אבחון וטיפול ברמות Lipoprotein(a) מוגברות בישראל: נייר עמדה מטעם החברה הישראלית למניעה וטיפול בטרשת עורקים והאיגוד הישראלי למדעי המעבדה הרפואית

ברק צפריר[1]
רונן דורסט[2]
קלרה הניג[3]
יעקב הנקין[4]
אלנה יצחקוב[5]
מריאל קפלן[6]
דב גביש[7]

[1]המערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי כרמל, חיפה
[2]המערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי הדסה עין כרם, ירושלים
[3]אגף המעבדות, מרכז רפואי בני ציון, חיפה
[4]השירות לקרדיולוגיה מניעתית וטיפול בכולסטרול ושומני הדם, מרכז רפואי סורוקה, באר שבע
[5]המכון לאנדוקרינולוגיה, מטבוליזם ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי תל אביב סוראסקי, איכילוב
[6]אגף המעבדות, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה
[7]מרפאה קרדיו־מטבולית, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים

תקציר

Lipoprotein(a) [Lp(a)] הוא חלבון שומני המורכב מיחידה דמוית Low-density lipoprotein (LDL) המכילה כולסטרול ו־Apolipoprotein B (apo B), המקושרת בקשר קוולנטי לחלקיק Apolipoprotein(a). רמת Lp(a) בדם נקבעת בעיקר גנטית, וההערכה היא, כי ל־20%–25% מהאוכלוסייה הכללית יש רמות Lp(a) מוגברות מעל הסף הקשור לעלייה בסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם. רמת Lp(a) גבוהה מעודדת תהליכי דלקת והסתיידות כלי דם, היווצרות רובד (פלאק) הטרשת וקרישיות יתר.

כמו כן, בעבודות תצפית, ובעבודות אפידמיולוגיות וגנטיות, נמצא קשר ישיר, עצמאי, וככל הנראה סיבתי, בין רמות Lp(a) בדם להתפתחות מחלות לב וכלי דם משנית לטרשת העורקים, כמו גם להיצרות מסוידת של מסתם הוותין. עבודות מחקר מראות כי למדידת Lp(a) יכולת להשפיע על ריבוד וניבוי סיכון קרדיווסקולרי, והיא עשויה להשפיע על תהליך קבלת החלטות קליניות בנוגע לאבחון וטיפול מוקדם בגורמי הסיכון. הטיפול התרופתי בסטטינים ובאזטימיב אינו יעיל בהפחתת רמות Lp(a), ולמעכבי האנזים Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) השפעה מועטה יחסית על הפחתת Lp(a). אף על פי כן, יש כיום בתהליכי פיתוח מתקדמים תרופות במנגנון עיכוב mRNA המאפשרות לעכב ישירות את יצירת חלבון ה־LPA בכבד וכתוצאה מכך להפחית באופן ניכר את רמת ה־Lp(a) בדם. תרופות אלו נמצאות כעת בשלבי מחקר קליני הבוחן את השפעתן על הפחתת אירועים קרדיווסקולריים.

מסמך עמדה מדעי זה נכתב על ידי ועדה מטעם החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת עורקים, והאיגוד הישראלי למדעי המעבדה הרפואית (אילמ"ר), במטרה ליצור אחידות בשיטות המדידה של Lp(a), הוריות (התוויות) לביצוע הבדיקה ודיווח התוצאות, בכדי לשפר את האבחון והטיפול ברמות Lp(a) מוגברות בישראל.

מילות מפתח: טרשת עורקים; כולסטרול; ליפופרוטאין (a); מחלות לב וכלי דם; מסתם הוותין (אבי העורקים).

Keywords: Atherosclerosis; Cholesterol; Lipoprotein(a); Cardiovascular disease; Aortic valve stenosis.

הקדמה

מידע רב הצטבר בשנים האחרונות בנוגע לתפקיד של lipoprotein(a) [Lp(a)] בהתפתחות מחלות לב וכלי דם משנית לטרשת העורקים והיצרות מסתם הוותין (המסתם האאורטלי). עדויות אלו - מכניסטיות, אפידמיולוגיות, הדמייתיות וגנטיות, תומכות בקשר סיבתי בין Lp(a) ומחלות לב וכלי דם, והניעו את הפיתוח של תרופות חדשניות המפחיתות באופן סלקטיבי את רמות ה־Lp(a) בדם, ונמצאות כעת בשלבים מתקדמים של מחקר קליני. מספר ניירות עמדה פורסמו בתקופה האחרונה על ידי גופים בינלאומיים מובילים ובהם דיון מקיף בנושאים שונים הקשורים ל־Lp(a) כולל פתוגנזה, אפידמיולוגיה, גנטיקה, שיטות מדידה, קשר לתחלואה, ריבוד סיכונים וטיפולים נוכחיים ועתידיים. להעמקה בהיבטים השונים הקשורים ל־Lp(a) הקוראים מופנים לבחינת ניירות עמדה אלו [1-3]. במסמך העמדה הנוכחי נסקור בקצרה את המידע הקיים לגבי Lp(a), אך נתמקד בהיבטים הקשורים למדידת רמות Lp(a) והגישה הטיפולית באנשים עם רמת Lp(a) מוגברת במטרה ליצור אחידות בשיטות המדידה, ההוריות לביצוע הבדיקה ודיווח התוצאות.

Lipoprotein(a) – סקירה

Lp(a) הוא חלבון שומני המורכב מיחידה דמוית Low-density lipoprotein (LDL) המכילה כולסטרול

טבלה 1: סיכום הנחיות לביצוע בדיקת המעבדה לרמות Lp(a)

המלצה	דרגת המלצה Class of recommendation
מומלץ שבדיקת Lp(a) תבוצע בשיטה שאינה תלויה בגודל האיזופורמים של apo(a), ומציגה עקביות לחומר כיול (reference material) SRM2B–Lp(a) בהתאם לסטנדרטיזציה שהוגדרה ע"י גופים רגולטורים (WHO Expert Committee on Biological Standardization)	חזקה
מומלץ כי תוצאות רמות Lp(a) ידווחו ביחידות מדידה מולריות: נמול/ל (nmol/l).	
אין פקטור המרה מדויק המאפשר לתרגם תוצאות של Lp(a) מיחידות של מ"ג/ד"ל ליחידות נמול/ל, ולכן על המדידה להתבצע עם כייל שעבורו הוגדרו יחידות נמול/ל.	
מדידת Lp(a) אינה דורשת צום.	
לצורך הערכת סיכון קרדיווסקולרי, סביר להגדיר ערכי Lp(a) מעל 50 מ"ג/ד"ל או 125 נמול/ל כערכי סף הקשורים לסיכון קרדיווסקולרי מוגבר, וערכי ביניים 30–50 מ"ג/ד"ל ו־75–125 נמול/ל כ"אזור אפור" מבחינת הגדרת הסיכון הכרוך ב־Lp(a).	

וחלבון APO-B, אשר מקושרת בקשר דיסולפידי לחלקיק ייחודי המכונה Apo(a). חלקיק זה מורכב ממבנה שרשראות הנקראות Kringles (מסוג IV ו־V) ואזור פרוטאזה לא פעילה, אשר להן מבנה הומולוגי בחלקו לפלזמינוגן (תרשים 1).

Lp(a) תואר לראשונה בשנת 1963 על ידי Kåre Berg, פרופ' לגנטיקה רפואית מנורווגיה. אולם הוכח במחקרים אפידמיולוגיים וגנטיים נרחבים - בייחוד בשני העשורים האחרונים - כי לרמת Lp(a) בדם יש קשר עצמאי חזק, הנראה כסיבתי, להתפתחות מחלות לב וכלי דם, בעיקר למחלת לב כלילית אך גם למחלת כלי דם היקפית, אירוע מוח (Stroke) והיצרות מסוידת של מסתם הוותין. ל־Lp(a) יש נטייה לדבוק ברובד הטרשת ולחדור לדפנות כלי הדם. הוא בעל השפעות פתוגניות משולבות: פרו־אטרוגניות עקב ריבוי כולסטרול (חלקיק דמוי LDL), השפעות מעודדות דלקת והסתיידויות בכלי הדם, עם שקיעה של Oxidized phospholipids.

בנוסף, משוער כי ל־Lp(a) השפעות מעודדות קרישיות־יתר המיוחסות למבנה ההומולוגי של apo(a) לפלזמינוגן, עם עיכוב שפעול של פלזמינוגן ופירוק קרישי דם. אולם

טבלה 2: סיכום הוריות לביצוע בדיקת הדם לרמות Lp(a)

המלצה	דרגת המלצה Class of recommendation
מומלץ לשקול ביצוע בדיקת דם לרמות Lp(a) לכל אדם בוגר פעם אחת בחיים, בכדי לזהות אנשים עם רמות Lp(a) גבוהות המעמידים אותם בסיכון קרדיווסקולרי מוגבר.	בינונית
זיהוי רמות Lp(a) גבוהות מאד מעל 180 mg/dl או 430 nmol/l, יאפשר לאתר מטופלים בדרגת סיכון קרדיווסקולרי מוגבר לאורך חייהם בדומה למטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית הטרוזיגוטית.	חזקה
מומלץ לשקול ביצוע בדיקת דם לרמות Lp(a) באוכלוסייה הבוגרת כחלק מהערכת סיכון לפתח מחלות לב וכלי דם במטופלים עם: • היסטוריה של מחלה קרדיווסקולרית טרשתית מוקדמת בקרוב משפחה דרגה ראשונה (גבר עד גיל 55, אישה עד גיל 65). • מחלה קרדיווסקולרית טרשתית מוקדמת (גבר עד גיל 55, אישה עד 65), בייחוד בהיעדר גורמי סיכון מסורתיים נוספים. • היפרכולסטרולמיה משפחתית, או היפרכולסטרולמיה ראשונית ניכרת עם ערכי כולסטרול LDL מעל 190 mg/dL. • מטופלים המוגדרים בדרגת סיכון קרדיווסקולרי "גבוה־מאד", בכדי להגדיר בצורה טובה יותר אילו מטופלים יפיקו תועלת רבה יותר מטיפול תרופתי במעכבי PCSK9.	חזקה
• רמת סיכון גבולית בין סיכון בינוני לגבוה במחשבוני הערכת סיכון קרדיווסקולרי ב 10 שנים, בכדי לשפר את ריבוד הסיכונים במניעה ראשונית, והחלטה על צורך בטיפול תרופתי מונע. • היסטוריה משפחתית של רמת Lp(a) מוגברת (Cascade screening). • תגובה פחותה מהצפוי לטיפולים תרופתיים להורדת כולסטרול, על אף היענות טובה לטיפול התרופתי. • מחלה טרשתית פרוגרסיבית, על אף טיפול תרופתי אופטימלי ועמידה ביעדי טיפול בהיפרליפידמיה. • היצרות מסוידת של מסתם אאורטלי בגיל צעיר או אשר מתקדמת בקצב מהיר. • בצעירים (מתחת לגיל 20) : (א) הורה או אח עם רמת Lp(a) מוגברת, (ב) שבץ מוחי איסכמי מאטיולוגיה לא ידועה, (ג) היפרכולסטרולמיה משפחתית, (ד) קרוב משפחה דרגה ראשונה עם מחלה קרדיווסקולרית טרשתית בגיל צעיר.	חזקה

טבלה 3: סיכום המלצות טיפוליות לרמות Lp(a) מוגברות

המלצה	דרגת המלצה Class of recommendation
באנשים עם רמת Lp(a) גבוהה, יש לאתר ולטפל בשלב מוקדם ובאופן מקיף בכל גורמי הסיכון הקרדיווסקולרים, ולעודד לשמירת אורחות חיים בריאים.	חזקה
במטופלים המוגדרים במחשבוני הערכת סיכון כבעלי רמת סיכון גבולית בין סיכון בינוני לגבוה – רמת Lp(a) מוגברת יכולה לשמש כגורם מעצים סיכון (risk–enhancing factor) בעד התחלת טיפול תרופתי מונע.	חזקה
במטופלים המוגדרים במחשבוני הערכת סיכון כבעלי דרגת סיכון "גבוהה" או "גבוהה מאד" – רמת Lp(a) מוגברת יכולה לשמש כגורם מעצים סיכון – (risk–enhancing factor) בעת שקילת טיפול אינטנסיבי יותר ו/או משולב להפחתת LDL–C.	חזקה
במטופלים בעלי רמת Lp(a) מוגברת, המוגדרים במחשבוני הערכת סיכון כבעלי דרגת סיכון "גבוהה מאד", והינם עם ערכי LDL–C מעל 70 מ"ג/ד"ל (או non–HDL–C מעל 100 מ"ג/ד"ל), תחת טיפול מקסימלי נסבל בסטטין פוטנטי ואזטרול, מומלץ לשקול להוסיף טיפול תרופתי במעכבי PCSK9 .	חזקה
במטופלים החווים אירועים קרדיווסקולרים חוזרים בטווח קצר, והינם בעלי רמת Lp(a) מוגברת, אשר להם ערכי LDL–C 55–70 מ"ג/ד"ל תחת טיפול מקסימלי נסבל בסטטין פוטנטי ואזטרול, מומלץ לשקול טיפול תרופתי במעכבי PCSK9.	בינונית
ניתן לשקול שימוש באספירין כמניעה ראשונית, במטופלים בוגרים עם רמת Lp(a) מוגברת משמעותית וגורמי סיכון קרדיווסקולרים נלווים, או עם עדות לטרשת עורקים תת־קלינית בבדיקות הדמיה, במידה ואין סיכון מוגבר לדמם . מומלץ שתהליך קבלת ההחלטות בנושא זה יהיה בשיתוף עם המטופל לאחר מתן הסבר על יתרונות וסיכונים הכרוכים בטיפול (shared decision making).	בינונית
לא מומלץ להוסיף טיפול בניאצין (Niacin) בכדי להפחית סיכון קרדיווסקולרי, במטופלים עם Lp(a) מוגבר המטופלים בסטטין.	לא מומלץ
טיפול הורמונלי חליפי עם אסטרוגן ופרוגסטרון, אשר עשוי להפחית רמות Lp(a), אינו מומלץ בנשים פרי/פוסט־מנופאוזליות בכדי להפחית סיכון קרדיווסקולרי.	לא מומלץ

ההשפעות הפרו־תרומבוטיות פחות מבוססות במחקרים בבני אדם. כמו כן, על אף שבעבודות תצפית נצפתה עלייה קלה בסיכון לאירועים פקקתיים־תסחיפיים ורידיים במטופלים עם Lp(a) מוגבר, קשר זה לא הוכח כנסיבתי בעבודות גנטיות.

רמת Lp(a) בדם נקבעת בעיקר גנטית. פולימורפיזמים ווריאנטים גנטיים בגן ל־LPA הקשורים לרמה גבוהה של Lp(a) שכיחים יותר באנשים עם תחלואה קרדיווסקולרית, ובניגוד לכך, וריאנטים גנטיים הקשורים לרמות Lp(a) נמוכות (כדוגמת מוטציות loss-of-function של LPA) נצפו כקשורות לשכיחות נמוכה של תחלואה ממחלות לב וכלי דם. רמת Lp(a) נמצאת ביחס הפוך לאורך שרשראות ה־Kringles (type IV2) ב־Apo(a) וקיימת שונות רבה בין אנשים שונים, עם יותר מ־40 איזופורמים שונים, כתלות במספר החזרות של KIV2.

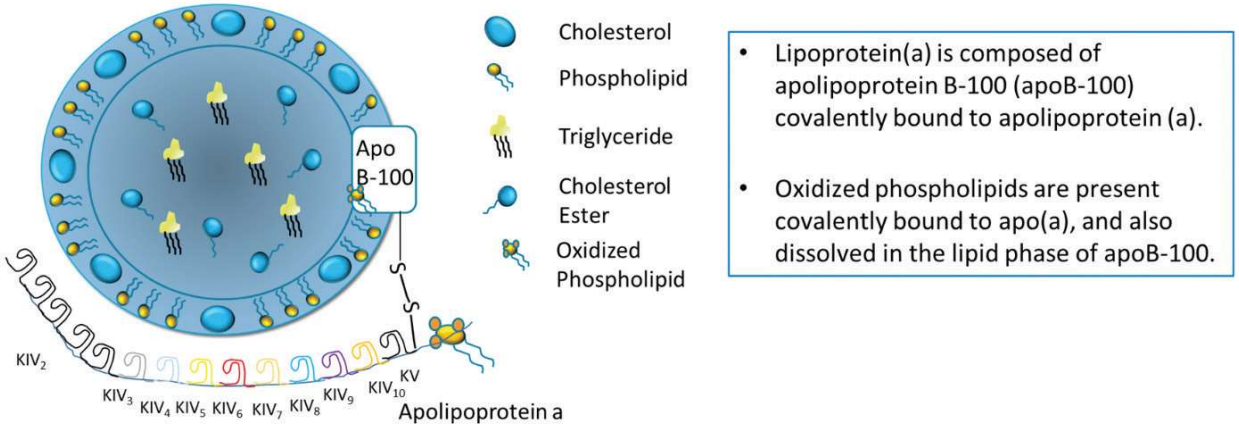
רוב האנשים הם הטרוזיגוטים לשני איזופורמים שונים, ושיעור ההפרשה מהכבד של איזופורמים גדולים של Lp(a) הינו איטי יותר. לעומת זאת, הרמה של Lp(a) אצל כל אדם נשארת יציבה לרוב לאורך החיים, ואינה מושפעת במידה רבה מאורחות חיים, תזונה, סביבה וטיפול תרופתי קיים.

משמעות קלינית והגישה הטיפולית באנשים עם רמת Lp(a) גבוהה

בהיעדר טיפולים ייעודיים להפחתה משמעותית של רמות Lp(a), באנשים בהם נמדדת רמה גבוהה של Lp(a) יש להדגיש את חשיבות מרכיבי אורחות חיים בריאים - הימנעות מעישון, תזונה בריאה המבוססת על עקרונות התזונה הים תיכונית, פעילות גופנית סדירה ושמירה על משקל גוף תקין. בנוסף, יש להעצים איזון וטיפול בגורמי סיכון נוספים, כגון הפחתת רמות כולסטרול LDL, יתר לחץ דם ורמות סוכר בדם, זאת בכדי להפחית את הסיכון האבסולוטי להתפתחות מחלות לב וכלי דם. הטיפול ברמות LDL-C מוגברות צריך להתבצע בהתאם לקווים המנחים המקובלים.

על אף שסטטינים אינם מפחיתים רמות Lp(a) ואף עשויים להעלות במעט את רמת ה Lp(a), היתרון בהפחתת סיכון קרדיווסקולרי על ידי הפחתת הכולסטרול בעזרת סטטינים משמעותי הרבה יותר מההשפעה הקלה על רמת ה־Lp(a). מעכבי Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), בניגוד לסטטינים, מפחיתים ב־20%-25% את רמת ה־Lp(a), ובעבודות מחקר post hoc) עם נוגדנים חד־שבטיים (מונוקלונליים) נצפה, כי מטופלים אשר להם הייתה רמת Lp(a) גבוהה בדם נמצאו בדרגת סיכון קרדיווסקולרי גבוהה יותר והטיפול במעכבי PCSK9 הפחית את דרגת הסיכון במידה רבה יותר, זאת בהשוואה למטופלים עם רמות Lp(a) שאינן מוגברות. למרות זאת, מעכבי PCSK9 אינם טיפול רשום כיום להפחתת Lp(a) והסיכון הכרוך בו. ניאציין במינון גבוה יכול אף הוא להפחית רמות Lp(a) ב־15%-20% כתלות במינון, אך עבודות מחקר מבוקרות בעבר לא הצליחו

תרשים 1: מבנה Lipoprotein(a)



Kringle domains – אזורים חלבוניים המתקפלים בצורת לולאות ולהם תפקיד כחלבונים מקשרים, לרוב בחלבוני מערכת הקרישה. השם Kringle לקוח מהדמיון למאפה צפון אירופאי בעל שם דומה.

להדגים הפחתה בתחלואה קרדיווסקולרית עם תוספת של ניאצין לסטטין. לכן, הטיפול בניאצין אינו מומלץ באופן שגרתי (וגם אינו זמין בארץ). במקרים של רמות קיצוניות של Lp(a) ומחלה טרשתית פרוגרסיבית תחת טיפול תרופתי מיטבי, ניתן לשקול גם ביצוע Lipoprotein apheresis שיעילותו הוכחה. בתהליכי פיתוח מתקדמים (מחקרים שלב 2 ו־3) נמצאות תרופות הניתנות בהזרקה במנגנוני RNA Interference כנגד apo(a), אשר להן יכולת הפחתה של 70%–90% מרמות Lp(a). תרופות אלו נבחנות כעת במחקרים קליניים מבוקרים במטופלים עם מחלה קרדיווסקולרית מוכחת ורמות Lp(a) מוגברות, כדי לבחון האם הפחתת רמות Lp(a) תוביל להפחתת סיכון קרדיווסקולרי במטופלים עם ערכי כולסטרול LDL המאוזנים תרופתית, וכדי להבין מהי מידת ה־Lp(a) שצריך להפחית כדי שיהיה יתרון קליני משמעותי בהפחתת תחלואה.

סוגיה נוספת שאינה ברורה דיה היא מקום הטיפול באספירין במניעה ראשונית במטופלים עם רמות Lp(a) מוגברות. אף על פי שניתוח רטרוספקטיבי של מחקרים מבוקרים עם אספירין במניעה ראשונית (כדוגמת מחקרי WHS ו־ASPREE) מרמז על יתרון קליני מסוים בטיפול מונע באספירין במטופלים עם רמות Lp(a) גבוהות (או פולימפורפיזמים הקשורים לרמה גבוה), דעת מסמך העמדה האירופאי הנוכחי היא כי בשלב זה, הנתונים אינם תומכים באופן גורף במתן אספירין רק על סמך רמות Lp(a) בלבד [5,4].

סקירה מקיפה על Lp(a) והשלכותיו על סיכון קרדיווסקולרי פורסמה לאחרונה בכתב העת הרפואי JAMA [6].

מדידת רמות Lipoprotein(a) וערכי Lp(a) והקשר לתחלואה:

טווח הערכים של Lp(a) רחב, ובניגוד לרמת כולסטרול LDL הוא אינו בעל התפלגות נורמלית באוכלוסייה, אלא מוטה (צידוד חיובי – skewed distribution). הערכים נעים בין <0.1 עד מעל 300 מ"ג/ד"ל (<0.2 עד 750 נמול/ל'). 25%–30% מהאוכלוסייה יהיו בעלי רמה בדם שהינה מעל הגבול העליון המקובל של טווח הנורמה בתבחיני הבדיקה (לרוב 30 מ"ג/ד"ל, 70–75 נמול'/ל') וכ־20% מהאוכלוסייה הכללית מעל הסף המקובל כמגביר סיכון קרדיווסקולרי חרף גורמי סיכון מסורתיים מאוזנים (50 מ"ג/ד"ל, 125 נמול'/ל').

מאגר המידע UK Biobank ובו נתונים על רמת Lp(a) של קרוב לחצי מיליון אנשים בגילאי ביניים, הדגים לאחרונה קשר המשכי, כמעט ליניארי, בין רמות Lp(a) לבין עלייה בתחלואה קרדיווסקולרית, כבר מרמות נמוכות מהסף הנחשב כגבול העליון של טווח הנורמה באוכלוסייה [7]. האיגוד האירופאי (EAS) ממליץ להכליל ערך Lp(a) מעל 50 מ"ג/ד"ל או 125 נמול'/ל' כמגדיר סיכון קרדיווסקולרי מוגבר, ערך מתחת ל־30 מ"ג/ד"ל או 75 נמול'/ל' כשולל סיכון הכרוך ב־Lp(a), וערכי ביניים 30–50 מ"ג/ד"ל ו־75–125 נמול'/ל' כאל "אזור אפור" מבחינת הגדרת הסיכון הכרוך ב־Lp(a). אנשים בעלי רמות גבוהות־מאוד של Lp(a) (מעל 180 מ"ג/ד"ל או 430 נמול/ל, או מעל אחוזון 99 באוכלוסייה) מצויים בסיכון קרדיווסקולרי מוגבר לאורך החיים בדומה למטופלים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית הטרוזיגוטית. בחלק ממחקרי הסטטינים (כדוגמת JUPITER) הודגם, כי רמת Lp(a) מוגברת קשורה לעלייה בסיכון הקרדיווסקולרי גם באנשים עם רמות כולסטרול LDL נמוכות תחת טיפול תרופתי בסטטינים.

שיטות מדידה של Lp(a):

מדידת רמות Lp(a) היא מאתגרת. יש שונות רבה (וריאביליות) בתבחיני הבדיקות ל־Lp(a) הנמצאים בשימוש קליני, בעיקר עקב המבנה של Apo(a) והשונות

במספר החזרות של שרשראות Kringle type IV2. התבחינים משתמשים לרוב בנוגדנים המזהים אפיטופים על פני ה־apo(a). נוגדנים אלו הם לרוב רב־שבטיים ועלולים לזהות אפיטופים שונים על פני החלקיק, ולכן עשויים לגרום להערכת חסר או יתר של רמת Lp(a) כתלות בגודל האיזופורמים השונים של Lp(a). אחת הדרכים להתמודד עם בעיה זאת היא להסתייע בקליברטורים שונים לגדלים שונים של איזופורמים של Apo(a).

פועלות כיום בעולם מספר קבוצות מחקר אשר עובדות ליצירת סטנדרטיזציה בבדיקות המעבדה ל־Lp(a). השאיפה היא כי תבחיני הבדיקה לא יהיו רגישים להבדלים בגודל האיזופורמים של Apo(a). כיום, יש חוסר אחידות בהצגת תוצאות המדידות של Lp(a), מאחר שהן מוצגות על ידי המעבדות הרפואיות הן ביחידות מ"ג/ד"ל המייצגות את המסה של מולקולות ה־Lp(a), והן ביחידות מולאריות - נמול'/ל', המייצגות ריכוז, מספר חלקיקים, ללא קשר למשקל מולקולרי. לא קיים פקטור המרה אחיד בין היחידות לנוכח השונות בין תבחיני המדידה, ויחס ההמרה המקובל נע בין 2.5-2 במעבר בין יחידות מ"ג/ד"ל לנמול'/ל', אך הוא אומדן בלבד. ההמלצה המקובלת כיום היא כי מדידת Lp(a) תבוצע ותדווח ביחידות מולאריות (נמול'/ל') במידת האפשר, מאחר שמדידת ריכוז מולארי "עוקפת" את ההטרוגניות בגודל יחידות ה־Apo(a) המשפיעה על מדידת המסה. בהתאם להמלצות של IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), מומלץ להשתמש בשיטה שמציגה עקיבות לחומר כיול Lp(a)-) Reference Material) SRM2B בהתאם לסטנדרטיזציה שהוגדרה על ידי גופים רגולטוריים WHO Expert Committee on Biological) Standardization), ולדווח ביחידות של נמול'/ל'. יתרה מכך, כי אין פקטור המרה מדויק המאפשר לתרגם תוצאות של Lp(a) מיחידות של מ"ג/ד"ל ליחידות של נמול'/ל', ולכן על המדידה להתבצע עם כייל שעבורו הוגדרו יחידות של נמול'/ל' [8].

מה משפיע על רמת Lp(a)?

רמת Lp(a) נקבעת בעיקרה (90%-70%) על פי השונות הגנטית בגן ל־LPA. פולימורפיזמים גנטיים הגורמים לחזרה של שרשראות מסוג Kringle-IV2 מסבירים חלק משמעותי מהשונות הגנטית ברמות Lp(a), כאשר קיים יחס הפוך בין הביטוי של שרשראות אלו לרמה של Lp(a) בדם [מספר שרשראות נמוך יותר, איזופורמים קטנים יותר של apo(a), הפרשה יעילה יותר מהכבד, ורמה גבוהה יותר בדם]. קיימת גם שונות אתנית, והרמה של Lp(a) באוכלוסייה השחורה האמריקאית היא גבוהה יותר (אין עדיין מידע מספק לגבי התפלגות הרמות בקרב קבוצות אתניות בישראל). כמו כן, הרמה בדם גבוהה מעט יותר בנשים עם העלייה בגיל (10%-5%) עקב חדילת אורח (מנופאוזה), וחלה עלייה ברמת Lp(a) באנשים עם הפרעה משמעותית בתפקוד הכליות (ובעיקר בתסמונת נפרוטית). כמו כן, בעבודות מחקר נמצא קשר בין רמה נמוכה של Lp(a) לבין היארעות סוכרת. המכניזם לקשר זה אינו ברור, והתוצאות של עבודות מחקר גנטיות בהקשר זה אינן אחידות. קשר זה ייבחן במחקרי התרופות הייעודיות להפחתת Lp(a). בנוסף, קיים קשר בין תהליכים דלקתיים לרמות Lp(a), ומספר עבודות הדגימו בעבר עלייה/ירידה ברמות Lp(a) במצבים דלקתיים חדים (Acute phase) וכרוניים, ולכן יש להביא זאת בחשבון בעת תזמון הבדיקה (לדוגמה, ביצוע הבדיקה בקבלה לאשפוז עם אירוע כלילי חד ולא לאחר יומיים שלושה), אם כי המשמעות הקלינית אינה ברורה דיה.

מדידת הכולסטרול LDL המוצגת בבדיקות המעבדה בחישוב עקיף כוללת גם את הכולסטרול בחלקיקי Lp(a). בעבר, הוערך כי כולסטרול מרכיב 40%-30% מהמסה של Lp(a), אך נמצא כי יש שונות רבה, ולכן מומלץ לא להשתמש בתיקון מספרי של כולסטרול LDL על ידי הפחתת אומדן הכולסטרול בחלקיקי Lp(a). סיכום ההנחיות לגבי סוגיות הקשורות לביצוע בדיקת מעבדה לרמת Lp(a) מוצג בטבלה 1.

מיהי אוכלוסיית היעד למדידת רמות Lp(a)

הקווים המנחים של האיגודים האירופאים לקרדיולוגיה (ESC) וטרשת עורקים (EAS), ממליצים החל משנת 2019 לבצע בדיקת דם לרמות Lp(a) לפחות פעם אחת במהלך החיים לכלל האוכלוסייה הבוגרת, כדי לזהות אנשים עם רמות Lp(a) גבוהות אשר נמצאים בסיכון קרדיווסקולרי מוגבר (דרגת התוויה Class IIa, level of evidence C). שילוב רמת Lp(a) בתהליך הערכת סיכונים עשוי לשפר את יכולת ריבוד הסיכונים, בייחוד באנשים אשר יימצאו עם רמות Lp(a) גבוהות. כאמור, רמת Lp(a) גבוהה־מאוד מציבה המטופל בסיכון לאורך החיים לפתח תחלואה קרדיווסקולרית בדומה לדרגת הסיכון באנשים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית הטרוזיגוטית. בנוסף, בדומה להיפרכולסטרולמיה משפחתית, לנוכח דפוס הורשה אוטוזומי קו־דומיננטי (אם כי מדובר ב־Complex trait), זיהוי אדם עם רמה גובהה־מאד של Lp(a) מאפשר לבצע סקירה של קרובי משפחה דרגה ראשונה לזיהוי מקרים נוספים עם רמת Lp(a) גבוהה, הנמצאים גם כן בסיכון קרדיווסקולרי מוגבר (Cascade screening).

במחקר שנערך לאחרונה, זיהוי מטופלים עם רמת Lp(a) מעל אחוזון 99 באוכלוסיית המחקר, איפשר לבצע סיווג מחדש של סיכון קרדיווסקולרי לדרגת סיכון גבוהה יותר ב־31% ו־63% מהנכללים במחקר, על פי מחשבוני מניעה ראשונית (SCORE) ושניונית (SMART), בהתאמה [9].

השאיפה היא כי בעתיד, רמת Lp(a) תימדד במקביל לביצוע בדיקת הדם הראשונה לפרופיל השומנים בכל מטופל. אולם כיום עדיין קיימים מספר חסמים לביצוע הבדיקה באופן נרחב באוכלוסייה. חסמים אלו כוללים בין השאר: (א) מודעות נמוכה של מטפלים ומטופלים לגבי משמעות בדיקת Lp(a). (ב) היעדר חלופות טיפוליות קיימות להפחתה משמעותית של רמות Lp(a) בדם, והוכחה חד משמעית שהורדת רמות בדם תפחית תחלואה קרדיווסקולרית. (ג) היעדר סטנדרטיזציה בתבחינים

לביצוע הבדיקה ואחידות ביחידות המדידה. (ד) חסמים מצד מערכת הבריאות - השלכות כלכליות כתוצאה מהרחבת נגישות הבדיקה לכלל המעבדות הביוכימיות הקליניות, וביצוע הבדיקה באוכלוסיות נרחבות [10].

לנוכח הנתונים לעיל, מומלץ בשלב הנוכחי לשקול ביצוע בדיקת רמות Lp(a) בייחוד בקבוצות המטופלים הבאות:

(א) אנמנזה משפחתית (או אישית) של תחלואה קרדיווסקולרית בגיל צעיר;
(ב) רמות Lp(a) מוגברות משמעותית בקרוב משפחה דרגה ראשונה;
(ג) כאשר יש מחלה טרשתית פרוגרסיבית, ללא גורמי סיכון משמעותיים ידועים נוספים, ו/או תחת טיפול תרופתי מיטבי (אופטימלי);
(ד) לצורך סיווג מחדש של דרגת הסיכון במטופלים עם רמת סיכון גבולית בין סיכון בינוני לגבוה;
(ה) באנשים עם היפרכולסטרולמיה ניכרת עם ערכי כולסטרול LDL מעל 190 מ"ג/ד"ל או חשד להיפרכולסטרולמיה משפחתית .

סיכום ההוריות לביצוע בדיקת המעבדה לרמת Lp(a) מובא בטבלה 2, וסיכום המלצות לטיפול מובא בטבלה 3. רמה גבוהה של כולסטרול בחלקיקי Lp(a) עשויה לתרום לרמת כולסטרול LDL גבוהה, ומהווה אבחנה מבדלת להיפרכולסטרולמיה משפחתית מונוגנית במטופלים עם כולסטרול גבוה, ואף סיבה אפשרית לחוסר תגובה מספקת לטיפול בסטטינים, ולכן מומלצת בדיקת רמת Lp(a) במצבים אלו. כמו כן, במטופלים עם תחלואה קרדיווסקולרית או כאלו המוגדרים כדרגת סיכון גבוהה־מאוד, מדידת Lp(a) יכולה להגדיר בצורה טובה יותר מטופלים אשר להם יהיה יתרון נוסף בטיפול תרופתי במעכבי PCSK9.

מחבר מכותב: ברק צפריר
המערך לקרדיולוגיה
מרכז רפואי כרמל, רח' מיכל 7, חיפה
דוא"ל: barakzmd@gmail.com

ביבליוגרפיה

1. *Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG & al,* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J, 2022;43(39):3925-3946.
2. *Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L & al,* American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022;42(1):e48-e60.
3. *Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH & al,* Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol, 2022 Sep-Oct;16(5):e77-e95.
4. *Chasman DI, Shiffman D, Zee RY & al,* Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. Atherosclerosis, 2009 Apr;203(2):371-376.
5. *Lacaze P, Bakshi A, Riaz M & al,* Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lipoprotein(a) Genotypes. J Am Coll Cardiol, 2022 Oct;80(14)1287-1298.
6. *Duarte Lau F & Giugliano RP,* Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. JAMA Cardiol, 2022;7(7):760-769.
7. *Patel AP, Wang M, Pirruccello JP & al,* Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from a Large National Biobank. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021;41(1):465-474.
8. *Langlois M, Nordestgaard BG, Langsted A & al,* European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clin Chem Lab Med, 2020;58(4):496-517.
9. *Nurmohamed NS, Kaiser Y, Schuitema PCE & al,* Finding very high lipoprotein(a): the need for routine assessment. Eur J Prev Cardiol, 2022 May;29(5)769-776.
10. *Catapano AL, Daccord M, Damato E & al,* How should public health recommendations address Lp(a) measurement, a causative risk factor for cardiovascular disease (CVD)? Atherosclerosis, 2022;349:136-143.