

## Rekomendacje Ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) na temat diagnostyki i postępowania u pacjentów z podwyższonym stężeniem lipoproteiny(a)

Bożena Sosnowska<sup>1</sup>, Janina Stępińska<sup>2</sup>, Przemysław Mitkowski<sup>3</sup>, Agata Bielecka-Dąbrowa<sup>1,4</sup>, Beata Bobrowska<sup>5</sup>, Jan Budzianowski<sup>6,7</sup>, Paweł Burchardt<sup>8,9</sup>, Krzysztof Chlebus<sup>10</sup>, Piotr Dobrowolski<sup>11</sup>, Mariusz Gąsior<sup>12</sup>, Piotr Jankowski<sup>13</sup>, Jacek Kubica<sup>14</sup>, Agnieszka Mickiewicz<sup>15</sup>, Małgorzata Myśliwiec<sup>16</sup>, Tadeusz Osadnik<sup>17</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>11</sup>, Renata Rajtar-Salwa<sup>5</sup>, Kristian Wita<sup>18</sup>, Adam Witkowski<sup>19</sup>, Robert Gil<sup>20</sup>, Maciej Banach<sup>1,4,21</sup> \*

**Recenzenci:** Marek Koziński<sup>22</sup>, Iwona Gorczyca-Głowacka<sup>23</sup>

<sup>1</sup>Zakład Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Zakład Komunikacji Medycznej, Szkoła Zdrowia Publicznego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>4</sup>Klinika Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP) w Łodzi

<sup>5</sup>Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>6</sup>Klinika Kardiologii Interwencyjnej i Kardiochirurgii, Uniwersytet Zielonogórski, *Collegium Medicum*, Zielona Góra

<sup>7</sup>Wielospecjalistyczny Szpital w Nowej Soli

<sup>8</sup>Oddział Kardiologii Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu

<sup>9</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>10</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>11</sup>Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>12</sup>III Klinika Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

<sup>13</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>14</sup>Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

<sup>15</sup>Pracownia Aferezy Lipoprotein, I Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>16</sup>Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>17</sup>Katedra Farmakologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>18</sup>Katedra Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>19</sup>Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>20</sup>Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa

<sup>21</sup>Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Division of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, Stany Zjednoczone

<sup>22</sup>Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

<sup>23</sup>Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

### Jak cytować / How to cite:

Sosnowska B, Stępińska J, Mitkowski P, et al. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated lipoprotein(a) levels. Arch Med Sci. 2024; 20(1): 8–27, doi: <https://doi.org/10.5114/aoms/183522>

**Adres do korespondencji:**

prof. Maciej Banach,  
Zakład Kardiologii  
Prewencyjnej i Lipidologii,  
Uniwersytet Medyczny  
w Łodzi,  
ul. Rzgowska 281/289;  
93-338 Łódź, Polska  
oraz Ciccarone Center  
for the Prevention of  
Cardiovascular Disease,  
Division of Cardiology,  
Department of Medicine,  
Johns Hopkins University  
School of Medicine,  
600 N. Wolfe St, Carnegie  
591, Baltimore, MD 21287,  
Stany Zjednoczone;  
e-mail: maciej.banach@  
umed.lodz.pl

Copyright © 2024 Termedia  
& Banach

**STRESZCZENIE**

Lipoproteina(a) jest zbudowana z cząsteczki LDL oraz specyficznej apolipoproteiny(a). Stężenie Lp(a) we krwi jest w ok. 90% uwarunkowane genetycznie, a głównym czynnikiem genetycznym determinującym poziom Lp(a) jest wielkość izoformy apo(a), którą determinuje liczba powtórzeń domeny KIV2. Wielkość izoformy apo(a) jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia Lp(a) we krwi. Lp(a) jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Szacuje się, że podwyższony poziomu Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl ( $\geq 125$  nmol/l) występuje u ponad 1,5 miliarda ludzi na świecie. Natomiast oznaczania poziomu Lp(a) jest wykonywane zdecydowanie za rzadko, także w Polsce, gdzie właściwie dopiero od wytycznych Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego i pięciu innych towarzystw naukowych z roku 2021 zaczęto wykonywać pomiary Lp(a). Oznaczenie stężenia Lp(a) nie jest łatwe m.in. ze względu na odmienne wielkości izoformy apo(a), jednakże obecnie dostępne certyfikowane testy umożliwiają rozróżnienie osób niskiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z odpowiednią precyzją. W 2022 roku zostały opublikowane przez Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe oraz Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne pierwsze wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z podwyższonymi poziomami lipoproteiny(a). Niniejsze, pierwsze polskie wytyczne są efektem pracy ekspertów dwóch Towarzystw Naukowych i mają na celu przedstawienie jasnych, praktycznych rekomendacji dotyczących oznaczania i postępowania z podwyższonymi stężeniami Lp(a).

**Słowa kluczowe:** choroby serca i naczyń, lipoproteina(a), postępowanie, rekomendacje, ryzyko sercowo-naczyniowe

**WSTĘP**

Lipoproteina(a) [Lp(a)] została odkryta w 1963 r. przez norweskiego naukowca Kåre Berga [1]. Przez kolejne 60 lat wiedza na temat lipidów i chorób układu krążenia (CVD, *cardiovascular disease*) uległa znacznemu postępowi. Natomiast w ciągu ostatniej dekady stawało się coraz bardziej jasne, że Lp(a) jest kluczowym elementem ryzyka rezydualnego chorób sercowo-naczyniowych [2]. Wykazano, że Lp(a) jest silnie i niezależnie związana z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) oraz wystąpieniem zwężenia zastawki aortalnej (AVS, *aortic valve stenosis*). Lp(a) jest także związana z chorobą tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) oraz w mniejszym stopniu z udarem niedokrwiennym mózgu (IS) i niewydolnością serca (HF, *heart failure*) [3]. Ostatnie badania sugerują także, że wyższe poziomy Lp(a) mogą być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), wymaga to jednak dalszego potwierdzenia w badaniach [4–6]. Natomiast związek pomiędzy Lp(a), a ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej nie został potwierdzony w najnowszych doniesieniach [7, 8].

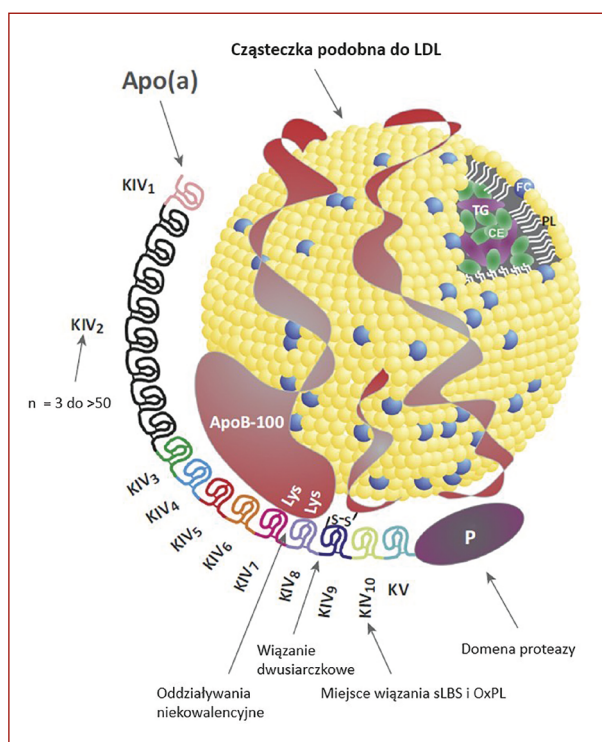
Szacuje się, że podwyższony poziom Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl ( $\geq 125$  nmol/l) występuje u ponad 1,5 miliarda ludzi na świecie [9]. Jednak oznaczanie tego parametru jest wykonywane zdecydowanie za rzadko [10–12], co wynika najczęściej wciąż z braku wystarczającej wiedzy. Obecnie nie ma dostępnych dedykowanych leków ukierunkowanych na redukcję stężenia Lp(a), a dostępne leczenie hipolipemizujące może tylko w pewnych zakresie (20–30%) modyfikować stężenie tego parametru. Celem niniejszej opinii ekspertów dwóch najważniejszych towarzystw naukowych w Polsce w tym obszarze jest przedstawienie rekomendacji klinicz-

nych dotyczących oznaczania i leczenia podwyższonych poziomów Lp(a).

**LIPOPROTEINA(A) BUDOWA CZĄSTECZKI**

Lp(a) jest lipoproteiną zbudowaną z cząsteczki podobnej do LDL oraz specyficznej apolipoproteiny(a) [apo(a)] [13] (ryc. 1). Apo(a) syntetyzowana jest w hepatocytach, cechą charakterystyczną apo(a) jest obecność białkowych struktur trójpętlowych (kringle). Apo(a) zbudowana jest z pojedynczej domeny kringle V (KV), niereaktywnej domeny podobnej do proteazy serynowej oraz 10 podtypów KIV (KIV1–KIV10), a wśród nich podtyp KIV2, który występuje od  $<3$  do  $>50$  egzemplarzy [14, 15] (ryc. 1). Liczbę powtórzeń KIV2 określa gen *LPA* [16]. Apo(a) jest połączona z apoB100 kowalencyjnie za pomocą pojedynczego wiązania dwusiarczkowego, w którym bierze udział unikalna niesparowana reszta cysteinowa (Cys4057) w domenie KIV9 [17], oraz za pomocą oddziaływań niekowalencyjnych w których biorą udział domeny KIV7 i KIV8 [18]. Domena KIV10 zawiera miejsce silnego wiązania lizyny (sLBS), które pośredniczy w interakcjach pomiędzy apo(a), a ligandami biologicznymi, takimi jak fibryna [19]. Co ważne, KIV10 zawiera również miejsce, do którego kowalencyjnie przyłączone są utlenione fosfolipidy (OxPL) [20] (ryc. 1). Większość osób (~80%) ma dwa allele apo(a) o różnej wielkości, każdy dziedziczony od jednego z rodziców [21]. Zatem u danej osoby mogą występować dwa typy cząsteczek: dwie duże, dwie małe lub różnej wielkości cząsteczki apo(a).

Lp(a) jest bogaty w estry cholesterolu i fosfolipidy oraz zawiera mniejsze ilości wolnego cholesterolu i trójglicerydów [23]. Cząsteczki Lp(a) są głównym nośnikiem OxPL wśród lipoprotein zawierających apoB [24]. Lp(a) jest głównie usuwana i katabolizowana przez wątrobę (i w mniej-



**Rycina 1.** Budowa cząsteczki lipoproteiny(a), przedrukowano/zmodyfikowano z [22] za zgodą (Nr licencji: 5705320305220)  
Skróty: CE, estry cholesterolu; FC, wolny cholesterol; P, domena podobna do proteazy; PL, fosfolipidy; TG, triglicerydy

szym stopniu przez nerki) na drodze wielu domniemanych szlaków, w których pośredniczą receptory LDL (LDLR, *LDL receptor*), receptory zmiatacze klasy B1 (SRB1) oraz receptory plazminogenu PLGR i PLGRKT [25, 26].

Fizjologiczna funkcja Lp(a) nadal nie jest poznana [16]. Mechanizm patofizjologicznego działania Lp(a) związany z ryzykiem CVD obejmuje wiele mechanizmów, w tym przede wszystkim działanie prozapalne za pośrednictwem apoB [27, 28] oraz działanie prozapalne poprzez zawartość utlenionych fosfolipidów [29–31]. Chemoatraktant dla monocytów typ-1 (MCP-1) obecny na cząsteczce Lp(a) zwiększa migrację monocytów przez barierę komórek śródbłonna do ściany naczynia. Jednocześnie Lp(a) stymuluje monocyty do zwiększonej produkcji i uwalniania cytokin prozapalnych (m.in. interleukina [IL]-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ ) [30]. Lp(a) wiąże się z ryzykiem AVS/CAVD także poprzez prozapalne i prokalcyfikacyjne działanie OxPL, które prawdopodobnie mogą przedostać się do zastawki aortalnej poprzez wiązanie przez apo(a). Fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami (Lp-PLA2) i autotaksyna, enzymy obecne na Lp(a), są również prawdopodobnie zaangażowane w patogenezę AVS/CAVD (*calcific aortic valve disease*) [32]. Warto też wspomnieć, że cząsteczka Lp(a) ma wysoką homologię (75%–99%) z plazminogenem, ale brakuje jej aktywności proteazy, dlatego też zakładano, że hamuje fibrylizację i wykazuje potencjał prozakrzepowy [33], jednak nie zostało to potwierdzone w ostatnich badaniach dotyczących

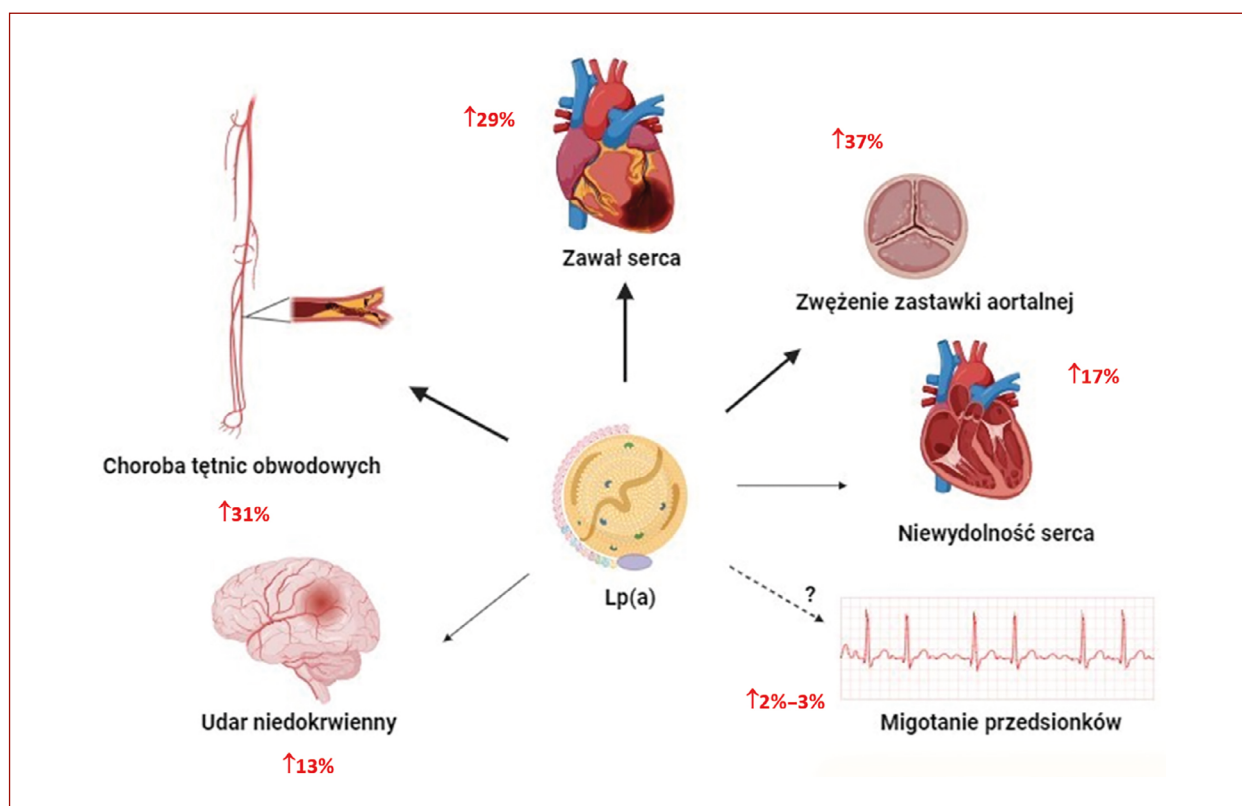
wpływu obniżenia Lp(a) na aktywność fibrynolityczną, jak i w badaniach dotyczących wpływu podwyższonego poziomu Lp(a) na zakrzepicę żylną [7, 8].

## LIPOPROTEINA(A) A CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE

Wyniki wielu badań prospektywnych, epidemiologicznych, genetycznych i randomizacyjnych badań mendlowskich wykazały, że podwyższony poziom Lp(a) jest niezależnie i przyczynowo związany z ASCVD i zwężeniem zastawki aortalnej (AVS) [34–42]. Wyniki badań z ostatnich wykazują, że narażenie na wyższe stężenia Lp(a) ma największy wpływ na ryzyko zawału mięśnia sercowego (MI, *myocardial infarction*) i zwężenia zastawki aortalnej, natomiast wpływ na ryzyko udaru niedokrwinnego, choroby tętnic obwodowych, niewydolności serca, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności ogólnej jest istotne, ale nieco słabsze (ryc. 2) [3, 43, 44].

Analiza danych brytyjskiego biobanku obejmująca 460 000 osób wykazała, że ryzyko ASCVD było o 11% wyższe dla każdego przyrostu Lp(a) o 50 nmol/l (~20 mg/dl; współczynnik ryzyka 1,11 na 50 nmol/l [95% CI, 1,10–1,12]) [45]. U osób z wysokim stężeniem Lp(a) (np. >180 mg/dl [450 nmol/l]) ryzyko ASCVD może być porównywalne z osobami z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie rodzinnym lub osobami z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną [46]. W badaniu na dużej populacji ~50000 osób, wysoki poziom Lp(a) istotnie korelował ze zwiększoną częstością występowania udaru niedokrwinnego mózgu [47]. Badania na populacji duńskiej 69764 uczestników wykazały, że poziom Lp(a) >69 mg/dl (~172 nmol/l) był związany z wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a poziom Lp(a) >93 mg/dl (~232 nmol/l) powodował obciążenie większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [47]. Związek Lp(a) z ryzykiem śmiertelności ogólnej oraz związanej z chorobami układu krążenia został potwierdzony także innych badaniach [48]. Ostatnie badania wykazały, że każde zwiększenie stężenia Lp(a) o 50 mg/dl (~125 nmol/l) wiązało się z wzrostem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z powodu ASCVD o 31% w populacji ogólnej i o 15% u pacjentów z ASCVD [49].

Lp(a) jest uznana za silny czynnik ryzyka rozwoju AVS, sprzyja zwapnieniu zastawki aortalnej (CAVS, *calcific aortic valve stenosis*) i jest powiązany z progresją CAVS, co zostało potwierdzone w wielu badaniach [47, 50–52]. Dostępne badania wskazują, że Lp(a) wpływa na ryzyko rozwoju AVS, nawet u pacjentów z poziomem Lp(a) od 20 do 64 mg/dl (~50–160 nmol/l) (1,6 [95% CI, 1,1–2,4]), natomiast u osób z poziomem >90 mg/dl (~225 nmol/l) obserwuje się prawie trzykrotny wzrost ryzyka [37]. Meta-analiza obejmująca 8 badań i 52931 uczestników wykazała, że stężenie Lp(a) w osoczu  $\geq 50$  mg/dl (125 nmol/l) było związane z 1,76-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia CAVS (RR, 1,76; 95% CI, 1,47–2,11) [53]. Analiza dwóch prospektywnych kohort obejmujących łącznie



**Rycina 2.** Związek między wysokim poziomem lipoproteiny(a) w osoczu, a chorobami sercowo- naczyniowymi (wzrost ryzyka na podstawie analizy genetycznie uwarunkowanego wzrostu ryzyka Lp(a) o jedno odchylenie standardowe wg: [63])

145 pacjentów z CAVS wykazała, że u osób z poziomem Lp(a) (>35 mg/dl [ $\sim$ 87,5 nmol/l]) była szybsza progresja choroby, a także większe ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego tj. wymiana zastawki aortalnej i zgon [52]. Dane polskie i międzynarodowe wskazują, że populacją z ASCVD najgorzej leczoną i monitorowaną pod kątem zaburzeń lipidowych są chorzy z chorobą tętnic obwodowych. Niestety podwyższone stężenie Lp(a) także dodatkowo zwiększa ryzyko PAD i jej powikłań. W badaniu, w którym wzięło udział 1472 pacjentów z PAD, uczestnicy z poziomem Lp(a) >30 mg/dl (75 nmol/l) byli obciążeni większym ryzykiem operacji związanej z PAD (HR 1,20 [95% CI, 1,02–1,41]) i rewaskularyzacji obwodowej kończyny dolnej (HR 1,33 [95% CI, 1,06–1,66]) [54]. W przeglądzie systematycznym obejmującym 15 badań i 493650 pacjentów większość badań potwierdziło istotny związek między wysokim poziomem Lp(a), a ryzykiem PAD. Stwierdzono także, że wysoki poziom Lp(a) wiąże się ze zwiększoną progresją PAD, ryzykiem chromania przestankowego, nawrotu istotnego zwężenia oraz ryzykiem hospitalizacji i zgonu [55]. Wykazano, że wyższe poziomy Lp(a) są niezależnie powiązane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn (MALE, *major adverse limb events*) [56]. Ostatnio opublikowana analiza połączonych danych z dwóch randomizowanych badań klinicznych TRA2P-TIMI 50 i FOURIER obejmująca

pacjentów ze stabilną miażdżycową chorobą naczyń potwierdza istotny związek Lp(a) z progresją miażdżycy tętnic kończyn dolnych [57].

Związek między Lp(a), a niewydolnością serca jest w znacznym stopniu zależny od wpływu Lp(a) na chorobę tętnic wieńcowych i CAVS. Wyniki dużego badania kontrolnego obejmującego 143087 uczestników potwierdziły związek wariantów genetycznych LPA z ryzykiem HF, każdy wzrost stężenia o 50 nmol/l ( $\sim$ 20 mg/dl) wiązał się z 5% wzrostem ryzyka rozwoju HF [58].

Nie do końca potwierdzona jest także (bezpośrednia) rola Lp(a) w rozwoju AF. Analiza danych brytyjskiego biobanku obejmująca 435 579 uczestników wykazała, że każdy wzrost Lp(a) o 50 nmol/l ( $\sim$ 20 mg/dl) wiązał się ze wzrostem ryzyka wystąpienia AF o 3% [59]. Chociaż sama choroba wieńcowa jest czynnikiem ryzyka pojawienia się AF, wg niektórych autorów Lp(a) może wpływać na rozwój AF niezależnie od ASCVD [60, 61]. Metaanaliza obejmująca 275 647 przypadków AF i 2,1 miliona pacjentów z Lp(a) wykazała, że zwiększenie stężenia Lp(a) wiązało się ze bardzo niewielkim zwiększonym ryzykiem AF w badaniach opartych na randomizacji mendelowskiej (OR 1,024; 95% CI, 1,007–1,042; I<sub>2</sub> = 87,72%;  $P < 0,001$ ). Wykazano wyższe ryzyko AF w kohorcie europejskiej (OR 1,023; 95% CI, 1,007–1,040; I<sub>2</sub> = 89,05%;  $P < 0,001$ ) i niskie ryzyko (OR 0,940; 95% CI, 0,893–0,990) w populacji chińskiej [4]. Z drugiej strony



Garg i wsp. zauważyli odwrotną zależność między stężeniem Lp(a), a występowaniem AF po obserwacji wynoszącej prawie 13 lat [62]. Najnowszy przegląd systematyczny obejmujący 11 badań obserwacyjnych i prawie 1,25 miliona pacjentów nie potwierdził jednoznacznie przydatności oceny Lp(a) jako markera ryzyka AF w praktyce klinicznej i podkreśla konieczność przeprowadzenia kolejnych badań w tym zakresie [6].

**Opinia ekspertów:** Podwyższone stężenie lipoproteiny(a) jest niezależnym (rezydualnym) czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i Lp(a) powinna być oznaczana przynajmniej raz w życiu u każdej osoby (IA). Dostępne dane wskazują na silny związek przyczynowo-skutkowy między podwyższonymi stężeniami Lp(a) a wzrostem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i jej powikłań, choroby tętnic obwodowych, udaru niedokrwienego mózgu (nawet o 30% na każdy wzrost stężenia o 20–50 mg/dl [50–125 nmol/l]), a także bardzo duże ryzyko rozwoju stenozy zastawki aortalnej (nawet trzykrotnie wyższe dla wysokich stężeń Lp(a))

### STĘŻENIE LP(A), CZYNNIKI GENETYCZNE

Stężenie Lp(a) we krwi wynosi od <0.1 mg/dl do >300 mg/dl (<0.2–750 nmol/l) i w około 90% jest uwarunkowane genetycznie [64]. Głównym czynnikiem genetycznym determinującym poziom Lp(a) we krwi jest (zależna od wielkości izoform apo(a)) odmienna liczba kopii związana z liczbą powtórzeń kodujących kringle-IV (K-IV) w genie LPA. Liczba powtórzeń domeny K-IV typu 2 określa wielkości izoformy apo(a) i jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia Lp(a) [65]. Mała liczba powtórzeń domeny K-IV typu 2 ( $\leq 22$ ) charakteryzuje małe izoformy apo(a) i wiąże się z wyższym stężeniem Lp(a) w porównaniu do dużych izoform apo(a) [16]. Jednak dokładny związek między stężeniami izoformy apo(a) i Lp(a) jest złożony, a nieliniowy i modyfikowany również przez funkcjonalne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) [66]. Dwa dobrze znane SNP wpływające na stężenie Lp(a) to rs10455872 i rs3798220 zwykle obserwowane w przypadku małych izoform apo(a) i determinujące wysokie stężenia Lp(a) [39].

Stężenie Lp(a), po urodzeniu jest niskie, wzrasta wraz z wiekiem do ok 5 roku życia, kiedy to najczęściej osiąga taką wartość jaka jest oznaczana w życiu dorosłym [67], okazuje się, że może jednak dalej wzrastać, aż do wieku dorosłego [68, 69]. Na stężenie Lp(a) wpływa rasa oraz płeć. Niższe stężenia Lp(a) występują u rasy chińskiej (śr. 16 nmol/l [ $\sim 6,4$  mg/dl]), białej (19 nmol/l [ $\sim 7,6$  mg/dl]) i południowoazjatyckiej (31 nmol/l [ $\sim 12,4$  mg/dl]), a najwyższe u rasy czarnej (75 nmol/l [ $\sim 50$  mg/dl]) [45]. Obserwuje się, że kobiety zarówno rasy białej jak i czarnej mają wyższy poziom Lp(a) o ok 5%–10% w porównaniu do mężczyzn [70–72]. Dodatkowo u kobiet poziom Lp(a) jest bardziej zmienny i zwykle wzrasta w okresie menopauzy [73]. Ostatnie badania wykazały wzrost poziomu Lp(a) o 27% u kobiet po menopauzie [71].

### INNE CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA STĘŻENIE LP(A)

Czynniki genetyczne mają silny wpływ na stężenie Lp(a) jednak niektóre czynniki inne niż genetyczne mogą modyfikować jej stężenie. Zmiana stylu życia ma minimalny wpływ na poziom Lp(a) [74]. Wyniki ostatnich badań dotyczących żywienia wykazały, że zastosowanie diety niskowęglowodanowej bogatej w tłuszcze nasycone spowodowało obniżenie stężenia Lp(a) o 15%, oraz zmniejszenie poziomu insuliny i triglicerydów (po 20 tygodniach w porównaniu z dietą wysokowęglowodanową) [75]. W innym badaniu zastosowanie diety ketogenicznej powodowało obniżenie Lp(a) o 26% (po 3 tygodniach) [76]. Z drugiej jednak strony wykazano, że dieta ketogeniczna może prowadzić do podwyższenia stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C i apoB [77], zwiększenia ryzyka cukrzycy typu 2 [78] oraz w konsekwencji wzrostu śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny [79]. Stąd dotychczasowe badania nie są wystarczające, aby rozważać stosowanie diety niskowęglowodanowej/ketogenicznej u osób z podwyższonym stężeniem Lp(a) [80].

Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych (SFA), które jest powiązane z niższym stężeniem LDL-C i redukcją ryzyka CVD, powodowało wzrost stężenia Lp(a) [81]. Odwrotny wpływ redukcji SFA w diecie na LDL-C i Lp(a) [82], mimo braku danych co do znaczenia klinicznego tej rozbieżności, rodzi pewne pytania dotyczące zaleceń dietetycznych [83].

Wydaje się prawdopodobne, że wzrost stężenia Lp(a) w wyniku redukcji SFA może odgrywać niedocenianą rolę jako czynnik warunkujący ryzyko CVD u osób z bardzo wysokim stężeniem Lp(a) i wciąż podwyższonym stężeniem LDL-C [83]. Dlatego też podejście do rekomendacji dietetycznych powinno być spersonalizowane [84].

Aktywność fizyczna, zwiększenie wysiłku fizycznego, podobnie jak intensywny trening wysiłkowy lub zwiększenie wydolności krążeniowo-oddechowej nie mają wpływu lub mają minimalny wpływ na stężenie Lp(a), natomiast znacząco wpływają na stężenie innych lipidów i lipoprotein, szczególnie na triglicerydy oraz cholesterol HDL, a dopiero przy ubytku masy ciała na LDL-C [85]. Minimalny efekt modulujący wysiłku fizycznego na poziom Lp(a) odnotowano u dzieci i dorosłych poniżej 35 roku życia oraz chorych na cukrzycę, wymaga to jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach [74].

Endogenne hormony płciowe mają niewielki wpływ lub brak wpływu na poziom Lp(a) [73] choć ostatnie dane wskazują na zwiększenie stężenia Lp(a) u kobiet w okresie menopauzalnym. Natomiast post-menopauzalna hormonalna terapia zastępcza, zmniejsza stężenie Lp(a) o 20%–25% [86]. W ciąży wartość Lp(a) wzrasta  $\sim 2$  krotnie, a po porodzie wraca do poziomu wyjściowego [87], stąd niektóre dostępne badania wskazywały na wzrost ryzyka powikłań ciążyowych, w tym stanu przedrzucawkowego, niskiej masy urodzeniowej czy porodu przedwczesnego, a niektóre wytyczne zalecają monitorowanie stężenia Lp(a)

w ciąży [88]. Dane są jednak niejednoznaczne, a ostatnia badanie randomizacji mendlowskiej wydaje się nie potwierdzać związku przyczynowo-skutkowego między stężeniem Lp(a) a ryzykiem stanu przedrzucawkowego [89].

Leczenie hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem tego hormonu powoduje 2-krotny wzrost stężenia Lp(a) [90, 91]. Stężenie Lp(a) jest obniżone w nadczynności tarczycy, a zwiększone w niedoczynności tarczycy [92]. Leczenie jawnej nadczynności tarczycy tyreostatykiem lub terapią z jodem radioaktywnym spowodowało wzrost stężenia Lp(a) o 20–25% [92]. Lewotyroksyna w jawnej i subklinicznej niedoczynności tarczycy nieznacznie zmniejsza poziom Lp(a) [93].

Choroby nerek podwyższają poziom Lp(a), zaczyna on rosnać nawet we wczesnych stadiach uszkodzenia nerek [94]. Zespół nerczycowy powoduje 3–5-krotny wzrost [95] (w porównaniu z kontrolą), a u pacjentów dializowanych otrzewnowo obserwowano 2-krotny wzrost stężenia Lp(a) (w porównaniu z grupą kontrolną) [96]. Przeszczep nerki

normalizuje poziom Lp(a) do wartości wyjściowych [97]. Stężenie Lp(a) zależy od syntezy apo(a), które ma miejsce w komórkach wątroby, stąd wraz z postępem uszkodzenia wątroby zmniejsza się stężenia Lp(a) [98, 99] (tab. 1).

**Opinia ekspertów:** Za stężenie Lp(a) w ok. 90% odpowiadają czynniki genetyczne. Na pozostałe ok. 10% może mieć wpływ przede wszystkim dieta, zaburzenia hormonalne czy choroby nerek i/lub wątroby. Istnieją różnice stężenia Lp(a) między kobietami i mężczyznami (wartości Lp(a) średnio wyższe nawet o 10% u kobiet, dodatkowo ulegają zwiększeniu po menopauzie nawet o 30%), w zależności od rasy, w mniejszym stopniu zależą od wieku. Poza generalnymi zasadami prewencji mającymi na celu zmianę stylu życia, optymalizację leczenia chorób współistniejących, nie ma żadnych dodatkowych rekomendacji postępowania w kontekście czynników pozagenetycznych dla Lp(a).

**Tabela 1.** Czynniki inne niż genetyczne i ich wpływ na stężenie Lp(a). Zmodyfikowano i uzupełniono na podstawie [100]. Na podstawie: [101–104]

Czynnik ryzyka/choroba/intervencja	Wpływ na Lp(a)	Uwagi/rekomendacje
<b>Związane ze zmianą stylu życia</b>		
Obniżenie stężenia nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA)	↑ do 15%	Nie rekomenduje się zmiany zaleceń dietetycznych mających na celu redukcję SFA. (III B)
Dieta niskowęglowodanowa/ketogeniczna	↓ 15%–25%	Nie zaleca się stosowania diety ketogenicznej w celu obniżenia stężenia Lp(a) (III B)
Produkty naturalne <sup>1</sup> (nutraceutyki, składniki diety), w tym: L-karnityna (1–4 g/d), CoQ10 (120–300 mg/d), błonnik (15 g/d) oraz <i>Ginkgo biloba</i> (240 mg/d)	↓ 30%	W zależności od wyjściowego stężenia Lp(a). Dane ograniczone, wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach (IIb B)
<b>Zaburzenia hormonalne</b>		
Nadczynność tarczycy	↓ do 25% w trakcie leczenia tyreostatykiem lub jodem radioaktywnym	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Niedoczynność tarczycy	↑; ↓ do 20% w przypadku terapii zastępczej	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Hormon wzrostu	↑ 2 × w trakcie leczenia	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Ciąża	↑ 2 ×	Zaleca się oznaczenie i monitorowanie stanu matki ze względu na zwiększone ryzyko poronienia, nawracającej utraty ciąży i/lub wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu. Wydaje się, że nie ma związku przyczynowego ze stanem przedrzucawkowym.
Menopauza	↑ do 30%	
Pomenopauzalna hormonalna terapia zastępcza (np. z zastosowaniem tibolonu czy raloksifenu) <sup>2,3</sup>	↓ do 30%	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
<b>Przewlekłe choroby współistniejące</b>		
Przewlekła choroba nerek	↑ <2 ×	Zaleca się optymalizację leczenia.
Zespół nerczycowy	↑ 3–5 ×	Zaleca się optymalizację leczenia.
Dializoterapia	↑ 2 ×	Zaleca się optymalizację leczenia.
Przewlekła choroba wątroby	–	Zaleca się optymalizację leczenia.
<b>Interwencje farmakologiczne</b>		
Tocilizumab	↓ do 40%	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Tamoksifen <sup>4</sup>	–	Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Inhibitory proteazy i/lub terapia antyretrowirusowa		Nie zaleca się modyfikacji terapii.
Statyny	↑ 6%–7%	Nieistotny klinicznie. Nie zaleca się modyfikacji terapii.

**Tabela 2.** Rekomendacje dotyczące badania lipoproteiny(a)

Rekomendacje	Klasa <sup>a</sup>	Poziom
Stężenie Lp(a) zaleca się oznaczać co najmniej raz w życiu u każdej dorosłej osoby	I	C
Należy rozważyć oznaczanie stężenia Lp(a) możliwie jak najwcześniej, nawet u osób poniżej 18 rż., w celu oceny ryzyka, wykonania diagnostyki kaskadowej, monitorowania i modyfikacji stylu życia	IIa	C
Pomiar Lp(a) należy rozważyć u wszystkich pacjentów z przedwczesnym wystąpieniem choroby sercowo-naczyniowej, brakiem oczekiwanego efektu leczenia statyną, a także w przypadku osób o granicznym ryzyku między umiarkowanym i wysokim, w celu lepszej stratyfikacji ryzyka	IIa	B
Pomiar Lp(a) można rozważyć u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u chorych z rodzinną hipercholesterolemią, a także u kobiet w ciąży jako ocena ryzyka poronienia, przy nawracających utratach ciąży i ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego	IIb	B
Więcej niż jeden pomiar Lp(a) można rozważyć u osób ze stężeniem Lp(a) z tzw. szarej strefy — 30–50 mg/dl (75–125 nmol/l), z wartościami granicznymi punktów odcięcia dla grup ryzyka (tab. 3) i/lub z czynnikami ryzyka/chorobami, które istotnie mogą wpływać na stężenie Lp(a) (tab. 1)	IIb	C
Zaleca się, by ponowny pomiar był wykonany przy użyciu testu, który podaje wynik w nmol/l (określa liczbę cząsteczek Lp(a)) w celu lepszej stratyfikacji ryzyka	I	C
Należy rozważyć badania przesiewowe krewnych osób z wysokim stężeniem Lp(a)	IIa	C
W przypadku dostępności można rozważyć badanie wielkości izoform apo(a) oraz badania genetycznego, co ułatwia oszacowanie ryzyka oraz odpowiedź na zastosowane leczenie	IIb	C

Klasa zaleceń i poziom wiarygodności danych wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

## U KOGO I KIEDY POWINNO SIĘ BADAĆ LP(A)?

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA) zalecają, aby każdy dorosły miał oznaczone stężenie Lp(a) przynajmniej raz w życiu w celu identyfikacji osób z bardzo wysokim wrodzonym poziomem Lp(a), które znacznie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe [100, 105] (tab. 2). Wydaje się jednak, że podobnie do oznaczania pełnego profilu lipidowego w bilansie 6-latka, które wydaje się wkrótce stanie się możliwe w Polsce i pozwoli na wczesne rozpoznawanie rodzinnej hipercholesterolemii (FH, *familiar hypercholesterolemia*), także badanie Lp(a) w wieku dziecięcym wydaje się zasadne, choć wciąż przede wszystkim brakuje skutecznego postępowania (poza monitorowaniem), które pozwoliłoby skutecznie obniżyć Lp(a) jak najwcześniej (oraz badań wskazujących na istotne korzyści takiej interwencji).

Stąd jak na razie szczególnie ważne jest oznaczenie poziomu tej lipoproteiny u pacjentów z przedwczesnym wystąpieniem choroby sercowo-naczyniowej, w przypadku braku oczekiwanego efektu leczenia statyną (dane wskazują, że u pacjentów bez odpowiedzi lub z niewielką odpowiedzią na leczenie statynami można oczekiwać podwyższonego stężenia Lp(a) [106], a także u osób o granicznym ryzyku między umiarkowanym, a wysokim w celu lepszej stratyfikacji ryzyka. Pomiar Lp(a) należy także rozważyć u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u chorych z rodzinną hipercholesterolemią, a także u kobiet w ciąży jako prewencję poronienia, przy nawracających utratach ciąży i ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego [88].

Według dostępnych danych pojedynczy dokładny pomiar stężenia molowego Lp(a) wydaje się wystarczający do oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego [107]. Jednakże powtórny pomiar poziomu Lp(a) zaleca się u pacjentów, u których stężenie Lp(a) w pierwszym pomiarze wynosiło 30–50 mg/dl (75–125 nmol/l), czyli jest to wartość z tzw. szarej strefy lub blisko wartości punktów odcięcia dla grup ryzyka (tab. 3; co mogłoby skutkować zmianą ryzyka sercowo-naczyniowego danego pacjenta); najlepiej, aby ponowny pomiar był wykonany przy użyciu testu, który podaje wynik w nmol/l (określa liczbę cząsteczek Lp(a)) celu lepszej stratyfikacji ryzyka [108]. Wielokrotny pomiar Lp(a) można także rozważyć u pacjentów, u których rozwinęła się przewlekła choroba nerek, w szczególności zespół nerczycowy, ponieważ te schorzenia mogą powodować znaczny wzrost Lp(a) [95]. Dodatkowo u kobiet zaleca się ponowne oznaczenie Lp(a) po 50. roku życia [73] (tab. 1, tab. 2).

Rekomendacje te są szczególnie ważne, ponieważ najnowsze wyniki badania OCEAN (a)- Dose donoszą o długoterminowej znaczącej zmienności osobniczej poziomów Lp(a) u pacjentów z ASCVD i podwyższonym wyjściowym stężeniem Lp(a), co sugeruje, że konieczny może być pomiar tego parametru jednak więcej niż jeden raz w życiu [109]. Autorzy badania obserwowali aż 10% (SD 3,9%) średnie wahania stężenia Lp(a). Bezwzględne zaobserwowane różnice w czasie w grupie placebo podczas wszystkich wizyt wyniosły średnio 22 ± 21 nmol/l (9 ± 8,5 mg/dl), przy maksymalnej bezwzględnej różnicy wynoszącej do 135 nmol/l (54 mg/dl). Według opublikowanego w 2022 roku konsensusu Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) oraz wytycznych *American Heart Association* (AHA) zalecane są badania przesiewowe krew-

**Tabela 3.** Strategie interwencji jako funkcja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i nieleczzonego stężenia Lp(a)

Całkowite ryzyko SN bez uwzględnienia Lp(a) (PoI-SCORE) %		Stężenie Lp(a)					
		<10 mg/dl (<25 nmol/l)	10–30 mg/dl, (25–75 nmol/l)	20–50 mg/dl, (75–125 nmol/l)	50–75 mg/dl, (125–188 nmol/l)	75–100 mg/dl, (188–250 nmol/l)	≥100 mg/dl, (≥250 nmol/l)
Pre-wen-cja pierwotna	<1, małe ryzyko	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne*	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia
	≥1 do <5 lub ryzyko umiarkowane	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia
	≥5 do <10 lub ryzyko duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia
	≥10 lub ryzyko bardzo duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia
Pre-wencja wtórna	Bardzo wysokie ryzyko	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia

Tabela ma charakter poglądowy wskazując, że przy wysokich wartościach Lp(a) ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego jest znacznie niedoszacowane. Pokazuje także, że modyfikacja czynników ryzyka, takich jak podwyższony poziom LDL-C i/lub ciśnienie krwi, może zmniejszyć ogólne ryzyko danej osoby, nawet jeśli ryzyko przypisywane Lp(a) nie ulegnie zmianie. Do oceny ryzyka związanego z podwyższonym stężeniem Lp(a) oraz efektami interwencji zmniejszającymi Lp(a) i inne czynniki ryzyka stosuj kalkulator dostępny na stronie: <http://www.lpaclinicalguidance.com>. \*Farmakoterapia oznacza optymalne leczenie czynników ryzyka, związanych ze stężeniem cholesterolu LDL, ciśnieniem krwi, stężeniem glukozy. Przygotowano na podstawie [100]

nych osób z wysokim stężeniem Lp(a) [100, 105]. Ostatnio opublikowane badanie przekrojowe brytyjskiego biobanku potwierdziło, że skuteczność kaskadowych badań przesiewowych krewnych pierwszego stopnia osób z wysokim poziomem Lp(a), wynosi ponad 40% [110]. Badania przesiewowe zaleca się także u młodych osób, u których w wywiadzie wystąpił udar niedokrwieny mózgu lub w rodzinie występował przedwczesny ASCVD lub wysoki poziom Lp(a), bez innych możliwych do zidentyfikowania czynników ryzyka. Kaskadowe badanie w kierunku wysokiego Lp(a) jest zalecane w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej, wysokiego Lp(a) w wywiadzie rodzinnym oraz ASCVD wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym [100].

### JAK CZĘSTO BADANE JEST STĘŻENIE LP(A)?

Szacuje się, że podwyższone stężenie Lp(a) >50 mg/dl (≥125 nmol/l) występuje u ponad 1,4 miliarda ludzi na świecie [9]. W Europie ok. 20% kobiet i 20% mężczyzn ma stężenie Lp(a) >50 mg/dl (>125 nmol/l) [88, 100], a u osób z ASCVD i/lub FH nawet >30% pacjentów może mieć podwyższone stężenie Lp(a). Jednak stężenie Lp(a) nie

jest wciąż niestety powszechnie oznaczane [111]. Europejskie Towarzystwo Miazdźcowe w ramach projektu Sieci Klinik Lipidowych (LCN, *Lipid Clinic Network*) przeprowadziło badanie ankietowe w celu sprawdzenia jak szeroko rozpowszechnione są rutynowe badania poziomu Lp(a). Ankietę wypełniło 151 klinicystów, spośród których 75,5% ankietowanych zadeklarowało, że rutynowo dokonują pomiaru Lp(a) w praktyce klinicznej. Jednak wśród wszystkich badanych europejskich centrach wyniki były bardzo zróżnicowane, w krajach Europy zachodniej ~90% lekarzy odnotowało, że rutynowo zleca pomiary stężenia Lp(a) natomiast w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, wartość ta wynosiła ~49% [10]. Warto też zaznaczyć, że dane te są zdecydowanie zawyżone, ponieważ były przeprowadzone wśród lekarzy pracujących w wyspecjalizowanych centrach lipidologicznych.

Badania przeprowadzone w 6 akademickich ośrodkach medycznych stowarzyszonych z Uniwersytetem Kalifornijskim w Stanach Zjednoczonych na ponad 5 mln dorosłych wykazały, że częstość oznaczania Lp(a) utrzymuje się na bardzo niskim poziomie i wynosi 0,3%,



**Tabela 4.** Klasyfikacja stężenia Lp(a) w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego. Zmodyfikowano na podstawie [88]

	Wartość docelowa	Wartości podwyższone
Lipoproteina(a)	<30 mg/dl (75 nmol/l)	30–50 mg/dl (75–125 nmol/l) umiarkowane ryzyko >50 mg/dl – 180 mg/dl (>125 nmol/l – 450 nmol/l) duże ryzyko >180 mg/dl (>450 nmol/l) bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe

a częstość wśród pacjentów z chorobami układu krążenia <4% [11]. W badaniu obejmującym wszystkich dorosłych (4,6 mln) zarejestrowanych w największej organizacji zajmującej się ochroną zdrowia w Izraelu wykazano, że tylko 0,1% osób miało badany poziom Lp(a) w latach 2015–2021 [12].

### TRUDNOŚCI W OZNACZANIU STĘŻENIA LP(A)

Oznaczenie stężenia Lp(a) nie jest łatwe, ponieważ w zależności od wybranego testu można uzyskać odmienne wyniki, co częściowo zależy od wielkości izoformy apo(a) [100, 112, 113]. Komercyjnie dostępne testy do oznaczenia stężenia Lp(a) to testy immunoenzymatyczne wykorzystujące przeciwciała poliklonalne przeciwko apo(a). Testy te są w mniejszym lub większym stopniu wrażliwe na izoformy apo(a) dlatego oznaczone stężenie Lp(a) może być potencjalnie niedoszacowane w przypadku małych izoform lub przeszacowane, gdy obecne są duże izoformy. Do precyzyjnego oznaczenia stężenia Lp(a) powinno stosować się testy oparte na przeciwciałach skierowanych przeciwko unikalnej domenie apo(a) kringle V, które pozwoliłyby na rozpoznanie każdej cząsteczki Lp(a) tylko raz [100, 114].

Testy wrażliwe na izoformy podają masę cząsteczki Lp(a) (mg/dl), a testy niewrażliwe na izoformy podają stężenie molowe (nmol/l) liczby cząsteczek apo(a). Zastosowanie standardowego współczynnika do przeliczania jednostek z mg/dl na nmol/l jest nieprecyzyjne i dlatego nie jest zalecane do stosowania przez klinicystów [115], choć, ze względu na istniejące różnice w stosowanych testach, wciąż jest szeroko stosowane (najczęstszy przelicznik to:  $nmol/l = 0.4 \times mg/dl$  oraz  $mg/dl = 2.5 \times nmol/l$ ). Ostatnie wyniki subanalizy badania ODYSSEY Outcomes z alirokumabem, w którym mierzono Lp(a) trzema różnymi testami (z wykorzystaniem immunoenzymatycznych testów masowych, testów molowych oraz molowych opartych na spektrometrii masowej), wykazały podobną redukcję ryzyka niezależnie od zastosowanej metody pomiaru stężenia Lp(a) [116].

Niedawno opracowano i zwalidowano metodę spektrometrii masowej pod kątem standaryzacji pomiarów Lp(a), która rozwiązuje problem polimorfizmów wielkości poprzez selekcję specyficznych peptydów do oznaczania ilościowego, które nie są obecne w regionie KIV2 [117]. Obecnie trwają też badania nad globalną standaryzacją pomiarów stężenia Lp(a), które poprawią interpretację diagnostyczną oraz podejmowanie decyzji klinicznych dotyczących ryzyka CVD zależnego od Lp(a) [117, 118].

### JAKIE STĘŻENIE WSKAZUJE NA ZWIĘKSZONE RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE?

Zależność między stężeniem Lp(a), a ryzykiem sercowo-naczyniowym ma liniowy charakter co oznacza, że ryzyko rośnie wraz ze wzrostem stężenia Lp(a) [45]. Istnieje potrzeba ze strony lekarzy określenia progu stężenia Lp(a) przy którym ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta. Poziom Lp(a), który wymaga podjęcia odpowiednich interwencji klinicznych to >30 mg/dl (>75 nmol/l) (tab. 4) [100]. Osoby których poziom Lp(a) znajduje się pomiędzy 30 a 50 mg/dl (75–125 nmol/l) należą do tzw. szarej strefy, która zależy zarówno od dokładności zastosowanego testu do oceny stężenia Lp(a), ale także od wszystkich czynników ryzyka konkretnego pacjenta [100]. Osoby te jednak mają już podwyższone ryzyko działań niepożądanych i należy je zaliczyć do grupy ryzyka umiarkowanego. Duże ryzyko jest dla wszystkich chorych ze stężeniem Lp(a) >50 mg/dl (>125 nmol/l), a właściwie dla przedziału stężenia 50–180 mg/dl (125–450 nmol/l), natomiast bardzo duże dla wartości >180 mg/dl (450 nmol/l).

### JAK STRATYFIKOWAĆ RYZYKO?

Szeroko stosowane narzędzia do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej nie uwzględniają poziomu Lp(a). W 2021 roku w polskich wytycznych 6 towarzystw naukowych postępowania w zaburzeniach lipidowych po raz pierwszy zastosowano podwyższone stężenie Lp(a) >50 mg/dl (125 nmol/l) jako dodatkowy parametr definiujący ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjenta po ostrym zespole wieńcowym z cukrzycą [88]. Jeśli stężenie Lp(a) jest wysokie, ale nie jest uwzględnione w obliczaniu ryzyka to wyliczone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest znacznie niedoszacowane [43]. Na podstawie analizy danych z brytyjskiego biobanku, konsensus EAS wykazał, że u osób, u których poziom Lp(a) wynosi 30, 50, 75, 100 i 150 mg/dl w porównaniu do osób ze średnim stężeniem Lp(a) 7 mg/dl następuje zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego odpowiednio o 1,22; 1,40; 1,65, 1,95 i 2,72. Zatem jeśli wyjściowe ryzyko wynosi 25% i dodatkowo jest wysoki poziom Lp(a) np. 150 mg/dl to ryzyko wzrasta z 25% do 68% [43, 100].

EAS w swoich rekomendacjach w 2022 roku przestał nowy, niezwykle przydatny kalkulator oceny ryzyka, w którym uwzględniony jest poziom Lp(a) w połączeniu z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 3) (<http://www.lpaclinicalguidance.com/>) [43, 100].

**Tabela 5.** Wpływ aktualnie dostępnych terapii hipolipemizujących na poziom Lp(a)

Interwencja	Wpływ na poziom Lp(a)
Statyny	możliwy ↑ o 6%–10%
Ezetymib	↓ do 7%
Kwas bempediowy	brak wpływu
Alirokumab	↓ 25%–35%
Ewolokumab	↓ 25%–35%
Inclisiran	↓ 20%–25%
Niacyna	↓ 30%–40%
Afereza Lp(a)	↓ 25%–40%

Kalkulator ten szacuje ryzyko zawału serca lub udaru mózgu do 80. roku życia, z lub bez uwzględnienia stężenia Lp(a).

### OBECNIE DOSTĘPNE TERAPIE WPŁYWAJĄCE NA STĘŻENIE LP(A)

Obecnie dostępne leki hipolipemizujące mają wpływ na stężenia Lp(a), ale ich działanie w tym zakresie jest zróżnicowane i najczęściej niewystarczające (tab. 5).

W przypadku statyn istnieją sprzeczne wyniki badań dotyczące ich wpływu na poziom Lp(a). Część badań wykazała, że statyny skutecznie obniżają poziom Lp(a) [119,120], inne wskazywały na wzrost Lp(a) o 10%–20% [121, 122]. Istnieją również badania pokazujące brak wpływu statyn na stężenie Lp(a) [123]. Poza tym wpływ na Lp(a) może być różny w zależności od rodzaju statyn [124]. Rozbieżności w wynikach badań może tłumaczyć fakt, że statyny wpływają na poziom Lp(a) w różny sposób u pacjentów z dyslipidemią, w zależności od fenotypu apo(a). Statyny zwiększają stężenie Lp(a) wyłącznie u pacjentów z fenotypem apo(a) o niskiej masie cząsteczkowej (LMW) ( $\leq 22$  KIV), u tych osób można zaobserwować średni bezwzględny wzrost nawet o  $>30$  mg/dl ( $>40\%$ ) [125].

Wzrost stężenia Lp(a) powodowany przez statyny nie ma znaczenia klinicznego i nie ma zaleceń dotyczących zaprzestania leczenia statynami u pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a) [43, 88, 100, 125]. Meta-analiza 20 randomizowanych badań klinicznych obejmująca 23605 uczestników wykazała, że atorwastatyna w porównaniu do innych statyn wykazuje nieco gorszy wpływ na poziom Lp(a), natomiast pitawastatyna może potencjalnie zmniejszać poziom Lp(a) [126]. Potwierdziły to także wyniki badania VISION, wskazując brak efektu pitawastatyna na Lp(a), a nawet numeryczne zmniejszenie stężenia Lp(a) [127]. Ewentualna zmiana statyny na pitawastatynę u pacjentów z podwyższonym Lp(a) wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach. W opublikowanych właśnie rekomendacjach polskich ekspertów wskazują oni na możliwość rozważenia stosowania pitawastatyny u osób z podwyższonym stężeniem Lp(a) (zalecenie IIb), podkreślając jednocześnie konieczność dalszych badań potwierdzających tę zależność, jak również oceniających wpływ pitawastatyny na wielkość izoform apolipoproteiny(a) [128].

Ezetymib działa neutralnie lub może powodować niewielkie obniżenie Lp(a) choć prawdopodobnie nie ma to znaczenia klinicznego [129]. Podobnie w przypadku kwasu bempediowego wykazano, że nie ma on istotnego klinicznie wpływu na stężenie Lp(a) [130]. To jednak powoduje, przy wzroście stężenia Lp(a) w wyniku zastosowania statyn, że leczenie skojarzone z mniejszą dawką statyn może być optymalnym rozwiązaniem w tej grupie osób, choć dalsze badania są potrzebne by potwierdzić wpływ takiego postępowanie na stężenie Lp(a) i redukcję ryzyka.

Badania FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES wykazały, że inhibitory PCSK9 obniżyły poziom Lp(a), ewolokumab o średnio 29,5% [131, 132], a alirokumab o śr. 23,5% [133]. Na podstawie subanaliz wyników z badań klinicznych FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES, wykazano bezwzględne zmniejszenia ryzyka CVD z 2,4% do 3,7% (ARR 1,3%; NNT = 77) [134]. Z innej analizy tego samego badania wynika, że zmniejszenie Lp(a) wynikające ze stosowania alirokumabu może także istotnie zmniejszyć ryzyko PAD [135]. W badaniu, w którym oceniano wpływ wczesnego rozpoczęcia terapii ewolokumabem na stężenie Lp(a) po pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej u pacjentów z zawałem serca wykazano, że wczesne rozpoczęcie leczenia ewolokumabem w skojarzeniu ze pitawastatyną szybko zahamowało wzrost stężenia Lp(a) w porównaniu do stosowania samej pitawastatyny. Ewolokumab (inhibitory PCSK9) może częściowo łagodzić wzrost poziomu Lp(a) wywołanego przez statyny, co sugeruje jego korzyść w zarządzaniu ryzykiem rezydualnym u pacjentów z podwyższonym stężeniem Lp(a) po zawale serca [136]. Redukcję Lp(a) w wyniku podawania PCSK9i osiąga się poprzez podwójny mechanizm obejmujący zarówno zwiększony katabolizm jak i zmniejszoną produkcję Lp(a) [137]. Dla porównania, dostępne dane dotyczące terapii opartej o mechanizm interferencji RNA, na podstawie wyników badań ORION 10 i ORION 11 wykazały obniżenie Lp(a) o ~20% po zastosowaniu inklisiranu [138,139].

Warto podkreślić, że rozmiar apo(a) jest niezależnym wyznacznikiem odpowiedzi na PCSK9i w zakresie obniżenia stężenia Lp(a). Obecność każdej dodatkowej domeny kringle jest powiązana ze zwiększoną redukcją Lp(a) o 3%; innymi słowy im większy rozmiar dominującej izoformy apo(a), tym większa względna redukcja Lp(a). Wyjaśnia to częściowo zmienną skuteczność PCSK9i i pozwala na indywidualizację terapii poprzez identyfikację pacjentów, którzy odniosą największe korzyści w obniżeniu Lp(a) [140].

Warto przypomnieć, że w programie lekowym B101 w Polsce nie ma wskazań co do zastosowania modulatorów białka PCSK9 do obniżenia stężenia Lp(a), podobnie jest w większości krajów europejskich [88, 100]. Można zastosować modulatory białka PCSK9 do redukcji podwyższonego stężenia Lp(a), jeśli pacjent jednocześnie spełnia inne obowiązujące kryteria programu lub w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), która z pewnością w Polsce jest stosowana za rzadko.

Z aktualnych danych wynika, że korzystne działanie na poziom Lp(a) może wykazywać niacyna, która jest lekiem niedostępnym w Polsce i Europie [108]. Niacyna może zmniejszać Lp(a) w sposób zależny od dawki średnio o ~30%–40% i o około 20% u osób z najwyższym poziomem Lp(a) [88, 141]. Niacynę można stosować w połączeniu z terapią statynami. Wykazano, że u osób w których poziom Lp(a) przekraczał 300 nmol/l (120 mg/dl), redukcja Lp(a) podczas leczenia niacyną wynosiła 63% w porównaniu z 3,9% redukcją w przypadku terapii statynami. Badania genetyczne, ujawniły specyficzny wariant genu promotora *LPA*, który wydawał się zwiększać skuteczność leczenia niacyną [142]. Wykazano, że wpływ niacyny na Lp(a) jest także uzależniony od wielkości izoformy apo(a) [143]. Zastosowanie niacyny spowodowało obniżenie poziomu Lp(a) o 28% i fosfolipazy A2 związanej z lipoproteiną (Lp-PLA2) o 22% w grupie o niskiej masie cząsteczkowej (LMW) apo(a), natomiast w grupie o wysokiej masie cząsteczkowej (HMW) izoformy apo(a) nie obserwowano istotnych zmian w poziomie Lp(a) [144]. W innym badaniu, w którym analizowano wpływ niacyny na Lp(a) stwierdzono, że największe rozmiary izoform apo(a) (odpowiadające niższemu poziomowi Lp(a)) spowodowały redukcję Lp(a) o 50% i 4 nmol/l w wartościach bezwzględnych, natomiast najmniejsze rozmiary izoform apo(a) (odpowiadające wyższemu poziomowi Lp(a)) wykazały redukcję Lp(a) o 16% i 30 nmol/l w wartościach bezwzględnych [141] — podobny efekt obserwujemy dla inhibitorów PCSK9. W związku z pojawieniem się badań, które wykazały brak korzyści klinicznych w wyniku zastosowania niacyny oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [145, 146, 147] obecne wytyczne EAS i wytyczne polskie nie rekomendują jej stosowania [88, 100].

Wyniki powyższych badań wskazują, że u pacjentów z podwyższonym poziomem Lp(a) należałoby zlecić badania genetyczne i fenotypowanie, które mogłyby służyć jako dodatkowe narzędzie do oceny ryzyka CVD oraz dobrania najlepszej dostępnej terapii (statyny, niacyna, inhibitory PCSK9) [142, 143]. Jednakże obecnie dostępne techniki oznaczenia izoform apo(a) są złożone, kosztowne, a ich dostępność jest wciąż bardzo ograniczona [148].

Aferesa lipoprotein jest wydajną i skuteczną opcją terapeutyczną obniżającą poziom Lp(a). [149, 150]. Pojedynczy zabieg aferazy zmniejsza Lp(a) o około 60%–75%, a regularne zabiegi co 1–2 tygodnie redukują Lp(a) o około 25%–40% w porównaniu do wartości wyjściowych [151, 152, 153]. Badania wykazały, że zastosowanie aferazy lipoprotein u pacjentów z ASCVD i podwyższonym stężeniem Lp(a) powoduje znaczną redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych. Prospektywne wielośrodkowe badanie 170 pacjentów z ASCVD i Lp(a) >60 mg/dl wykazało istotne zmniejszenie rocznej częstości MACE po wdrożeniu terapii aferazą [154]. Dane z niemieckiego rejestru aferazy lipoprotein (GLAR) u pacjentów z ASCVD z podwyższonym poziomem Lp(a) wykazały obniżenie Lp(a) o 72,4% oraz znaczącą redukcję częstości zdarzeń ASCVD (>80%) w ciągu 7 lat, niezależnie od wyjściowych pozio-

mów LDL-C [155]. W badaniach w USA zaobserwowano zmniejszenie Lp(a) o 63% oraz redukcję o 94% poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu średniego okresu leczenia aferazą lipoprotein wynoszącą 48 miesięcy [156]. Badania przeprowadzone u polskich pacjentów wykazały 73% obniżenie stężenia Lp(a) oraz istotną redukcję incydentów sercowo-naczyniowych [157]. Obserwowano ponadto dodatkowy efekt w postaci zmian w profilu kwasów tłuszczowych [158]. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z oporną dławicą i Lp(a) >50 mg/dl aferaza lipoprotein poprawiała perfuzję mięśnia sercowego w rezonansie magnetycznym, wydolność fizyczną w teście 6-minutowego marszu oraz jakość życia [159]. Nie przeprowadzono jednak do tej pory randomizowanego badania oceniającego zastosowanie aferazy lipoprotein u pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a), ukierunkowanego na analizę incydentów sercowo-naczyniowych [160].

Aferesa lipoprotein jest pierwszą metodą leczenia podwyższonych wartości Lp(a), która uzyskała wstępną zgodę Agencji Żywności i Leków (FDA) do stosowania u pacjentów z Lp(a) >60 mg/dl (>150 nmol/l) niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C [160]. Aferazę lipoproteinową można rozważyć u pacjentów z bardzo wysokim poziomem Lp(a) i postępującą ASCVD pomimo optymalnego leczenia innych czynników ryzyka [100]. Aferesa jest metodą bezpieczną, skuteczną, jednakże inwazyjną, kosztowną i o ograniczonej dostępności. Do najczęstszych (stosunkowo rzadkich — 3%–6%, w większości łagodnych do umiarkowanych) objawów ubocznych należą: zmiany w miejscu nakłucia (głównie żył obwodowych), przemijająca hipotonia, hipokalcemia [161].

Mipomersen (oligonukleotyd antysensowy [ASO, *antisense oligonucleotide*] — ukierunkowany na mRNA apo(B)) jest w stanie obniżyć Lp(a) w zakresie 21%–27% [162–164], ale jego profil bezpieczeństwa sprawia, że jego stosowanie jest ograniczone do osób z homozygotyczną FH i nie jest odpowiedni dla rutynowego podawania w celu obniżenia poziomu Lp(a) [165]. Jest to lek niedostępny w Polsce.

Obecne terapie stosowane w celu obniżenia LDL-C wywierają umiarkowany wpływ na Lp(a). Zmniejszanie ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych może wymagać większych redukcji Lp(a) przy zastosowaniu silniejszych i ukierunkowanych terapii, które są wciąż w fazie badań klinicznych (tab. 6).

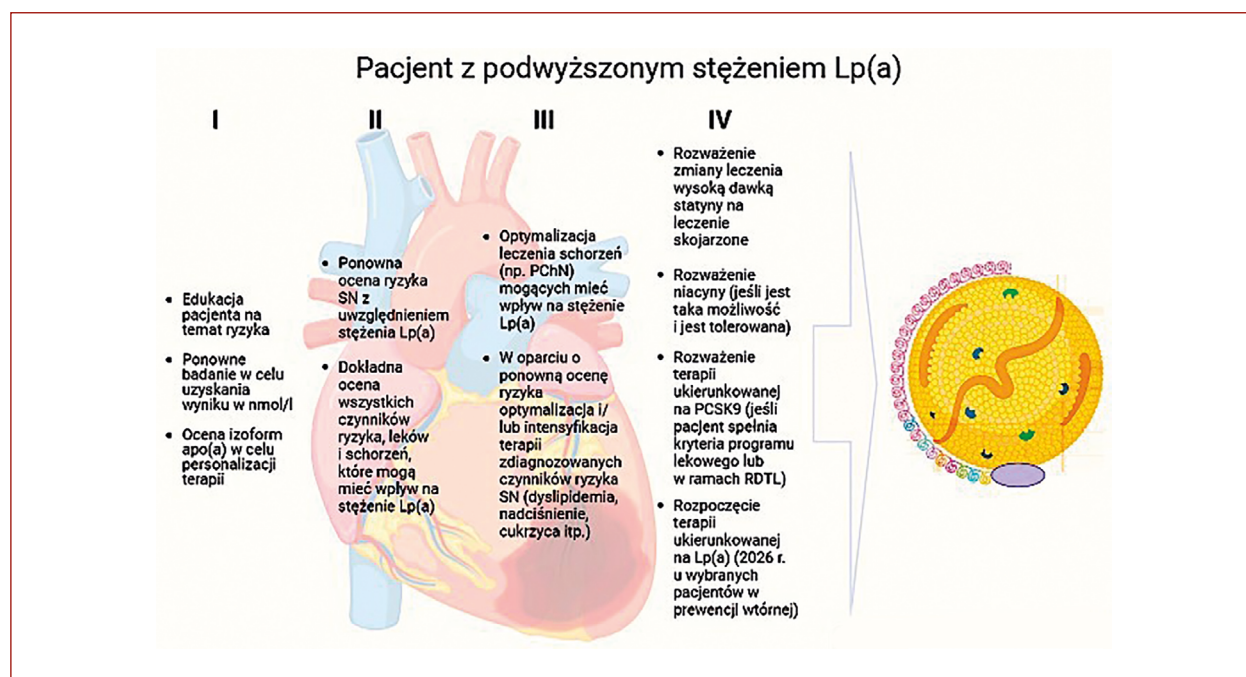
## POSTĘPOWANIE PRZY PODWYŻSZONYM STĘŻENIU LP(A)

Obecnie nie ma zatwierdzonych leków ukierunkowanych na obniżenie stężenia Lp(a), dlatego przy podwyższonych wartościach Lp(a) rekomendowane jest postępowanie mające na celu obniżenie ryzyka ogólnego poprzez zmianę stylu życia oraz intensywne leczenie lub optymalizacja leczenia pozostałych czynników ryzyka, które można skutecznie leczyć zgodnie z obowiązującymi zaleceniami (ryc. 3 i tab. 7 i 8) [88, 100].

**Tabela 6.** Nowe leki obniżające poziom Lp(a) w fazie rozwoju klinicznego

Nazwa leku	Klasa	Redukcja Lp(a)	Faza badania klinicznego	Producent
Pelacarsen (TQJ230; IONIS-APO(a)-LRX, AKCEA-APO(a)-LRX, ISIS 681257)	ASO	>70%	III	Novartis Pharmaceuticals
Olpasiran (AMG-890, ARO-LPA)	siRNA	71%–97%	III	Amgen, Arrowhead Pharmaceuticals
Zerlasiran (SLN360)	siRNA	96%–98%	II	Silence Therapeutics plc
Lepodisiran (LY3819469)	siRNA	96%–97%	II	Eli Lilly and Company
Muvalaplin (LY3473329)	Inhibitor Lp(a)	63%–65%	II	Eli Lilly and Company
Obicetrapib (TA-8995)	Inhibitor CETP	~50%	III	NewAmsterdam Pharma

Skróty: ASO, oligonukleotydy antysensowce; CETP, białka transportujące estry cholesterol; siRNA, małe interferujące RNA



**Rycina 3.** Rekomendowana ścieżka postępowania u chorych z podwyższonym stężeniem Lp(a). Zmodyfikowano na podstawie [108]  
Skróty: PChN, przewlekła choroba nerek; RDTL, ratunkowy dostęp do technologii lekowych; SN, sercowo-naczyniowe

Zmiany stylu życia mają minimalny wpływ na Lp(a), ale istotnie wpływają na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe, optymalizując ciśnienie tętnicze krwi, stężenie lipidów, glukozy, istotnie zmniejszając długoterminowe ryzyko ASCVD [88, 166].

Wydaje się, że niewielki wzrost Lp(a) po leczeniu statynami nie ma znaczenia klinicznego. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami polskich ekspertów można rozważyć zmianę statyny na pitawastatynę u pacjentów z podwyższonym Lp(a), ale dalsze badania są wciąż potrzebne by potwierdzić ten wpływ, szczególnie w kontekście wpływu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku podwyższonych wartości Lp(a) należy rozważyć zmianę leczenia statyną na leczenie skojarzone statyny z dostępnymi lekami — ezetymibem lub połączenia ezetymibu z kwasem bempediowym (który ma być dostępny od 2024 r. w Polsce) i leczenia skojarzonego opartego na hamowaniu białka PCSK9 (tab. 5 i 7) [167]. Aferezę

lipoprotein można rozważyć u pacjentów z bardzo wysokim poziomem Lp(a) (>60 mg/dl [150 nmol/l]) i postępującą ASCVD pomimo optymalnego leczenia innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [100] (tab. 7 i 8).

Postępowanie w przypadku pacjenta bezobjawowego z wysokim stężeniem Lp(a) obejmuje zalecenie zmian w zakresie modyfikowalnych czynników ryzyka poprzez zmianę stylu życia i leczenie zgodnie z wytycznymi. Ocenę wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych można rozważyć u pacjenta już w wieku 45–50 lat, wynik równy zero lub niski pozwala zmniejszyć obawy pacjenta w związku z podwyższonym poziomem Lp(a). Należy sprawdzić, czy w rodzinie występuje (przedwczesny) ASCVD i zaproponować rodzinne badania przesiewowe w kierunku wysokiego Lp(a). W przypadku niektórych pacjentów należy rozważyć skierowanie do poradni lipidowej lub ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) [88, 100].



**Tabela 7.** Rekomendacje dotyczące postępowania z podwyższonymi stężeniami Lp(a)

Rekomendacje:	Klasa	Poziom
Rekomendowane jest badanie stężenia Lp(a) z zastosowaniem metody oceniającej liczbę cząsteczek Lp(a) (w nmol/l), niewrażliwej na liczbę powtórzeń kringle IV-2 (KIV-2)	I	C
W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia Lp(a) zaleca się u każdego chorego ponowną ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego z zastosowaniem algorytmu zaproponowanego w tab. 3/rekomendowanego kalkulatora ryzyka, a następnie odpowiednią modyfikację leczenia	I	C
W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia Lp(a) u pacjenta w prewencji pierwotnej, w celu właściwej stratyfikacji ryzyka, należy rozważyć wykonanie tomografii komputerowej tętnic wieńcowych z oceną wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych	IIa	B
W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia Lp(a) u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka można rozważyć zamianę monoterapii statynami na leczenie skojarzone statyną w mniejszej dawce i ezetymibu lub leczenie potrójne z modulatorami białka PCSK9 (w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego oraz celu terapeutycznego)	IIb	C
Aferezę lipoprotein należy rozważyć u pacjentów z postępującą chorobą sercowo-naczyniową potwierdzoną klinicznie lub obrazowo, pomimo optymalnej kontroli wszystkich pozostałych czynników ryzyka i stężenia Lp(a) $\geq 60$ mg/dl (150 nmol/l) (niezależnie od poziomu LDL-C)	IIa	B

Klasa zaleceń i poziom wiarygodności danych wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

**Tabela 8.** Praktyczne rekomendacje postępowania u pacjentów różnych grup ryzyka z podwyższonym stężeniem Lp(a)  $> 50$  mg/dl (125 nmol/l)

Grupy pacjentów	Sugerowane postępowanie
Pacjent w wieku $> 40$ lat z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym dotychczas nieleczony	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, rozważenie włączenia małej dawki statyny
Pacjent w grupie wysokiego ryzyka leczony statyną	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, intensyfikacja leczenia statynami, można rozważyć dołączenie ezetymibu <sup>a</sup>
Pacjent w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego <sup>b</sup> leczony maksymalną dawką statyny	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, natychmiastowa terapia skojarzona maksymalną dawką statyny z ezetymibem, rozważenie włączenia modulatorów białka PCSK9 <sup>c</sup>
Pacjent z postępującą chorobą sercowo-naczyniową potwierdzoną klinicznie lub obrazowo, pomimo optymalnej kontroli wszystkich pozostałych czynników ryzyka i utrzymującego się stężenia Lp(a) $\geq 60$ mg/dl (150 nmol/l) (niezależnie od poziomu LDL-C)	Zmiana stylu życia, optymalizacja postępowania z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, natychmiastowa terapia skojarzona maksymalną dawką statyny z ezetymibem, rozważenie włączenia modulatorów białka PCSK9 <sup>c</sup> , rozważenie aferazy Lp(a)

<sup>a</sup>Preferowane jest leczenie oparte na tabletkach złożonej (FDC); <sup>b</sup>Zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej; <sup>c</sup>W ramach programu lekowego B101 lub RDTL

## PRZYSZŁE CELOWANE TERAPIE OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE LP(A)

Silny związek pomiędzy Lp(a), a ryzykiem sercowo-naczyniowym przyczynił się do rozwoju nowych leków mających na celu obniżenie stężenia Lp(a) (tab. 6) [168]. Leki ukierunkowane na redukcję Lp(a) to głównie terapie oparte na RNA, obejmujące antysensowne oligonukleotydy (ASO) oraz małe interferujące RNA (siRNA), które pozwalają na selektywne wyciszenie genu LPA. Mechanizm działania ASO i siRNA polega na zmniejszeniu stężenia Lp(a) poprzez hamowanie syntezy białka apo(a).

Pelakarsen, antysensowny oligonukleotyd drugiej generacji jest kowalencyjnie związany z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc), co zapewnia wychwyt poprzez receptory asialoglikoproteinowe, znajdujące się na hepatocytach, poprawiając w ten sposób siłę działania i bezpieczeństwo leku. Dotychczasowe badania wykazały, że lek był dobrze

tolerowany i powodował obniżenie poziomu Lp(a) o 72% i 80% w zależności od dawki odpowiednio 60 mg co 4 tygodnie i 20 mg co tydzień [169]. Redukcja Lp(a) była niezależna od wariantów genetycznych LPAi wielkości izoformy [170]. Obecnie pelakarsen, podawany w dawce 80 mg podskórnie raz na miesiąc, znajduje się w fazie 3 badań klinicznych określających wpływ leku na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (badanie Lp(a)HORIZON, NCT04023552). Przewidywany termin zakończenia badania to maj 2025 roku [168].

Olpasiran (AMG-890), Zerlasiran (SLN360) i Lepodisiran (LY3819469) to siRNA sprzężone z GalNAc podawane podskórnie. Olpasiran powodował obniżenie Lp(a) w zależności od dawki od 71% do 97% [171]. Obecnie jest w 3 fazie badań klinicznych (badanie Ocean(a), NCT05581303), a przewidywany termin zakończenia to grudzień 2026 r. Wyniki, których możemy spodziewać

się w 2027 roku dostarczą nowych informacji na temat właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych olpasiranu, najlepszego dawkowania i jego wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Zerlasiran w dwóch najwyższych pojedynczych dawkach 300 mg i 600 mg powodował obniżenie poziomu Lp(a) odpowiednio o 96% i 98%, a po 150 dniach od podania stężenie Lp(a) w osoczu było nadal znacząco obniżone (odpowiednio o 70% i 81%) [172]. Niedawno rozpoczęło się randomizowane, kontrolowane placebo badanie II fazy (NCT05537571), do którego włączono 160 uczestników z grupy wysokiego ryzyka ASCVD z poziomem Lp(a) powyżej 125 nmol/l (50 mg/dl). Celem tego badania jest zbadanie profilu bezpieczeństwa, skuteczności i tolerancji zelasiranu, a jego zakończenie szacuje się na czerwiec 2024 r. [173].

Lepodisiran jest w początkowej fazie badań, obecnie ukończone zostało badanie kliniczne fazy I (NCT04914546), do którego włączono 48 osób dorosłych bez chorób układu krążenia i ze stężeniem Lp(a)  $\geq 75$  nmol/l (lub  $\geq 30$  mg/dl) [174]. Po 168 dniach największą redukcję stężenia Lp(a) uzyskano dla podawanej podskórnie pojedynczej dawki 304 mg -96% i 608 mg — 97%. W 337 dniu mediana zmiany stężenia lipoprotein(a) wyniosła -94% w grupie otrzymującej 608 mg lepodisiranu. Aktualnie trwa badanie fazy 2 (NCT05565742), kontrolowane placebo, które oceni skuteczność i bezpieczeństwo lepodisiranu u 254 uczestników z poziomem Lp(a) powyżej 175 nmol/l (70 mg/dl) w ciągu 20 miesięcy. Oczekuje się, że badanie zakończy się w październiku 2024 roku [175].

Muwalaplin (LY3473329) to selektywny małowcząsteczkowy inhibitor syntezy Lp(a) przyjmowany doustnie, który hamuje tworzenie Lp(a) poprzez blokowanie interakcji apo(a)- apo B100, unikając jednocześnie interakcji z homologicznym białkiem jakim jest plazminogen. Wyniki badań I fazy (NCT04472676) wykazały, że był dobrze tolerowany i powodował maksymalne zmniejszenie Lp(a) od 63% do 65% [176]. Obecnie trwa badanie fazy II (badanie KRAKEN, NCT05563246), którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa muwalaplinu u dorosłych uczestników z podwyższonym poziomem Lp(a) ( $\geq 175$  nmol/L; 70 mg/dl) o wysokim ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zaplanowano ukończenie badania na styczeń 2024 r. [177].

Obicetrapib jest selektywnym inhibitorem białek transportujących estry cholesterolu (CETP) nowej generacji znajdującym się w fazie badań klinicznych pod kątem zmniejszania zarówno stężenia LDL-C, jak i częstości występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu u pacjentów z dyslipidemią (badanie ROSE, NCT04753606) wykazano, że

obicetrapib w dawce doustnej 5 mg i 10 mg w porównaniu z placebo, jako uzupełnienie intensywnej terapii statynami (40 mg lub 80 mg atorwastatyny lub 20 mg lub 40 mg rosuwastatyny) powodował obniżenie Lp(a) odpowiedni o 33,8% i 56,5% [178] (tab. 6).

### Informacje o artykule

**Konflikt interesów:** Niniejszy dokument ekspercki powstał jako inicjatywa ekspertów dwóch towarzystw naukowych — Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), bez żadnego dodatkowego finansowania. W napisaniu niniejszego dokumentu nie uczestniczyła żadna dodatkowa osoba spoza grupy zaproszonych ekspertów (*medical writer*).

Po ostatecznej akceptacji merytorycznej rekomendacje zostaną jednocześnie opublikowane w języku angielskim w *Archives of Medical Science* (czasopiśmie wskazanym przez PTL) i w języku polskim w *Zeszytach Edukacyjnych Kardiologii Polskiej* (czasopiśmie wskazanym przez PTK), aby dotrzeć do jak największej liczby osób zainteresowanych.

PM — wynagrodzenie za wykłady/grupy doradcze od: Novartis, Sanofi, Amgen; ABD — wynagrodzenie za wykłady od Novartis; BB — współpracowała jako konsultant/otrzymywała wynagrodzenie za wykłady od: Amgen, Exceed Orphan, Novartis, Polpharma, Sanofi; PB — wynagrodzenie za wykłady od: Amgen, Novartis, Sanofi, Sandoz, Teva; PD — wynagrodzenie za wykłady/grupy doradcze od: Amgen, Sanofi, Novartis; PJ — wynagrodzenie za wykłady od: Amgen, Novartis, Sanofi; JK — wynagrodzenia za wykłady od: Amgen, Novartis, Sanofi; AM — wynagrodzenia za wykłady od: Novartis, Amgen, Sanofi, Fresenius Medical Care; AP — uczestnictwo w badaniu klinicznym finansowanym przez Amgen; RRS — konsultant/wynagrodzenie za wykłady od Amgen, Sanofi, Novartis, Exceed Orphan, Polpharma; AW — grupy doradcze oraz honoraria za wykłady dla Novartis i Sanofi; RG — wynagrodzenia za wykłady od: Novartis, Amgen, Sanofi; MB — wynagrodzenie za wykłady od: Adamed, Amgen, Daiichi Sankyo, Exceed Orphan, KRKA, Polpharma, Mylan/Viatri, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi, Teva, Zentiva; uczestnictwo w grupach doradczych dla: Adamed, Amgen, Daiichi Sankyo, Esperion, NewAmsterdam, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi; granty od: Amgen, Daiichi Sankyo, Mylan/Viatri, Sanofi; pozostali autorzy nie zgłosili konfliktu interesu.

### PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo znajduje się w *Archive of Medical Science*: Arch Med Sci. 2024; 20(1): 8–27, doi: <https://doi.org/10.5114/aoms/183522>