

těžko posoudit, nakolik přínos léčby připisat 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 hepatocytu. 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 cytoplasmě, 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)  $\geq$  70 mg/dl ( $\approx$  175 nmol/l), léčené 80 mg pelacarsenu s. c. 1x za měsíc (či placebo); 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 hepatocytu 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/CaS9 (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 protilátka 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 zkrácen 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<sup>#</sup>

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

<sup>#</sup>vlastní, doposud nepublikovaná data; <sup>§</sup>hospitalizace pro infarkt myokardu, st. p. aortokoronárním bypassu či elektivní angioplastice koronárních tepen