

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 preclík). 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 nejpravděpodobněji 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  $\leq 22$  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 eventuality 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)  $\geq 50$  mg/dl ( $\approx 125$  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 nezávisle zvýšené riziko srdečního selhání ( $o \approx 24$  % vyšší riziko na úrovni nejvyššího tercilu či  $o \approx 57$  % pro nejvyšší decil) (14). Komplikovanější je situace z hlediska rizika ischemické cévní mozkové příhody (iCMP), které v primární prevenci významně stoupalo až při extrémně 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/laropirant 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 alternativou 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 případě snížení LDL. To ale vede k tomu, že v praxi lze pak jen