	Актив.	2128	> 55	7.2	Возраст, пол, ИМТ, АГ, СД, курение, ЛНП, СРБ, фибриноген, лейкоц., дигоксин
Winkler et al, 27 2005 (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) [35]	Стеноз КА >20%	Актив.	3148	43-76	-	Возраст, пол, ИМТ, сАД, СД, курение, СРБ, лейкоц, алкоголь
Khusevinova et al, 28, 2005 [36]	Стеноз КА >50%	Масса	791	40-68	-	Возраст, пол, ИМТ, Курение, алкоголь, АГ, СД
Persson et al, 29 2005 (Malmo Diet and Cancer Study) [37]	Фат. или нефат. ИМ, СС смерть, инсульт	Актив.	5186	NR	9.4	Возраст, пол, АГ, СД, ИМТ, курение, липиды, СРБ
Koenig et al, 30, 2006 (KAROLA study) [38]	Фат. или Нефат. ИМ, инсульт	Масса and Актив.	1051	30-70	4	Возраст, пол, курение, ИМ, СД, ЛВП, ЛНП, ИАПФ, NT-pro BNP
Gerber et al, 31 2006 [39]	Смерть	Масса	241	NR	1	Возраст, пол, АГ, ИМТ, СД, курение, ЛНП, ФВ, СРБ, реперф., реваск.
Corserti et al, 32 2006 (THROMBO) [40]	СС смерть, ИМ, НС	Актив.	766	>21	2.2	ИМ, ФВ, апоВ, ХС, ИМТ.

АГ – артериальная гипертензия, Актив. – определение уровня Lp-PLA2 по активности, ИМТ – индекс массы тела, КА – коронарная артерия, Масса – определение уровня Lp-PLA2 по массе, Нефат. ИМ – нефатальный инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, сАД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СРБ – С-реактивный белок, СС – сердечно-сосудистый, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, Фат. ИМ – фатальный инфаркт миокарда, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФР – факторы риска, ХС – холестерин.



В двойном слепом, рандомизированном исследовании Wang Z.N. и соавторов показано значительное снижение экспрессии гена Lp-PLA₂ у 40 больных ИБС через 12 недель приема аторвастатина в дозах 20 и 80 мг/сут [45]. В проспективном рандомизированном исследовании RADAR (Rosuvastatin and Atorvastatin in different Dosages And Reverse cholesterol transport) изучалось действие розувастатина и аторвастатина в субпопуляции из 80 больных с установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Это были пациенты в возрасте от 40 до 80 лет с низким уровнем ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л), которые после 6 недель соблюдения гипохолестеремической диеты были рандомизированы для приема аторвастатина 20 мг/сут (n=41) либо розувастатина 10 мг/сут (n=39). Дозы препаратов титровались с 6-ти недельным интервалом в течение 12 недель до 80 мг/сут аторвастатина и 40 мг/сут розувастатина. За время периода наблюдения, составлявшего 18 месяцев, показано значительное снижение уровня Lp-PLA₂ (массы и активности) на фоне приема обоих статинов, $p < 0,001$. Более выраженное снижение активности Lp-PLA₂ наблюдалось при приеме розувастатина ($p = 0.04$) [46].

Терапия статинами достоверно снижает уровень Lp-PLA₂ как в плазме крови, так и в АСБ, сдерживая локальный воспалительный ответ и повышая стабильность АСБ путем подавления воспаления и снижения апоптоза макрофагов [47]. В экспериментальной работе Qiao Z. с соавторами изучалось влияние симвастатина на экспрессию Lp-PLA₂ в АСБ и активность Lp-PLA₂ в плазме и тканях аорты с атеросклеротическим поражением. Показано подавление Lp-PLA₂ симвастатином во всех случаях [48].

Пока еще нет данных о пользе снижения Lp-PLA₂ для прогноза больных. Недавно начаты два крупных исследования по оценке заболеваемости и смертности с применением дарапладиба, антагониста Lp-PLA₂, оценкой его эффективности и безопасности, – STABILITY и SOLID-TIMI 52 [44].

STABILITY – The Stabilisation of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadib Therapy – это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое с параллельными группами исследование, которое проводится в нескольких центрах. В нём изучается влияние препарата Дарапладиб на уровень Lp-PLA₂ у больных с ИБС (мужчины и жен-

щины старше 18 лет), получающих стандартную антиангинальную терапию. Дарапладиб снижает активность Lp-PLA₂, причем авторы рассчитывают доказать дозозависимый эффект: чем выше доза, тем сильнее ингибирование. Дарапладиб оказывает влияние как на активность Lp-PLA₂ в плазме, так и в АСБ. Ожидается, что подобная терапия позволит стабилизировать АСБ. Исследование STABILITY включает 15500 пациентов, которые рандомизированы на 2 группы. Половина участников получает 160 мг дарапладиба в сутки, половина – плацебо. Длительность наблюдения должна составить 3 года, исследование начато в 2008 году, публикация результатов запланирована на 2012 год.

Первичными точками является любое сердечно-сосудистое событие: смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт. Вторичными конечными точками являются комбинированные исходы: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт ИМ или экстренная реваскуляризация, госпитализация в связи с возникновением нестабильной стенокардии [49].

Исследование SOLID-TIMI 52 (The Stabilisation of pLaque Using darapladib -Thrombolysis In Myocardial Infarction 52) включает 11500 пациентов из 40 стран. Это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, включающее мужчин и женщин с ОКС. Цель исследования – оценить клиническую эффективность дарапладиба по сравнению с плацебо. Пациенты, как основной группы, так и группы сравнения, также получают аспирин, статины и гипотензивные препараты. Лечение дарапладибом в дозе 160 мг/сут начинают на 30-е сутки ОКС. Исследование SOLID-TIMI 52 является исследованием III фазы. Его планируется прекратить, когда будут зарегистрированы 1500 случаев возникновения больших коронарных событий, к которым относятся смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или инсульт [50].

Таким образом, уровень Lp-PLA₂ может оказаться важным фактором для стратификации риска. Ведутся исследования по лекарственному воздействию на уровень Lp-PLA₂. Однако для того, чтобы рассматривать Lp-PLA₂ в качестве мишени для медикаментозной терапии, необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005. Dallas, Tex: American Heart Association; 2005.
2. Peyser PA, Bielak LF, Chu JS, et al. Heritability of coronary artery calcium quantity measured by electron beam computed tomography in asymptomatic adults. *Circulation*. 2002; 106:304-8.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [published correction appears in *N Engl J Med*. 1997; 337:356]. *N Engl J Med*. 1997; 336:973-9.
4. Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol*. 2001; 1:121-5.
5. Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, et al. Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 261:511-4.

6. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000; 150:413-9.
7. Dada N, Kim N.W., Wolfert RL. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2002; 2:17-22.
8. Quinn M.T., Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85:2805-9.
9. Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T, et al. Identification of the G994→T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in Japanese men. *Metabolism*. 1998;47:177-81.
10. Yamada Y, Yoshida H, Ichihara S, et al. Correlations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAFAH) activity and PAF-AH genotype, age, and atherosclerosis in a Japanese population. *Atherosclerosis*. 2000; 150:209-16.
11. Yamamoto I, Fujitsu J, Nobnen S, et al. Association of plasma PAF acetylhydrolase gene polymorphism with IMT of carotid arteries in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 59:219-24.
12. Tsaoussis V, Vakirtzi-Lemonias C. The mouse plasma PAF acetylhydrolase, II: it consists of two enzymes both associated with the HDL. *J Lipid Mediat Cell Signal*. 1994; 9:317-31.
13. Boekholdt SM, Keller T.T., Wareham NJ, et al. Serum levels of type II secretory phospholipase A2 and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(4): 839-46.
14. Hakkinen T, Luoma JS, Hiltunen M.O. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:2909-17.
15. Singh U, Zhong S, Xiong M. et al. Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106:421-32.
16. Memon RA, Fuller J, Moser AH. et al. In vivo regulation of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase during the acute phase response. *Am J Physiol*. 1999; 277(1 pt 2):R94-R103.
17. Gerber Y, Dunlay SM, Jaffe AS et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community. *Atherosclerosis*. 2009 Apr; 203(2):593-8. Epub 2008 Aug 7.
18. Brilakis ES, Khera A, Saeed B. et al. Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass and Activity with Coronary and Aortic Atherosclerosis: Findings from the Dallas Heart Study. *Clin Chem*. 2008; 54(12):1975-81.
19. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Independently Predicts Incident Coronary Heart Disease (CHD) in an Apparently Healthy Older Population: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:913-9.
20. Raichlin E, McConnell J.P., Bae J.H. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Predicts Progression of Cardiac Allograft Vasculopathy and increased Risk of Cardiovascular Events in Heart Transplant Patients. *Transplantation* 2008; 85(7):963-8.
21. Robins SJ, Collins D, Nelson JJ. et al. Cardiovascular Events With Increased Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Low High-Density Lipoprotein-Cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(6):1172-8.
22. Wasserteil-Smoller S, Kooperberg C, McGinn AP. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Hormone Use, and the Risk of Ischemic Stroke in Postmenopausal Women. *Hypertension*. 2008; 51(4):1115-22.
23. Persson M, Berghlund G, Nelson JJ. et al. Lp-PLA2 Activity and Mass are Associated with Increased Incidence of Ischemic Stroke. A Population-Based Cohort Study from Malmo, Sweden. *Atherosclerosis*. 2008; 200(1):191-8.
24. Kiechl S, Willeit J, Mayr M. et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), Lipoprotein-Associated Phospholipase A3 Activity, and 10-year Cardiovascular Outcomes: Prospective Results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(8):1788-95.
25. Mockel M, Muller R. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 for Early Risk Stratification in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome: A Multi-Marker Approach: The North Wuertemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II). *Clin Res Cardiol*. 2007; 96(9):604-12.
26. Garza CA, Montori VM, McConnell J.P. Association Between Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc*. February 2007; 82(2):159-65.
27. Blake GJ, Dada N, Fox JC, et al. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1302-6.
28. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, 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 Feb 24;109(7):837-42. Epub 2004 Feb 2
29. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al, West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1148-1155.
30. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation*. 2004 Oct 5;110:1903-1908.
31. Blankenberg S, Stengel D, Rupprecht HJ, et al. Plasma PAF-acetylhydrolase in patients with coronary artery disease: results of a cross-sectional analysis. *J Lipid Res*. 2003 Jul;44:1381-1386.
32. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26:137-144.



33. Horne BD, Anderson JL, Wolfert RL, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(suppl A):224A.
34. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2005;111:570-575.
35. Winkler K, Winkelmann BR, Schbarnagl H, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study [published correction appears in *Circulation*. 2005;111:e444]. *Circulation*. 2005 Mar 1;111:980-987.
36. Kbusseyanova N, Imhof A, Rothenbacher D, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary artery disease: focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis. *Atherosclerosis*. 2005 Sep;182:181-188.
37. Persson M, Nilsson J-A, Hedblad B, Nelson JJ, Berglund G. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts cardiovascular events. Presented at: Scientific Sessions 2005 of the American Heart Association; Dallas, Tex; November 13-16, 2005.
38. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Jul;26:1586-1593. Epub 2006 Apr 20.
39. Gerber Y, McConnell JP, Jaffe AS, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and prognosis after myocardial infarction in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Nov;26:2517-2522.
40. Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, Zareba W, Sparks CE. High lipoprotein-associated phospholipase A2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients. *Clin Chem*. 2006 Jul;52:1331-1338.
41. Khot UN, Khot MB, Bajzer C.T. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290(7):898-904.
42. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124 Suppl:S1-9.
43. M. Helfand et al. *Annals of Internal Medicine* 2009.
44. Braun L.T., Davidson M.H. Lp-PLA2: A new target for statin therapy. *Curr Atheroscler Rep*. 2010 Jan; 12(1):29-33.
45. Wang ZH., Liu XL., Zhong M. et al. Pleiotropic effects of atorvastatin on monocytes in atherosclerotic patients. *J Clin Pharmacol*. 2010 Mar; 50(3):311-9. Epub 2009 Oct 6.
46. Karalis IK, Bergbeam S.C., Wolterbeek R. et al. Effect of increasing doses of Rosuvastatin and Atorvastatin on apolipoproteins, enzymes and lipid transfer proteins involved in lipoprotein metabolism and inflammatory parameters. *J Curr Med Res Opin*. 2010 Oct;26(10):2301-13.
47. Racherla S., Arora R. Utility of Lp-PLA2 in Lipid-Lowering Therapy. *Am J Ther*. 2010 Jul 10.
48. Qiao Z., Ren J., Chen H. Simvastatin reduces expression and activity of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in the aorta of hypercholesterolaemic atherosclerotic rabbits. *J Int Med Res*. 2009 Jul-Aug; 37(4):1029-37.
49. 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 darapladib Therapy) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2010 Oct; 160(4):655-61.
50. The Stabilization Of plaques using Darapladib-Thrombolysis In Myocardial Infarction 52 Trial (SOLID-TIMI 52). URL.