

Měli bychom se již dnes v klinické praxi zabývat lipoproteinem(a)?

Zuzana Vantová¹, Otto Mayer Jr.^{1,2}

¹II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

²Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

Lipoprotein(a) je doposud prakticky zcela přehlížený rizikový faktor. Jeho patofyziologický mechanismus však podle dostupných důkazů vede k nezanedbatelnému zvýšení incidence kardiovaskulárních chorob, aditivně nad rámec rizika daného konvenčními faktory. V současné době se ve finální fázi klinického vývoje nachází dokonce několik nadějných substancí přímo ovlivňujících koncentrace lipoproteinu(a). Je tudíž vhodné zlepšit povědomost o tomto faktoru v klinické praxi a zejména přistoupit k jeho systematickému screeningu.

Klíčová slova: Lp(a), kardiovaskulární riziko, screening, léčba.

Should we already deal with lipoprotein(a) in clinical practice?

Lipoprotein(a) represents a virtually overlooked risk factor. However, its pathophysiological mechanism leads to a non-negligible increase in the incidence of cardiovascular diseases, additively beyond the risk mediated by conventional factors. Currently, several promising drugs are in the final phase of clinical development to directly affect lipoprotein(a) concentrations. It is therefore necessary to improve awareness of this factor in clinical practice and, in particular, proceed to its systematic screening.

Key words: Lp(a), cardiovascular risk, screening, treatment.

Lipoprotein(a) (Lp(a), „lipoprotein malé a“) byl poprvé popsán již v roce 1962 (1), nicméně po dlouhá léta nedosáhl větší pozornosti. Do souvislosti s kardiovaskulárními (KV) chorobami se dostává zhruba až od 90. let minulého století. Například úplně první společná guidelines pro kardiovaskulární prevenci z roku 1994 (2) tomuto faktoru věnovala ale jen pět řádek konstatujících, že Lp(a) byl nalezen v asociaci s KV chorobami a je zcela rezistentní k jakékoliv léčebné modifikaci. Konsensus Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) z roku 2010 (3) na základě již tehdy dostupné evidence „formálně uznává“ existenci Lp(a) jako nezávislého rizikového faktoru KV chorob a doporučuje jeho screening u vybraných jedinců s vysokým či intermediálním KV rizikem. Na druhé straně do praxe toto doporučení proniklo jen zcela minimálně a znalost individuální hodnoty Lp(a) zůstává vnímána jako jen hodně nízká priorita. V další dekádě se však situace zásadně mění, neboť se do pozdních stádií klinického zkoušení dostává hned několik inovativních preparátů, již cíleně vyvinutých ke snížení hladiny Lp(a). Na tento vývoj zareagoval nový konsensus EAS z konce roku 2022 (4) a své

souhlasné stanovisko vydala i Česká společnost pro aterosklerózu (5)). Zvýšená hodnota Lp(a) obdržela rovněž svůj vlastní kód v mezinárodní klasifikaci nemocí MKN-10 (tj. E78.41) a existuje dokonce i formální diagnóza pro rodinnou anamnézu zvýšeného Lp(a) (Z83.430). V klinické praxi je tedy třeba věnovat zvýšenou pozornost novým či již i známým faktům ohledně Lp(a) a připravit se na situaci, že tento faktor může být v již dohledné budoucnosti cílem specifické intervence, přinejmenším u těch nejvíce rizikových jedinců.

Jaká je předpokládaná role Lp(a) v etiologii KV chorob a jaké pro ni máme důkazy?

Struktura, předpokládaný patofyziologický mechanismus a další zvláštnosti Lp(a) jsou podrobněji popsány jinde (4, 6), lze je ale zhruba shrnout následovně: Především Lp(a) má poněkud komplikovanější strukturu, než je tomu u ostatních lipoproteinových částic. Jednu část (tzv. LDL-like) představuje na cholesterol bohatá LDL částice s molekulou apolipoproteinu B100. Druhou část molekuly Lp(a) představuje specif-

ký glykoprotein, apolipoprotein(a), propojený s LDL-like částí pomocí disulfidového můstku. Zajímavostí apolipoproteinu(a) je jeho strukturální podobnost s plazminogenem, daná přítomností specificky tvarovaných proteinových domén, zvaných kringle (v původním významu precílík). Tyto struktury se typicky vyskytují právě u proteinů zapojených do procesu fibrinolýzy. Fyziologická funkce Lp(a) zatím nebyla nalezena, spekuluje se o zapojení do procesu hojení ran (a může se jednat též o jakési fylogenetické reziduum, přenesené vertikálně či horizontálně do našeho genotypu od jiných živočišných druhů). I ohledně detailů patofyziologického proaterogenního mechanismu zůstává ještě mnoho otázek. Pravděpodobně zde nehraje velkou roli akumulace oné LDL-like částice ve sklerotickém plátu, ale spíše se uplatňují jiné proaterogenní mechanismy na úrovni buněčné signalizace. Zatím nejpravděpodobnější se zdá prozánětlivé působení Lp(a), zvětšování rozsahu nekrotického jádra plátu, ale spekuluje se rovněž i o roli tohoto faktoru v procesu kalcifikace (zejména v oblasti chlopní) (4).

Poměrně podstatný je rovněž fakt, že individuální plazmatická koncentrace Lp(a) je z více než 90 % geneticky determinovaná, a to variabilitou v genu pro apolipoprotein(a) (LPA), kdy dominantní roli zde hraje především polymorfismus v subtypu jedné z výše zmíněných proteinových domén (kringle IV – typ 2). Určující je právě počet těchto struktur (osoby s ≤ 22 kringle IV-2 vykazovaly asi dvojnásobné riziko KV choroby než ti s počtem větším (7)). Praktickým důsledkem je, že k určení individuálního statusu Lp(a) postačuje u dospělých pouze 1 náběh za život (což je důležité z hlediska poměru cost-benefit eventuelního screeningu). Lze ale také předpokládat i nakupení v postižených rodinách (což je opět důležité pro realizaci screeningu). Ve stejném kontextu nutno rovněž zmínit určité rozdíly mezi jednotlivými lidskými rasami, kdy nejvyšší prevalence byla pozorována v černošské populaci, následováno jihoasijskou, bělošskou a východoasijskou populací (8).

Průkaz kauzality příslušného potenciálního rizikového faktoru je obvykle zásadním bodem zvratu, cesta k němu však samozřejmě bývá postupná. Asi první náznak možné role Lp(a) v etiologii KV chorob nám dala case-control studie Sandholzera a kolegů (9) ještě z roku 1992, která pozorovala vyšší výskyt tohoto faktoru u pacientů s KV chorobami v 6 různých populacích. Následujících 30 let však přineslo další poměrně rozsáhlé a dosti přesvědčivé důkazy, a to jak v obecné populaci, tak i u pacientů s KV chorobami. Na prvním místě je asi nutno zmínit subanalýzu Copenhagen City Heart Study zahrnující 9 330 osob bez KV choroby v úvodu sledování. Incidence infarktu myokardu v této studii (curvi-)lineárně narůstala se stoupající koncentrací Lp(a). Adjustované riziko incidence infarktu myokardu nabylo statistické významnosti zhruba na hranici nejvyššího tercilu a od 95. percentilu výše bylo již až 3,6x vyšší (10). Přesvědčivé důkazy ohledně role Lp(a) v etiologii KV chorob nám dala i řada studií v sekundární prevenci u pacientů s již manifestovanou ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Meta-analýza 7 statinových intervenčních studií, zahrnujících více než 29 000 participantů, prokázala, že sérová koncentrace Lp(a) ≥ 50 mg/dl (≈ 125 nmol/l) u pacientů léčených statinem (což je pro praxi velmi důležité!) byla spojena s asi o 43 % vyšším rizikem velkých kardiovaskulárních příhod (MACE, tj. fatálních či nefatálních infarktů, mozkových příhod nebo revaskularizací) (11), a to nezávisle na ostatních konvenčních

rizikových faktorech (RF), včetně LDL cholesterolu. Jak již bylo řečeno, hladina Lp(a) je z velké části geneticky determinovaná, což činí tento faktor obzvláště vhodný k průkazu jeho kauzality metodikou tzv. mendelovské randomizace. Podle současného konsenzu tento typ studie prokazuje kauzality příslušného faktoru se stejným stupněm jistoty jako randomizovaná intervenční studie. Takovýto důkaz kauzality geneticky determinované hladiny Lp(a) a kardiovaskulárního rizika v podobě rozsáhlé studie ($\approx 40\,000$ subjektů) máme již od roku 2009 (10) a další geneticky orientované studie tento výsledek posléze potvrdily (12).

Pro úplnost je nutno krátce zmínit i potenciální vztah mezi Lp(a) a dalšími chorobami KV aparátu (a důkazy nám opět poskytují především studie mendelovské randomizace). Především kvůli výše zmíněné strukturální podobnosti s plazminogenem se dlouho předpokládala i protrombotická role Lp(a); dostupné důkazy (13) i aktuální konsenzus (4) toto nyní zpochybňují. Naopak však zase bylo v primární prevenci prokázáno na velmi rozsáhlém vzorku (více než 98 000 participantů) i nezávislé zvýšené riziko srdečního selhání (≈ 24 % vyšší riziko na úrovni nejvyššího tercilu či ≈ 57 % pro nejvyšší decil) (14). Komplikovanější je situace z hlediska rizika ischemické cévní mozkové příhody (iCMP), které v primární prevenci významně stoupalo až při extrémněji zvýšeném Lp(a) (15). Další důkazy (opět zejména v podobě mendelovské randomizace) naznačují, že Lp(a) je sice kauzálně spojen s rizikem iCMP charakteru sklerotické okluze velké cévy, ale již nikoliv s rizikem iCMP na podkladě primární kardioembolizační etiologie (což je nakonec v souladu s předpokládaným primárním proaterogenním působením Lp(a) (16, 17)). Poměrně zásadním novým zjištěním je také zřejmě kauzální vztah mezi zvýšenou hladinou Lp(a) a stenózou aortální chlopně, prokázaný konsenzuálně celou řadou studií a metodik (4, 18, 19). Poslední dekáda rovněž přinesla poněkud překvapivý poznatek, že paradoxně naopak nízké hodnoty Lp(a) vykazují významnou asociaci s diabetem (20), jakkoliv mechanismus a skutečný klinický dopad tohoto pozorování zatím zůstává nejasný (pokud budeme ale Lp(a) léčebně intervenovat, je jistě nutno další význam tohoto epifenoménu studovat).

Jaké jsou potenciální možnosti léčebného ovlivnění Lp(a)?

Ještě před ne tak dávnou dobou byly zmiňovány jako v podstatě jediné léčebné možnosti u zvýšeného Lp(a) niacin či afereza. V intervenční studii HPS2-THRIVE sice léčba kombinací niacin/Iaropirant snižovala koncentrace Lp(a) asi o 31 %, benefit z hlediska kardiovaskulárního rizika však prokázán nebyl a tato léčba byla navíc obecně velmi špatně tolerována (21). Afereza sice snižuje účinné hladiny Lp(a), jedná se však o komplikovanou a málo dostupnou metodu, rezervovanou pouze pro ty nejtěžší případy dyslipidemií (včetně velmi vysokého Lp(a)) (22). Statiny dokonce hladiny Lp(a) mírně zvyšují, jakkoliv jejich povšechný a prokázaný benefit tuto nežádoucí vlastnost jistě mnohonásobně vyrovnává. Pro praxi použitelnější alternativu by teoreticky představovaly PCSK-9 inhibitory. Intervenční studie s touto skupinou zaznamenaly, že pacienti s bazálně vyšší hodnotou Lp(a) vykazovali také vyšší benefit léčby a pozorován byl i 20–25% pokles tohoto faktoru (23, 24). Jako mechanismus se předpokládá zvýšená exprese LDL receptorů, podobně jako v případech snížení LDL. To ale vede k tomu, že v praxi lze pak jen

těžko posoudit, nakolik přínos léčby připsat na vrub snížení Lp(a), a nakolik snížení LDL-cholesterolu. Podobně nasnadě je otázka, zdali takto poměrně limitovaný pokles Lp(a) má nějaký efekt z hlediska incidence KV příhod (data ze studií s mendelovskou randomizací totiž naznačují, že ke smysluplnému snížení incidence KV příhod dojde až při poklesu o 50–100 mg/dl (4)). PCSK-9 inhibitory tudíž postrádají oficiální indikaci k léčbě vysokého Lp(a).

Daleko nadějněji působí zcela nová skupina léčiv, vyvíjených již cíleně k léčebnému ovlivnění Lp(a). Olpasiran patří mezi léčiva typu siRNA (small interfering RNA) a jeho mechanismem narušení exprese genu LPA tím, že degraduje jeho mRNA pro apolipoprotein(a), brání sestavení částice Lp(a) v hepatocyty. Studie fáze II (OCEAN(a)-DOSE) (25) hledala optimální dávku olpasiranu a zjistila, že již 75 mg tohoto přípravku, podávaného každých 12 týdnů subkutánně, vedlo k takřka 98% poklesu Lp(a) oproti placebo; účinnost dávky 225 mg podávané každých 12 či 24 týdnů byla dokonce více než 100% (efekt byl zaznamenán již 4 týdny po podání první dávky). Takřka u všech léčených pacientů bylo léčbou dosaženo hladin Lp(a) menších než 125 nmol/l (celkem konsenzuálně považovaných za dolní hranici rizikové koncentrace). Nejběžnějším nežádoucím účinkem byla bolest v místě vpichu (17 %) a u 6 % pacientů došlo i k hypersenzitivní kožní reakci. Studie fáze III s olpasiranem (OCEAN(a)-OUTCOMES) byla zahájena koncem roku 2022 a je zaměřená na snížení incidence MACE u pacientů s manifestní ICHS (po infarktu myokardu či koronární revaskularizaci), majících koncentraci Lp(a) alespoň 200 nmol/l; výsledky se očekávají koncem roku 2026.

Druhým nadějným léčivem již poměrně daleko ve vývoji je pelacarsen, což je látka typu ASO (antisense oligonucleotide). Obecně se jedná (podobně jako v případě siRNA) o jednovláknový krátký fragment (asi 15–30 nukleotidů) nukleové kyseliny, mající sekvenci nukleotidů komplementární k cílové mRNA; zatímco siRNA se realizují pouze v cytoplazmě, ASO jsou schopny vstoupit i do buněčného jádra cílové buňky. Konkrétně pelacarsen je schopen inaktivovat gen pro syntézu apolipoproteinu(a) vazbou na příslušnou mRNA ještě v jádru hepatocytu. Studie fáze II s tímto preparátem (26) prokázala asi 72% pokles Lp(a) při dávce 60 mg s. c. 1x za měsíc. Již probíhající studie fáze III (Lp(a)HORIZON) byla zahájena koncem roku 2019 a zařadila pacienty s manifestní ICHS, mající Lp(a) ≥ 70 mg/dl (≈ 175 nmol/l), léčené 80 mg pelacarsenu s. c. 1x za měsíc (či placebem); náběh do této studie byl již ukončen a výsledky jsou očekávány dokonce už v květnu 2025.

Muvalaplin je na rozdíl od předcházejících dvou preparátů podáván orálně a jedná se o léčivo s malou molekulou inhibující syntézu Lp(a)

v hepatocyty cestou blokády interakce apolipoproteinu(a) s apolipoproteinem B100. Recentně publikovaná studie fáze I prokázala, že tento preparát je schopen snížit hladiny Lp(a) asi o 65 %, aniž by zde zatím byly důvody pro zásadnější bezpečnostní obavy (27). Aktuálně rovněž probíhá fáze II studie s tímto preparátem (KRAKEN), jejíž výsledky jsou očekávány v brzké době. Ve fázi II klinického výzkumu jsou rovněž další 2 představitelé léčiv typu siRNA, tj. zerlasiran a lepodisiran. Na základě předběžných výsledků studií z fáze I se dá předpokládat asi 90–100% pokles bazálních hladin Lp(a) (28); výsledky by snad měly být k dispozici v tomto roce.

Vzhledem k nejvyšší míře geneticky determinované hladiny Lp(a) se rovněž spekuluje o budoucích možnostech léčby přímou editací genu LPA metodou CRISPR/Ca9 (populárně označovanou jako „genové nůžky“). Jakkoliv to může působit jako naprosté „sci-fi“, tato metoda již byla zcela recentně použita u 10 osob s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (studie VERVE-101 (29)), kde cílem editace byl PCSK-9 gen. Potenciálně lze stejný princip použít i u pacientů s (nejprve asi extrémně) vysokou hodnotou Lp(a). Zatím byla v tomto směru realizovaná experimentální studie na myším modelu, kde jednorázová editace genu LPA pomocí CRISPR za použití adenovirového vektoru prakticky eliminovala Lp(a) z plazmy testovaného zvířete do 1 týdne (30). Nespornou teoretickou výhodou tohoto přístupu by byla aplikace léčba jen 1x za život, nicméně potenciální rizika a etické nejasnosti také nelze přehlížet (a zdravá skepse je jistě na místě).

Samozřejmostí je také vnímat zvýšené Lp(a) jako pouze jednu součást celkové „mozaiky“ etiologie KV chorob. Intervence musí tedy být vždy multifaktoriální, personalizovaná a zaměřená na všechny složky KV rizika, tj. se zvyšující se hladinou Lp(a) musí paralelně stoupat i intenzita léčby všech konvenčních RF (blíže viz tabulka 3 Stanoviska České společnosti pro aterosklerózu (5)).

Některé praktické aspekty screeningu Lp(a)

V první řadě je to přítomnost přinejmenším dvou dosti rozdílných metod stanovení a i uvnitř stejných metodik existuje dosti značná variabilita mezi assayemi. Důvodem je specifická protilátka, kterou příslušná assay používá. Ideální metodika stanovení by měla používat monoklonální protilátku proti některému unikátnímu a nerepetitivnímu epitopu apolipoproteinu(a), čímž by rozeznávala každou částici Lp(a) zvláště (a jejich koncentrace by se kvantifikovala v nmol/l). V praxi se však používají více či méně polyklonální protilátky, rozpoznávající různé epitopy a výsledek je zkreslen přítomností malých či velkých izoform Lp(a). Ke koncentraci

Tab. 1. Detekce statusu Lp(a) a prevalence zvýšených hodnot tohoto parametru v souboru pacientů hospitalizovaných pro některou z KV chorob mezi lety 2003–2023 ve FN Plzeň[#]

	n	Lp(a) stanovení [%]	Lp(a) ≥ 125 nmol/l [%]	Lp(a) ≥ 200 nmol/l [%]
Všechny KV choroby	43 681	8,2	24,2	13,8
Ischemická choroba srdeční[§]	23 293	7,1	27,2	15,7
St. p. ischemické CMP	10 179	13,0	15,2	6,5
Chronické srdeční selhání	8 059	6,3	13,6	9,1
St. p. operací srdečních chlopní	2 150	6,2	20,0	13,3

[#]vlastní, doposud nepublikovaná data; [§]hospitalizace pro infarkt myokardu, st. p. aortokoronárním bypassu či elektivní angioplastice koronárních tepen

Lp(a) v nmol/l (což by, striktně řečeno, při použití polyklonální protilátky nemělo být možné) se dojde do určité míry aproximativně (srovnáním s referenční apolipoprotein(a) insenzitivní metodou). Srovnávací studie 6 komerčních assayů zjistila, že se vzájemně liší v rozmezí od -25 % do +35 % (31). Pokud ona aproximace není vůbec technicky možná, měřená koncentrace se uvádí v mg/dl (a fakticky se v tomto případě jedná spíše o hmotnost celých částic Lp(a) v daném objemu plazmy). Standardní konverzní faktor mezi výsledkem v nmol/l a mg/dl tedy bohužel nelze formálně prohlásit, pro hrubý odhad je doporučováno ale výsledek v mg/dl vynásobit 2,5× (4). Související okolností je formální stanovení „normální hodnoty“ parametru. Ta je vždy u RF s převážně kontinuálním vztahem k vyvolávané chorobě sporná, jakkoliv jí můžeme samozřejmě zhruba aproximovat z epidemiologických studií. Recentní konsenzus doporučuje používat koncept „šedé zony“, kde za dolní hranici potvrzené hyperlipoproteinemie Lp(a) považuje hodnoty > 50 mg/dl či 125 nmol/l, zatímco za horní hranici vyloučené hyperlipoproteinemie Lp(a) hodnoty < 30 mg/dl či 75 nmol/l (4). Je třeba si ale uvědomit, že pokud vyjdou výše zmíněné studie fáze III s olpasiranem či pelacarsenem pozitivně ve smyslu efektu léčby, budou to právě zařazovací kritéria těchto studií, která budou určovat léčebný standard (a tedy i „normální hodnotu“). Bohužel obě studie zvolily každá jinou koncentraci Lp(a) a navíc ještě zcela rozdílnou metodiku stanovení (viz výše), s čímž ještě asi budou problémy (a k nějakému jednoznačnému konsenzu se stejně tedy bude muset dojít).

Další praktickou otázkou je, koho z hlediska hladiny Lp(a) již dnes screenovat. Je třeba konstatovat, že ekonomické aspekty zde nehrají tak velkou roli. Náběr u dospělých stačí provést 1× za život a problém bude spíše v tom, aby informace o výsledku kdesi nezapadla, než v ceně vlastního stanovení (současné přímé náklady na stanovení jednoho vzorku Lp(a) běžnou automatizovanou komerční metodou nejsou vyšší než 100 Kč). Nelze asi pochybovat, že status Lp(a) bychom již dnes (i při chybění specifické léčby) měli screenovat u všech osob s manifestní aterosklerotickou chorobou, neboť tito pacienti by asi v budoucnosti přišli z hlediska léčby „první na řadu“, naše vlastní data v další sekci ale ukázala, že od tohoto stavu se nacházíme ještě opravdu daleko. Kromě toho ale i u osob bez manifestní vaskulární choroby je přítomnost zvýšeného Lp(a) signálem, že konkrétní pacient se nachází v daleko vyšší rizikové kategorii, než by se jinak zdálo, a tomu by měla odpovídat i reálná intenzita příslušných preventivních opatření (ve smyslu intervence alespoň těch konvenčních a již nyní ovlivnitelných RF). Doporučováno je rovněž kaskádové testování tohoto faktoru v rodinách s předčasnou manifestací KV choroby či průkazem vysokého Lp(a) u některého z blízkých pokrevních příbuzných.

Jaká je u nás epidemiologická situace ohledně Lp(a) a jaké je úroveň její detekce

Na tuto otázku nelze jednoznačně odpovědět už jenom z důvodů, že ohledně „normální“ hodnoty Lp(a) není jednoznačný konsenzus, věc

komplikují různé jednotky a analytické metody, a navíc jsou zde i rozdíly napříč populacemi. V geograficky nedaleké německé populaci činila prevalence Lp(a) > 30 mg/dl v poměrně rozsáhlé studii takřka 53 000 osob přijatých do nemocnice asi 26 % (32), v jiných studiích se stejný údaj pohyboval zhruba mezi 7–26 %, výše citované velké epidemiologické studie nalézaly hodnoty spojené s již signifikantně zvýšeným kardiovaskulárním rizikem obvykle někde mezi 20–30 % svých souborů.

Ohledně situace v české populaci se nám žádná publikovaná data nepodařilo nalézt. Pokusili jsme se tedy tento údaj odhadnout na základě dat v informačním systému FN v Plzni, která jsme zároveň porovnali s našimi existujícími registry pacientů hospitalizovaných pro některou z KV chorob. Zároveň nás zajímalo, jaká asi bude úroveň detekce této dyslipidemie u skupin pacientů, kde je tento údaj potenciálně relevantní. Celkově bylo ve FN Plzeň mezi roky 2003 a 2023 provedeno více než 34 000 stanovení (což by působilo jako poměrně velké množství), nicméně u opravdu velkého počtu pacientů tak bylo dosti zbytečně učiněno opakovaně (bylo možno najít i pacienta, kterému byl Lp(a) stanoven v průběhu let až 40×!). Tudíž obecně status Lp(a) se nám podařilo zjistit u 15 529 osob. Jak často byl tento parametr stanoven u pacientů s některými KV chorobami, nám udává tabulka 1. V souhrnu tento poměr nečinil více než 8,2 % z celkového počtu více než 43 681 pacientů v našem registru. Prevalence Lp(a) ≥ 125 nmol/l činila asi 24 %. Nejvyšší prevalenci jsme našli u pacientů s ICHS (≈ 27 %). Tento výsledek však klesl na ≈ 14 %, pokud jsme jako kritérium použili ≥ 200 nmol/l; lze totiž dosti předpokládat, že právě pacienti s ICHS mající Lp(a) ≥ 200 nmol/l budou asi první skupinou, u nichž by se eventuální léčebná intervence mohla provádět.

Závěry pro praxi

Souhrnně lze asi konstatovat, že Lp(a) již nyní působí jako velmi nadějný kauzální faktor, jehož intervencí bychom teoreticky mohli v budoucnosti dosáhnout snížení rizika incidence KV příhod, a tak i zlepšení celkového „kardiovaskulárního zdraví“ v populaci. Optimista dokonce může věřit, že se konečně jedná o onen „svatý grál“ v podobě nového ovlivnitelného RF, který hledáme již více než 30 let. Při pohledu na překvapivé množství léčebných substancí, které jsou již ve vývoji, nelze popřít, že i farmaceutický průmysl tomuto faktoru věří (čemuž odpovídá i jisté enormní množství investovaných prostředků). Na druhé straně je pro úplnost nutno zmínit i pesimistický scénář (a nebylo by to bohužel poprvé, kdy něco podobného nastalo). Může se totiž nakonec ukázat, že Lp(a) je sice kauzální faktor etiopatogeneze KV chorob, jehož terapeutická manipulace však nepovede k žádnému klinicky smysluplnému efektu. Je asi ale již na místě, abychom se v klinické praxi tímto faktorem zabývali daleko více, než je tomu doposud, přinejmenším z hlediska jeho detekce, která je zatím opravdu nevalná. A pokud se v již blízké budoucnosti prokáže skutečný přínos snižování Lp(a), bude zřejmě potenciální cílová skupina příslušné léčby poměrně rozsáhlá.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný **Financování:** Práce byla podpořena programem Cooperatio – Cardiovascular Science. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** Protokoly studií, z nichž vychází vlastní data uvedená v tomto textu byly projednány a schváleny lokální Etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň.

LITERATURA

1. Berg K. A New Serum Type System in Man – The LP System. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-82.
2. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994;15:1300-31.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.
4. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43:3925-46.
5. Vrablík M, Cífková R, Freiburger T, et al. Stanovisko ČSAT ke Konsenzu Evropské společnosti pro aterosklerózu: Lipoprotein(a) při aterosklerotických kardiovaskulárních onemocněních a aortální stenóze. *AtheroRev*. 2023;8:66-76.
6. Bláha V. Lipoprotein(a) – the cardiovascular risk factor: significance and therapeutic possibilities. *Vnitřní lékařství*. 2019;64:1160-8.
7. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2160-7.
8. Mehta A, Jain V, Saeed A, et al. Lipoprotein(a) and ethnicities. *Atherosclerosis*. 2022;349:42-52.
9. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1992;12:1214-26.
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *Jama*. 2009;301:2331-9.
11. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018;392:1311-20.
12. Lamina C. Mendelian Randomization: Principles and its usage in Lp(a) research. *Atherosclerosis*. 2022;349:36-41.
13. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *Journal of lipid research*. 2016;57:1953-75.
14. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016;4:78-87.
15. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:54-66.
16. Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *Eur Heart J*. 2021;42:2186-96.
17. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal Effect of Lp(a) (Lipoprotein(a)) Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2019;50:3532-9.
18. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:304-10.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:470-7.
20. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:2982-94.
21. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11:e001696.
22. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *Journal of lipid research*. 2016;57:1751-7.
23. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139:1483-92.
24. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2020;41:4245-55.
25. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2022;387:1855-64.
26. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382:244-55.
27. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330:1042-53.
28. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *Jama*. 2023;330:2075-83.
29. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, Platt C, et al. Efficacy and Safety of an Investigational Single-Course CRISPR Base-Editing Therapy Targeting PCSK9 in Nonhuman Primate and Mouse Models. *Circulation*. 2023;147:242-53.
30. Doerfler AM, Park SH, Assini JM, et al. LPA disruption with AAV-CRISPR potentially lowers plasma apo(a) in transgenic mouse model: A proof-of-concept study. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022;27:337-51.
31. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis*. 2019;289:206-13.
32. van Buuren F, Horstkotte D, Knabbe C, Hinse D, Mellwig KP. Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017;12:55-9.