

# Lipoprotein(a) – kardiovaskulární rizikový faktor: význam a možnosti terapie

Vladimír Blaha

*III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

## Souhrn

Zvýšené koncentrace lipoproteinu(a) – Lp(a) má přibližně 20 % populace. V současné době máme již dostatek důkazů pro fakt, že Lp(a) představuje nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor. Jak Evropská kardiologická společnost, tak Evropská společnost pro aterosklerózu doporučují měření Lp(a) u pacientů se středně a vysoce zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, a používají Lp(a) také ve stratifikaci kardiovaskulárního rizika. Platí to také pro pacienty s rekurentními klinickými příhodami, kteří jsou již léčeni statiny, a pro pacienty s reziduálním rizikem, vyžadující intenzivnější terapii. Strategie ke snížení koncentrace Lp(a) nebyly v minulosti dostatečně účinné a chyběly také důkazy o prospěšnosti takové léčby. Proto byl Lp(a) často považován za neovlivnitelný kardiovaskulární rizikový faktor. V současné době máme k dispozici nová a konzistentní data s inhibitory PCSK9, která prokazují možnost účinného snížení Lp(a) o přibližně 30 %. V budoucnu budeme očekávat také data z klinických studií s apo(a) antisense terapií, která selektivně a vysoce účinně snižuje koncentrace Lp(a), ale zejména nás bude zajímat, zda má snížení Lp(a), nezávisle na redukci LDL-cholesterolu příznivý dopad na výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních příhod a mortalitu.

**Klíčová slova:** alirokumab – ateroskleróza – evolokumab – hypercholesterolemie – kardiovaskulární onemocnění – lipoprotein(a) – lipoproteinová aferéza

## Lipoprotein(a) – the cardiovascular risk factor: significance and therapeutic possibilities

### Summary

About 20 % of the population has raised Lp(a) concentrations and evidence suggests that high levels of Lp(a) are an independent cardiovascular risk factor. Both the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society recommend measuring Lp(a) values in intermediate to high-risk patients for risk stratification, as well as in patients already under statin treatment and with recurrent clinical events as a residual risk factor that calls for lipid-lowering therapy intensification. Strategies used to lower Lp(a) concentrations have either been partially disappointing in the past or lack cardiovascular outcome data. Therefore, Lp(a) has often been considered as a nonmodifiable cardiovascular risk factor. New and consistent data retrieved from the PCSK9 inhibitor trials now suggest that Lp(a) can be decreased effectively by roughly 30 %, while emerging data from apo(a) antisense therapy trials suggest that selective and potent Lp(a) reduction is a feasible treatment approach in the future. The impact of such decreases on the occurrence of cardiovascular outcomes, independent from LDL-C, could, if established, herald Lp(a) in the treatment of atherosclerosis.

**Key words:** alirocumab – atherosclerosis – cardiovascular disease – evolocumab – hypercholesterolaemia – lipoprotein(a) – lipoprotein apheresis

### Úvod

Přes veškerý pokrok v diagnostice a léčbě kardiovaskulárních onemocnění (KVO) se u řady pacientů v České republice i ve světě manifestuje infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo ischemická choroba periferních tepen, nebo si situace vyžádá revaskularizaci. Řadu mo-

difikovatelných rizikových faktorů KVO již známe – ať už se jedná o hypertenzi, dyslipidemii, diabetes mellitus, obezitu či kouření, a dovedeme je diagnostikovat a léčit. Díky tomu došlo k významnému snížení mortality na KVO. Nadále je však 40 % veškerých úmrtí způsobeno KVO [1]. Víme také, že existuje řada dalších modifikova-

telných rizikových faktorů KVO. Lipidové rizikové faktory spadají do 4 kategorií: zvýšení LDL-cholesterolu (Low Density Lipoprotein cholesterol – LDL-C), snížený HDL-cholesterol (High Density Lipoprotein cholesterol – HDL-C), zvýšení triglyceridů a také zvýšení lipoproteinu(a) – Lp(a).

Lipoprotein(a) byl poprvé popsán v roce 1963 [2], nicméně trvalo dalších prakticky 50 let až do roku 2010, než bylo prokázáno, že zvýšené koncentrace Lp(a) představují nezávislý a kauzální rizikový faktor aterosklerotických KVO [3,4]. Dnes víme, že riziko infarktu myokardu koreluje s hladinou Lp(a). Tento fakt byl prokázán v Copenhagen City Heart Study, zejména v přítomnosti dalších konkomitantních rizikových faktorů, jako je mužské pohlaví, anamnéza kouření nebo hypertenze [5]. Kauzální vztah byl také prokázán v případě okluzivní periferní choroby tepen [6]. Koncentrace Lp(a) je také spojena s rizikem cerebrovaskulární ischemie, i když tento vztah není tak zřejmý jako v případě postižení koronárních tepen [7]. Do nedávné doby byl zájem odborné lékařské veřejnosti zaměřen zejména na LDL-C, protože jsme zvýšené koncentrace Lp(a) nedokázali efektivně ovlivnit hypolipidemickou léčbou. Díky potenciálu nových léčebných možností podstatně snížit koncentrace Lp(a) se tato situace nyní významně mění.

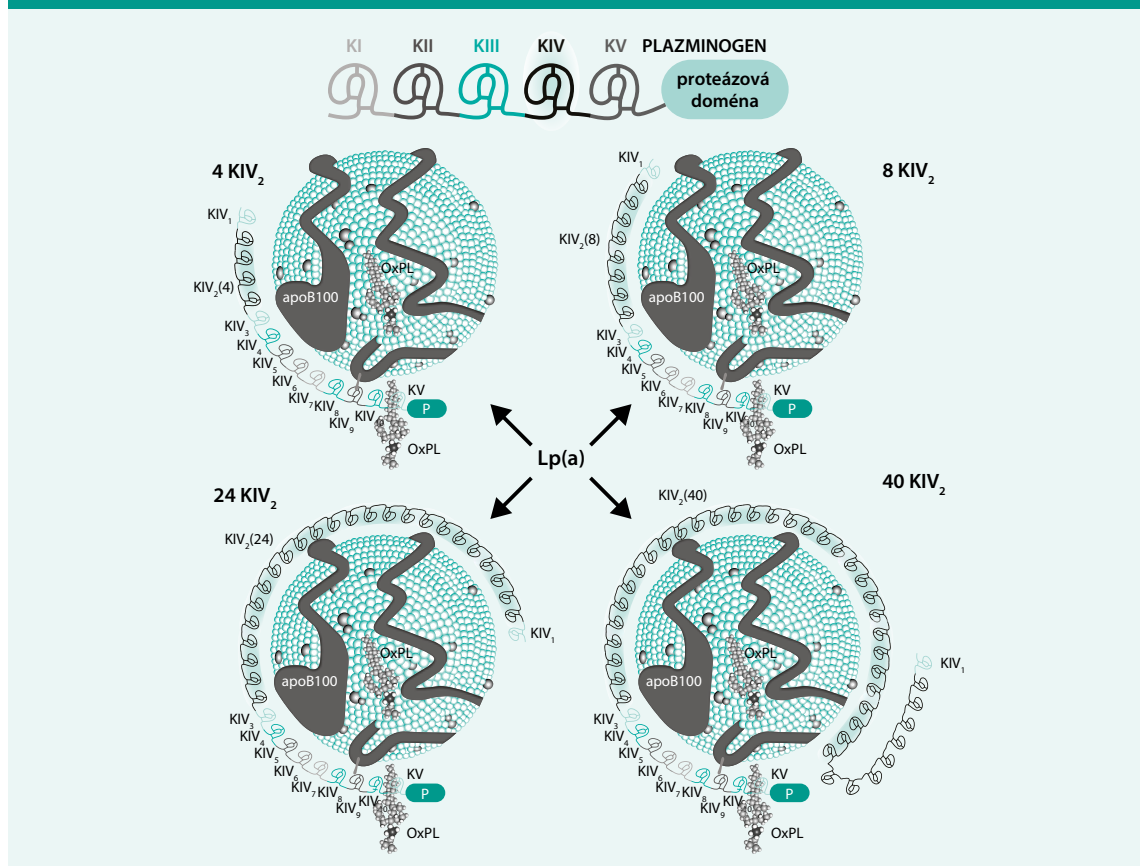
## Struktura a funkce Lp(a)

Částice Lp(a) se skládají ze 2 hlavních a rozdílných komponent:

- struktura podobná LDL částicím (LDL-like) obsahující apoB100
- specifický glykoprotein apo(a) podobný plazminogenu (obr. 1) [8]

Plazmatické koncentrace Lp(a) jsou podmíněny geneticky, zejména genem *LPA* (asi 90 %) [3]. Variabilní velikost apo(a) je podmíněna variantami v rámci *LPA* genu. Apolipoprotein apo(a) je glykoprotein o velikosti 300–800 kD. Apo(a) je vázán na minoritní část LDL částic a patří do rodiny proteinů zapojených do procesu fibrinolýzy. Je to protein vysoce polymorfní, nejvíce žádoucí nápadnou podobnost s jiným apolipoproteinem. Jeho základní jednotkou je tzv. kringle (smyčka), struktura velmi častá právě u proteinů známých z procesu fibrinolýzy. Jedná se o proteinovou doménu obsahující asi 80 aminokyselinových zbytků, vzájemně spojených 3 vnitřními disulfidickými můstky, čímž dochází k vytvoření zvláštního tvaru, který dává doméně její přívlastek kringlová – preclíková, tj. podobající se známému dánskému pečivu. Molekulová váha apolipoproteinu apo(a) se může u jeho četných

Obr. 1. Struktura plazminogenu a Lp(a). Upraveno podle [9]



K – smyčka (preclík)/Kringle

polymorfních variant velice lišit a je dána právě počtem kringlů. Extrémní strukturní homologie apo(a) s proenzymem fibrinolytického systému – plazminogenem – spočívá zejména v tom, že má stejnou proteázovou oblast a podobné, ne však shodné domény tvaru složených smyček: kringle 4 a kringle 5. Na rozdíl od plazminogenu nemá však apo(a) vůbec kringle 1–3 a navíc, což je zvlášť významné, se kringle 4 v apo(a) vyskytuje v mnoha tandemových kopiích. Jsou kontrolovány několika alelami (minimálně 34), které charakterizují vysoce polymorfní gen kódující apo(a), lokalizovaný na dlouhém raménku chromosomu 6 (6q26–27). Proteázová doména apoproteinu apo(a) se z 94 % podobá proteázové doméně plazminogenu, na rozdíl od ní je však v proteázové doméně apoproteinu apo(a) zaměněn serin za arginin. U apo(a) je přítomna stejná katalytická triáda, charakteristická pro všechny serinové proteázy, místo potenciální aktivace štěpené tkáňovým aktivátorem plazminogenu je výše uvedenou záměnou aminokyselin modifikováno takovým způsobem, že k jeho aktivaci dojít nemůže [8].

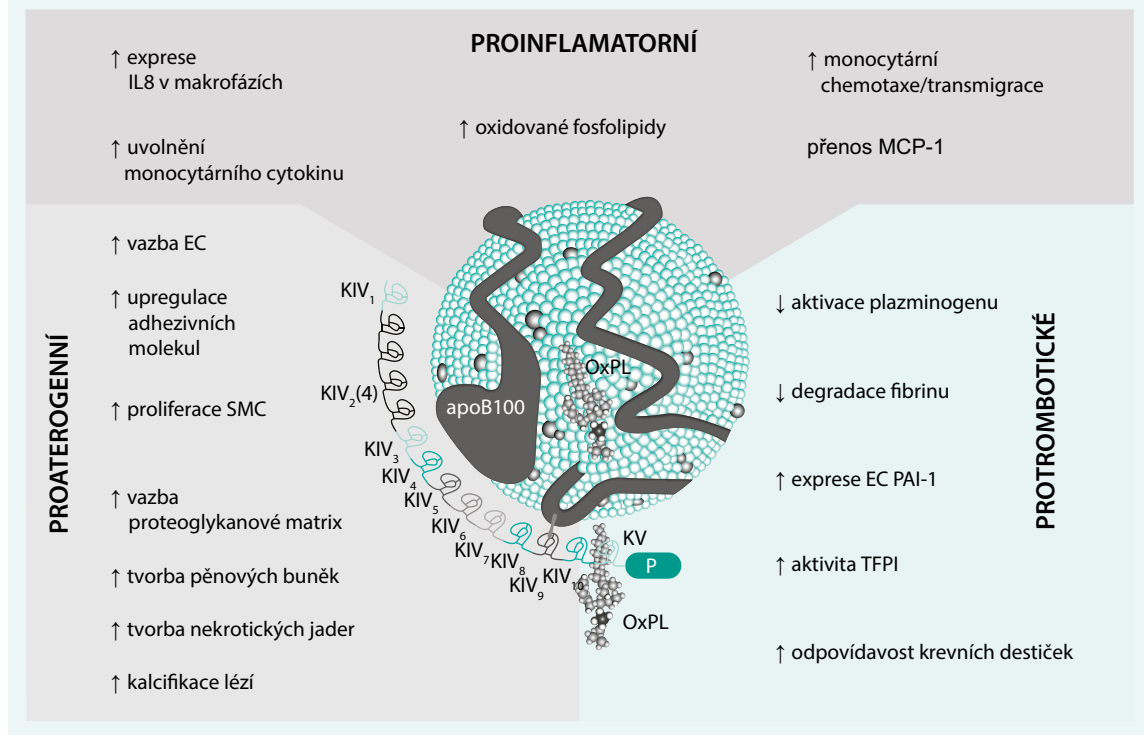
Fyziologická funkce apo(a) nebo Lp(a) není známa. Téměř úplné chybění Lp(a) v plazmě nezpůsobuje žádnou chorobu ani syndrom z jeho deficitu. Hypoteticky se uvažovalo o roli Lp(a) při hojení ran jako dodavatele cholesterolu do míst zranění. Také jeho protrombogenní vliv ve smyslu zpevnění krevní srážliny mohl být na jistém stupni vývoje

živočišných druhů pro jejich vlastní přežití jistou výhodou [8].

### Lp(a) – kardiovaskulární rizikový faktor

Lp(a) může prostupovat endotelem stěny tepen a v ní vazbou na fibrin, fibrinogen, fibronectin a glykosaminoglykany či proteoglykany může přispívat k extracelulární akumulaci esterů cholesterolu v cévní stěně. Lp(a) může poté v cévní stěně podobně jako LDL podléhat oxidační modifikaci a ve své modifikované podobě může být vychytáván prostřednictvím tzv. scavenger receptorů v endotelu přítomných makrofágů. Fagocytózou a degradací uvnitř těchto elementů se makrofágy mění na tzv. pěnové buňky, potenciální prekurzory aterosklerotických plátů [10]. Díky své struktuře je však lipoprotein Lp(a) považován za lipoproteinovou částici nejen s atherogenním, ale i trombogenním potenciálem. Vzhledem k velké podobnosti apo(a) s plazminogenem může totiž Lp(a) zasahovat do procesu fibrinolýzy tím, že se váže na plazminogenové receptory na povrchu fibrinogenu a fibrinu a inhibuje tak vazbu plazminogenu na tyto substráty, čímž brání aktivaci lokální fibrinolýzy. Soutěží též s plazminogenem o vazbu na receptory na povrchu endoteliálních buněk a brání tak tvorbě plazminu. Protože však chybí důkazy z klinických studií, je relevance těchto poznatků kontroverzní. Rozsáhlé genetické studie neprokázaly, že

**Obr. 2. Aterogenní působení Lp(a).** Upraveno podle [9]



EC – endoteliální buňka/Endothelial Cell IL – interleukin K – smyčka (preclík)/Kringle MCP – protein monocytního chemoatraktantu/Monocyte Chemoattractant Protein PAI – inhibitor plazminogenového aktivátoru/Plasminogen Activator Inhibitor SMC – buňky hladké svaloviny/Smooth Muscle Cell TFPI – inhibitor dráhy tkáňového faktoru/Tissue Factor Pathway Inhibitor ↑ – zvýšení

by koncentrace Lp(a) nebo genetické varianty spojené se zvýšením Lp(a) vedly k riziku žilní trombózy nebo žilního tromboembolizmu [11].

Aterogenní působení Lp(a) můžeme ze širšího pohledu označit ve 3 kategoriích jako proaterogenní, proinflatorní a potenciálně antifibrinolytické (obr. 2).

### Lp(a) a kardiovaskulární onemocnění

Zvýšené koncentrace Lp(a) jsou spojené s výskytem infarktu myokardu, cévních mozkových příhod a aterosklerózou periferních tepen. Během poslední dekády máme k dispozici data od jedinců bez předchozího KVO. Epidemiologické studie a metaanalýzy [7], mendeliánské randomizované studie [12] a genomové studie [13] jednotně prokázaly, že zvýšené koncentrace Lp(a) jsou spojeny s vyšším rizikem KVO. V projektu Cardiogram-Plus4CD Consortium bylo hodnoceno 63 746 pacientů s KVO a srovnáváno s kontrolním souborem 130 681 jedinců. Bylo zde popsáno 46 lokusů a 104 nezávislých genetických variant predikujících výskyt KVO a nejsilnější varianty byly spojeny s oblastí metabolismu lipidů a zánětem. Při analýze individuálních variant bylo navíc prokázáno, že nejvýznamnější genetickou spojitost s KVO má lokus LPA, který je numericky významnější variantou pro LDL či PCSK9.

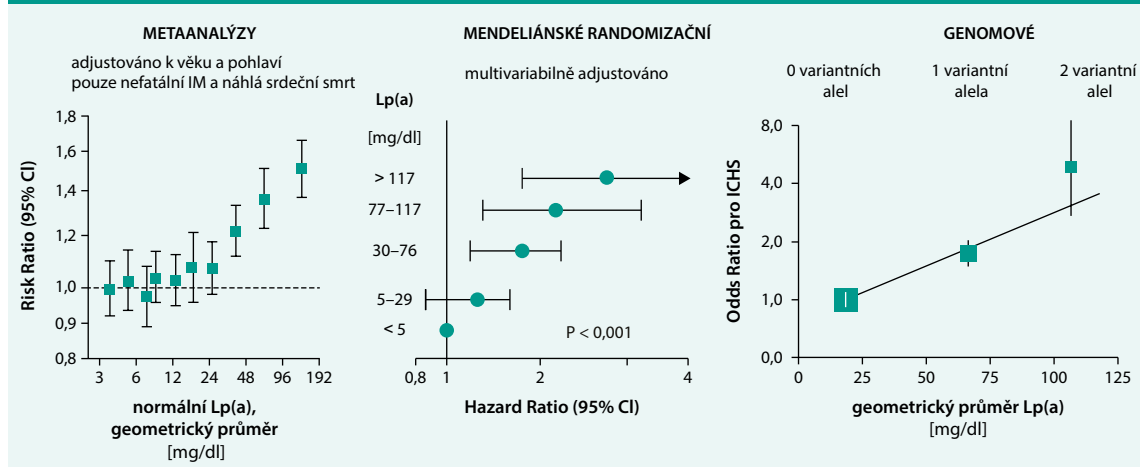
V metaanalýze klinických studií, sledujících výskyt KVO, je riziko spojené s Lp(a) kurvilineární [7]. Naproti tomu genetické studie, které odrážejí celoživotní expozici zvýšené koncentraci Lp(a) a jsou méně zavádějící než mnohočetné heterogenní limitace metaanalýz, prokázaly silnější a lineární riziko, které je 4krát vyšší než u jedinců s nízkou koncentrací Lp(a) [13] (graf 1). A konečně, někteří jedinci mají alely, které neexprimují apo(a); proto mají velice nízké nebo dokonce nulové koncentrace Lp(a) v cirkulaci a mají snížené riziko KVO [14].

Protože je > 90 % cirkulujícího Lp(a) geneticky determinováno, protože jsou hodnoty Lp(a) jen velice málo ovlivněny dietou a prostředím a navíc nedochází k signifikantní fluktuaci plazmatických hodnot během života, lze hodnotu Lp(a) stanovit jednorázově. Při vstupním vyšetření lipidogramu je vhodné koncentraci Lp(a) stanovit. Pokud je hladina normální, není třeba měření opakovat. Doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 2016 doporučují stanovení Lp(a) u vybrané skupiny pacientů ve vysokém riziku KVO, u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou předčasného výskytu KVO a pro reklasifikaci jedinců s hraničním rizikem [16].

Za hodnotu, při které se zvyšuje riziko infarktu myokardu, považujeme Lp(a) > 30 mg/dl. Toto riziko je dle rozsáhlé metaanalýzy (126 634 účastníků a 1,3 milionu pacientů-roků sledování) kurvilineární, ale akceleruje při hodnotách > 24 mg/dl [7], jak potvrdily také genetické asociační studie a mendeliánské randomizované studie [13,17]. Všeobecně platí, že čím vyšší koncentrace Lp(a), tím vyšší celkové riziko KVO. Evropská společnost pro aterosklerózu (European Atherosclerosis Society – EAS) považuje za optimální koncentraci Lp(a) < 50 mg/dl (tj. přibližně < 100–125 nmol/l). Podle jiných zdrojů jsou rizikové také pacienti s hodnotami mezi 25 a 50 mg/dl [18]. Naopak německá a britská doporučení používají hodnotu Lp(a) > 60 mg/dl jako hranici, při které je hrazena léčba Lp(a) aferézou pro pacienty, kteří mají zároveň rekurentní KVO nebo zároveň nekontrolovaně vysoké hodnoty LDL-C.

Zvýšená hodnota Lp(a) je rizikovým kardiovaskulárním faktorem také pro pacienty, kteří dosáhnou při léčbě cílových hodnot LDL-C, jak bylo prokázáno ve studiích JUPITER, AIM-HIGH a LIPID [18–20]. Např. ve studii AIM-HIGH [19] byli pacienti, kteří dosáhli sice hodnot

**Graf 1. Lp(a) je nezávislý, kauzální, geneticky podmíněný rizikový faktor KVO.** Epidemiologické studie, metaanalýzy, mendeliánské randomizační a genomové studie prokazující, že geneticky dané zvýšení lipoproteinu (a) [Lp(a)] zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění (CardioVascular Disease – CVD), zejména akutního infarktu myokardu. Upraveno podle [7,13,15]



CI – konfidenční interval/Confidence Interval MI – infarkt myokardu/Myocardial Infarction

LDL-C 1,7 mmol/l, ale měli přitom koncentraci Lp(a) > 125 nmol/l (asi 50 mg/dl), a dosáhli tedy  $\geq 75$  percentilu hodnot Lp(a). Tedy tito pacienti měli o 89 % vyšší kardiovaskulární riziko než pacienti, kteří dosáhli podobných hodnot LDL-C, ale kteří měli nízké koncentrace Lp(a). Ve studii JUPITER měli pacienti, kteří dosáhli LDL-C 1,4 mmol/l a Lp(a) > 54 nmol/l (asi 21 mg/dl), o 71 % vyšší kardiovaskulární riziko. Ve studii LIPID měli pacienti, kteří dosáhli LDL-C 2,8 mmol/l a Lp(a) > 73,7 mg/dl, o 23 % vyšší kardiovaskulární riziko (graf 2).

### Možnosti terapie ke snížení Lp(a)

Změny životního stylu, jako je zvýšení pohybové aktivity a zdravá dieta, mohou pozitivně ovlivnit koncentrace Lp(a) a jsou vhodným léčebným opatřením. Nicméně efekt těchto intervencí je pouze okrajový a chybí nám podpůrná data z kontrolovaných klinických studií. Také většina intervenčních studií, zejména těch, které hodnotily vliv farmak, není zaměřena na hodnocení pouze snižování Lp(a). Proto je nesmírně obtížné posoudit, zda je výsledný vliv na kardiovaskulární onemocnění způsoben snížením Lp(a), nebo zda a jakou roli hrají další faktory jako snížení LDL-C nebo intervence dalších rizikových faktorů.

Po mnoha kontroverzích prokázala recentní data ze studie JUPITER [18], že léčba statiny mírně zvyšuje (spíše než snižuje) koncentrace Lp(a). Také Yeang et al prokázali, že nejúčinnější hypolipidemická léčba včetně statinů v kombinaci s ezetimibem resp. niacinem vede ke zvýšení Lp(a) o 11 %, s konkomitantním zvýšením OxPL-apoB o 24 % [21].

Niacin (vitamin skupiny B) ve 2 klinických studiích snížil Lp(a) o 30 %, ale léčba měla zároveň nepříjemné nežádoucí účinky [19,22]. Tyto studie však nebyly primárně koncipovány k léčbě vysokých hodnot Lp(a). Také další hypolipidemika, včetně CETP inhibitorů, analog tyroidálních hormonů nebo MTP inhibitorů, sice iniciálně přinesla nadějná data ve smyslu snížení Lp(a), ale nemáme a protože klinické studie byly zastaveny ani nejspíše nikdy nebudeme mít prospektivní data hodnotící vliv těchto léků na kardiovaskulární mortalitu [23].

V současné chvíli máme k dispozici 3 léčebné strategie, které signifikantně snižují koncentrace Lp(a) a které jsou předmětem pokračujících klinických studií.

### PCSK9 inhibitory

Analýza 4 studií fáze II s evolokumabem prokázala u 1 359 pacientů signifikantní na dávce závislé snížení Lp(a) proti placebo. Léčba evolokumabem v dávce 140 mg každé 2 týdny snížila koncentraci Lp(a) o 29,5 % (95%CI 23,3–35,7 %), zatímco dávka 420 mg každé 4 týdny snížila Lp(a) o 24,5 % (95 % CI 20,4–28,7 %) [24]. Snížení Lp(a) bylo provázeno také snížením LDL-C a apolipoproteinu B. Zajímavé bylo zjištění, že u pacientů s hodnotou Lp(a) > 125 nmol/l (asi 50 mg/dl) došlo k výraznější redukci LDL-C. Podobně léčba alirokumabem ve 3 randomizovaných studiích fáze II (150 mg každé 2 týdny) signifikantně snížila Lp(a) o 30 % proti placebo [25]. Medián procentuální redukce Lp(a) byl podobný, největší benefit měli také pacienti s vyšší vstupní koncentrací Lp(a). Snížení Lp(a) při léčbě inhibitory PCSK9 koreluje se snížením LDL-C a je pravděpodobné, že je vyvoláno zvýšením exprese LDL receptorů, které je následně spojeno s poklesem Lp(a) v cirkulaci [26]. Příznivý vliv léčby inhibitory PCSK9 na výskyt KVO je zřejmě dán zejména snížením LDL-C, ale není jasné, jaký je podíl současného snížení Lp(a) [27].

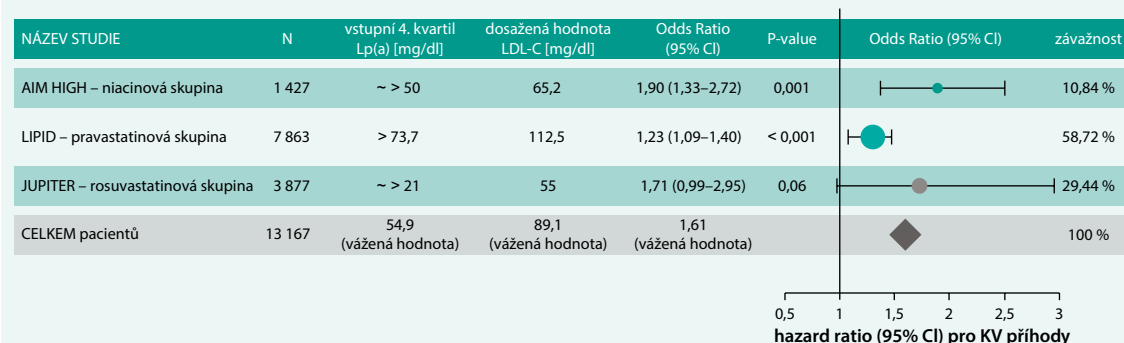
### Antisense terapie

Antisense terapie patří mezi biologické léčebné postupy (tj. malé molekuly a monoklonální protilátky), které se přímo váží na apo(a) mRNA v jádrech hepatocytů, a tím inhibují jeho syntézu [28] (obr. 5).

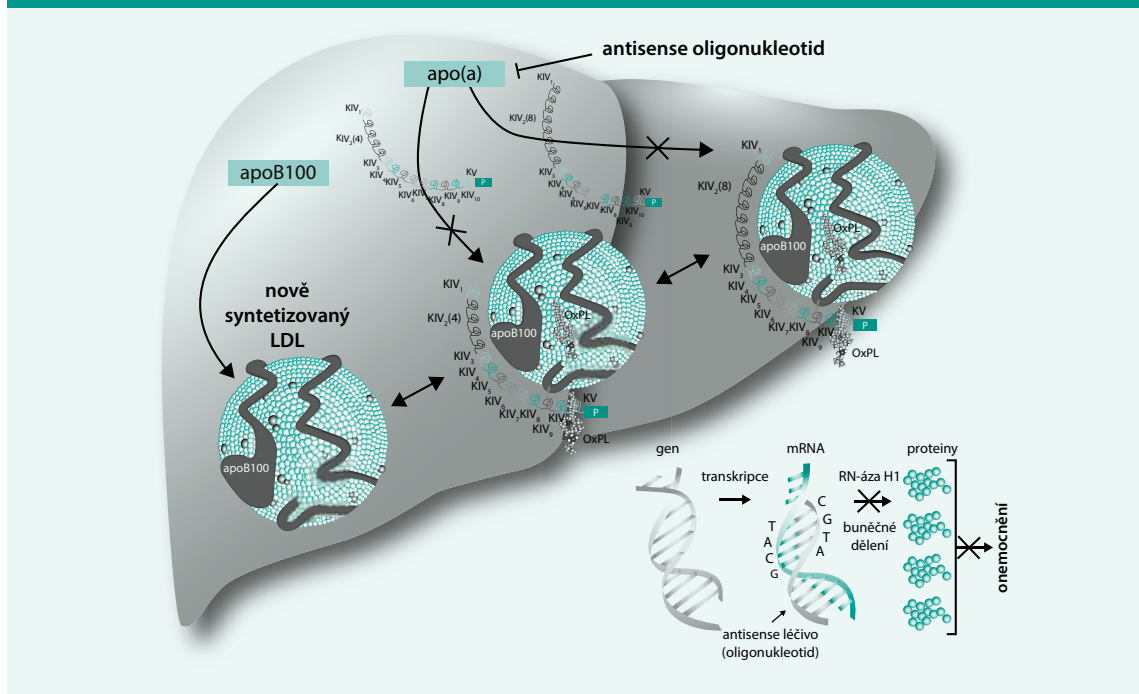
V současné době byl ke klinickému využití schválen pro homozygoty familiární hypercholesterolemie pouze mipomersen, antisense oligonukleotid proti apolipoproteinu B100 druhé generace. Signifikantně snižuje asi o 25 % také Lp(a) [29]. V Evropě není nyní dostupný, je k dispozici v jiných zemích, např. v USA.

Další antisense oligonukleotid IONIS-APO(a)Rx byl testován u zdravých dobrovolníků ve studii fáze I. Selektivně snižuje syntézu apo(a) v játrech a následně se sníží kon-

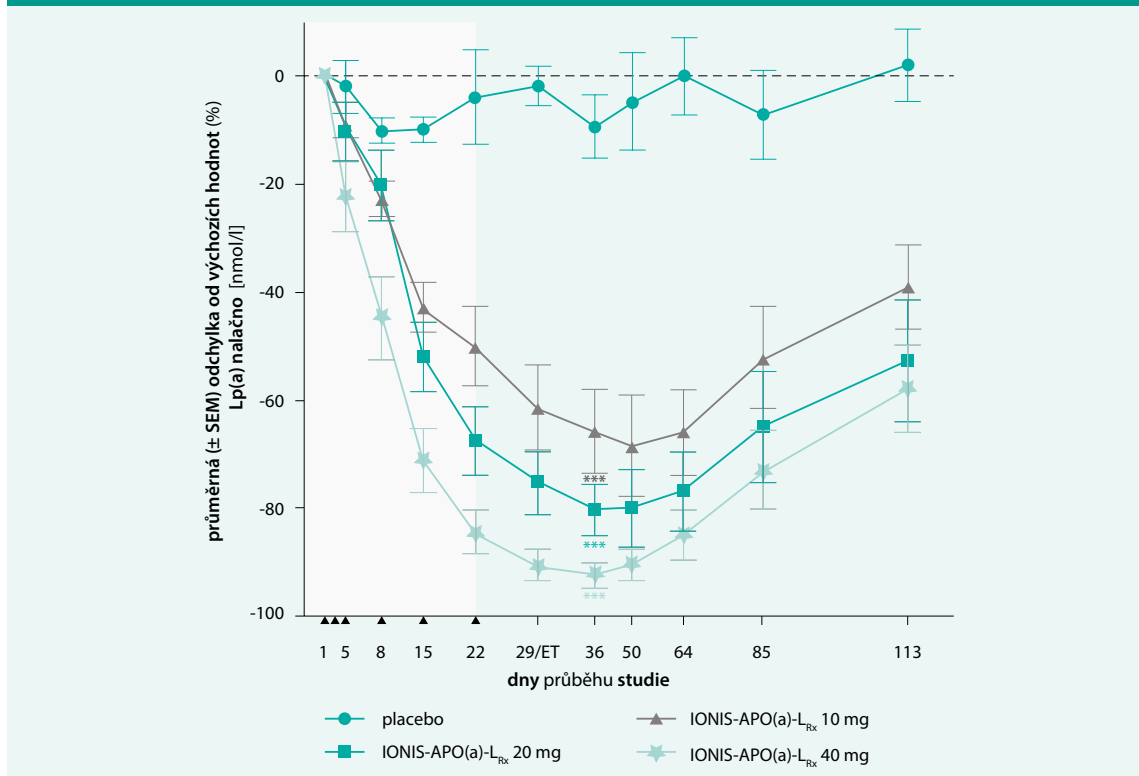
**Graf 2. Reziduální kardiovaskulární riziko u pacientů, kteří měli zvýšené koncentrace Lp(a) ve statinových studiích AIM-HIGH, LIPID a JUPITER. Upraveno podle [9]**



Obr. 3. Mechanizmy účinku antisense terapie, zaměřené na snížení Lp(a). Upraveno podle [9]



Graf 3. Vliv léčby antisense oligonukleotidem, konjugovaným s komplexem GalNAc<sub>3</sub> [IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub>] na snížení Lp(a). Upraveno podle [31]



Lp(a) - lipoprotein(a)



centrace Lp(a) v plazmě [30]. Snížení Lp(a) závisí na dávce: po měsíci dosáhlo 39,6 % po podání 100 mg, 59,0 % po 200 mg a 77,8 % po 300 mg ( $P \leq 0,005$  vs placebo). Ne-došlo k signifikantnímu snížení ani celkového ani LDL-cholesterolu. V další studii fáze II byl IONIS-APO(a)<sub>Rx</sub> antisense oligonukleotid konjugován s komplexem GalNA<sub>C3</sub> [IONIS-APO(a)-<sub>Rx</sub>]. Nové složení zavádí léčivo do hepatocytu cestou asi aloglykoproteinového receptoru, zvyšuje účinnost 30krát, umožňuje 10násobné snížení dávky, a tím i zlepšení tolerability a snižuje Lp(a) průměrně o 92 % (obr. 6) [31]. V plánu je zahájení klinické studie fáze 2B, která bude hodnotit vliv léčby látkou ISIS 681257 podávanou subkutánně ve skupině 270 jedinců (ClinicalTrials.gov identifier NCT03070782) s elevací Lp(a) > 60 mg/dl a prokázaným KVO a její bezpečnost a účinnost.

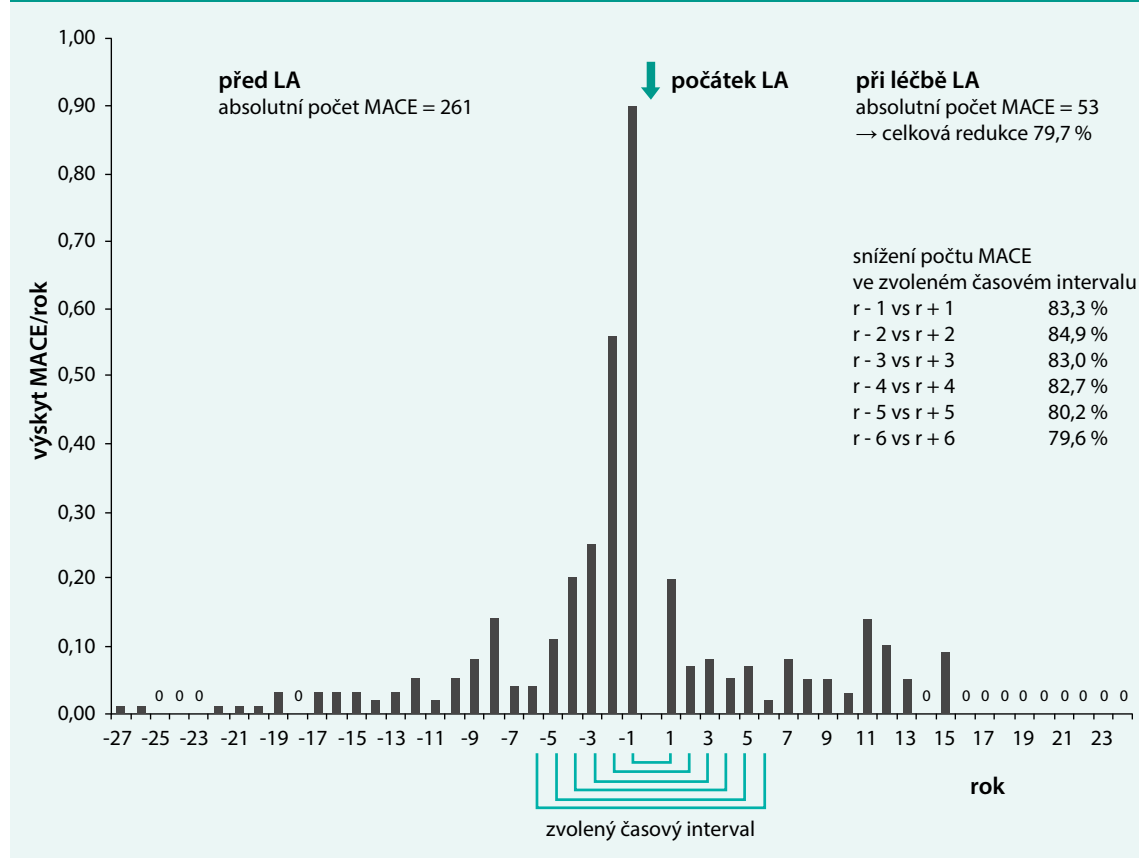
### Lipidová aferéza

Vliv léčby Lp(a) aferézou byl hodnocen ve 2 zajímavých studiích [32,33]. Léčba Lp(a) aferézou v nich vedla ke snížení koncentrace Lp(a) o 60–70 %, podobně došlo ke snížení také LDL-C. Koncentrace Lp(a) i LDL-C se do další aferézy postupně navyšovaly. Obě studie prokázaly významné snížení kardiovaskulárních příhod o 80–85 %.

Bylo zajímavé, že ve sledování byla zahrnuta podskupina pacientů, která měla koncentrace LDL-C < 2,6 mmol/l před zahájením aferéz. U nich byl tvořen naměřený LDL-C v plazmě zejména cholesterolem pramenícím z velmi vysokých hodnot Lp(a). Částice Lp(a) jsou totiž tvořeny z přibližně 30–45 % cholesterolem a hodnota cholesterolu je tvořena jednak cholesterolem z Lp(a), jednak z LDL-C. Proto „skutečné“ hodnoty LDL-C byly v této podskupině 0,6 mmol/l a léčba aferézou je snížila o několik málo dalších mmol/l. Lze proto předpokládat, že aferéza selektivně a významně snížila zejména Lp(a). Pozitivní vliv léčby aferézou na snížení kardiovaskulárních příhod byl v této podskupině srovnatelný s pacienty, kteří měli LDL-C > 2,6 mmol/l. Studie tohoto typu nelze provést zaslepeně, ale poskytují nám v současnosti nejlepší dostupné důkazy. Další prospektivní 5letá observační studie hodnotila 170 pacientů se zvýšením Lp(a) a progresivním KVO. Při porovnání roční incidence KVO 2 roky před zahájením aferéz a po zahájení aferéz autoři popsali signifikantní snížení ( $0,58 \pm 0,53$  vs  $0,11 \pm 0,15$ ) [33,34] (graf 4).

Další důkazy jsou dostupné z menší studie, která hodnotila vliv selektivní Lp(a) aferézy. Zde došlo ke snížení Lp(a) průměrně o 73 % bez signifikantních změn

**Graf 4. Vliv Lp (a) aferéz na výskyt kardiovaskulárních příhod. Upraveno podle [34]**



Celkový počet pacientů ( $n = 118$ ) tvoří skupina se závažnou hypercholesterolemií ( $n = 83$ ) a izolovaným zvýšením lipoproteinu(a) ( $n = 35$ ).

LA – Lp(a) aferéza MACE – velká KV příhoda/Major Adverse Coronary Event r – rok

skutečného LDL-C nebo dalších rizikových faktorů. Průměrná redukce stenóz koronárních tepen za 18 měsíců léčby zde činila 5 %, zatímco v kontrolní skupině léčené pouze statiny došlo naopak ke zvýšení o 5 % [35].

## Závěr

V současné době máme již dostatek důkazů pro tvrzení, že zvýšené koncentrace Lp(a) přispívají ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Hodnoty Lp(a) < 30 mg/dl jsou považovány za ideální, protože jsou spojeny se zanedbatelným rizikem KVO. Hodnoty Lp(a) < 50 mg/dl považuje Evropská společnost pro aterosklerózu za optimální. Statiny mohou zvýšit koncentraci Lp(a) o 10–20 %. Naproti tomu léčba niacinem, inhibitory PCSK9, inhibitory cholesterol ester transfer proteinu (CETP) a mipomersenem snižují Lp(a) o 20–30 %. Podobně léčba Lp(a) aferézou snižuje koncentraci Lp(a) dlouhodobě průměrně o 30–35 %. Slibné je využití antisense terapie, s potenciálem snížení Lp(a) o 80–99 %. Tyto moderní, vysoce účinné a specifické léčebné postupy nyní čekají na ověření v klinické praxi. Měly by prokázat, zda farmakologické ovlivnění geneticky podmíněné zvýšené koncentrace Lp(a) povede k redukci kardiovaskulárního rizika.

*Práce byla podporována výzkumnými projekty AZV ČR č. 17–28882A, 17–29241A, Progres Q40 LF UK Hradec Králové.*

## Literatura

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. [American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee]. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4): e29–e322. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>>.
2. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369–382.
3. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30(1): 87–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10557-016-6648-3>>.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31(23): 2844–2853. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>>.
5. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population – the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008; 117(2): 176–184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698>>.
6. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 2014; 103(1): 28–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvu107>>.
7. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302(4): 412–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1063>>.
8. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein(a). *J Lipid Res* 2016; 57(8): 1339–1359. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R067314>>.
9. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *JACC* 2017; 69(6): 692–711. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>>.
10. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation* 2016; 134(8): 611–624. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838>>.
11. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(7): 1732–1741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248765>>.
12. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(11): 1146–1156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>>.
13. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. [PROCARDIS Consortium]. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009; 361(26): 2518–2528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0902604>>.
14. Kyriakou T, Seedorf U, Goel A et al. [PROCARDIS Consortium]. A common LPA null allele associates with lower lipoprotein(a) levels and coronary artery disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(9): 2095–2099. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303462>>.
15. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301(22): 2331–2339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.801>>.
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
17. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(11): 1146–1156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>>.
18. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014; 129(6): 635–642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406>>.
19. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(17): 1575–1579. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.051>>.
20. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(12): 2902–2908. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302479>>.
21. Yeang C, Hung MY, Byun YS et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein b100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol* 2016; 10(3): 594–603. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.01.005>>.
22. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC et al. [HPS2-THRIVE Collaborative Group]. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 203–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>>.
23. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273(1): 6–30. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x>>.
24. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al. Reduction in lipoprotein(a) with pcsk9 monoclonal antibody evolocumab (amg 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase ii trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(13): 1278–1288. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.006>>.
25. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014; 114(5): 711–715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.05.060>>.



26. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: An analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res* 2016; 57(6): 1086–1096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.P065334>>.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
28. Graham MJ, Viney N, Crooke RM et al. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein(a) levels in humans. *J Lipid Res* 2016; 57(3): 340–351. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R052258>>. Erratum in ERRATUM. [*J Lipid Res*. 2016].
29. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein b-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2015; 35(3): 689–699. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304549>>.
30. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015; 386(10002): 1472–1483. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61252-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61252-1)>.
31. Viney NJ, Capelleveen JCV, Geary RS et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388(10057): 2239–2253. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31009-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31009-1)>.
32. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Prac Cardiovasc Med* 2009; 6(3): 229–239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio1456>>.
33. Roeseler E, Julius U, Heigl F et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2016; 36(9): 2019–2027. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307983>>.
34. Heigl F, Hettich R, Lotz N et al. Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia or Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015; 10: 8–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11789-015-0071-3>>.
35. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscl Suppl* 2013; 14(1): 93–99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.015>>.

prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.

✉ [blaha@lfhk.cuni.cz](mailto:blaha@lfhk.cuni.cz)

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

[www.fnhk.cz](http://www.fnhk.cz)

*Doručeno do redakce 2. 11. 2018*

*Přijato po recenzi 15. 11. 2018*