

“Yada **düşməyən** biomarker - Lp(a): klinik praktikada istifadəsi ”

Azərbaycan Kardioloqlar Cəmiyyətinin XII Milli Kongresi

25.11.2023

Bakı, Azərbaycan

Kardioloq, Fuad Səmədov
Bakı Sağlamlıq Mərkəzi

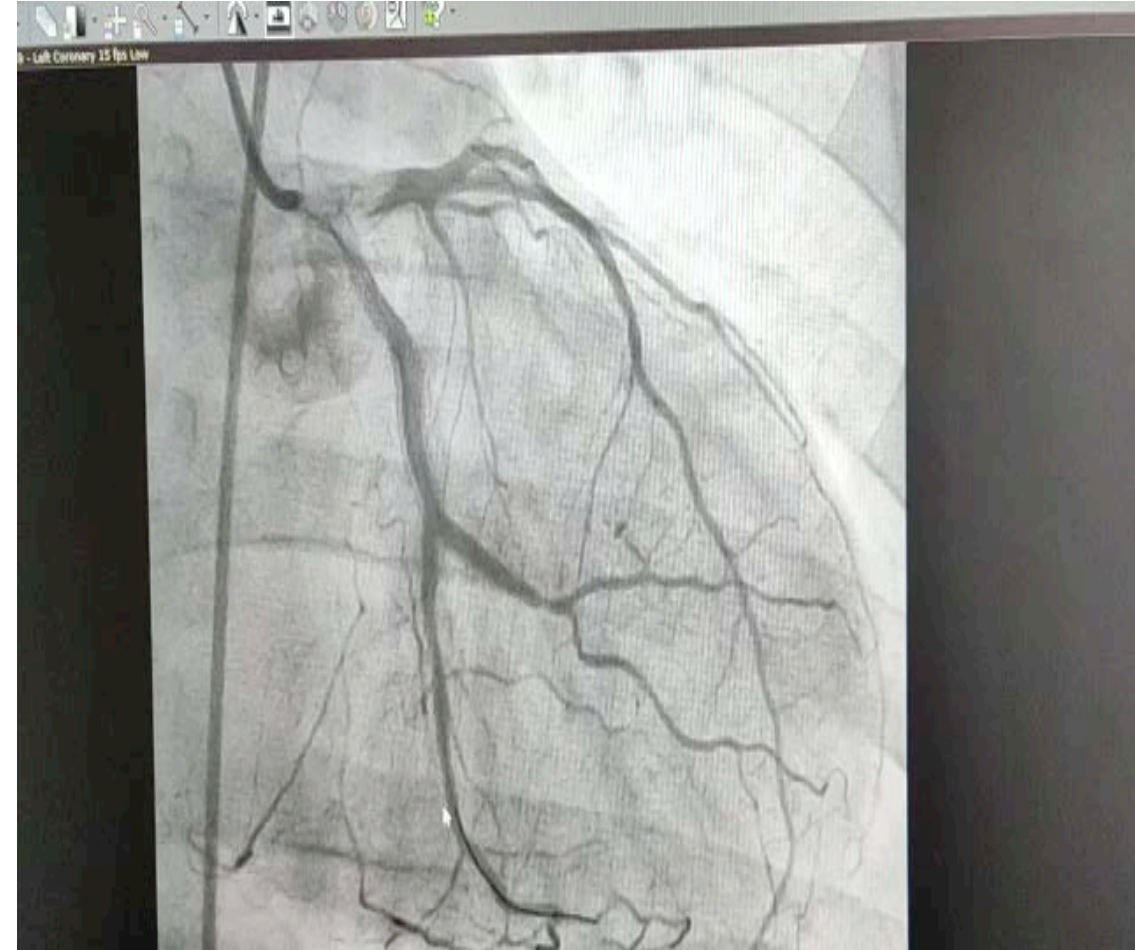
- Bu məlumat yalnız tibb və əczaçılıq mütəxəssisləri üçün nəzərdə tutulub.
- Bu məlumat tibbi və ya əczaçılıq sərgiləri, seminarlar və digər oxşar tədbirlərin keçirildiyi yerlərdə paylanmalıdır.
- Təqdimat Gürcüstanın Novartis Pharma Services AG şirkətinin dəstəyi ilə hazırlanıb.
- Novartis Azərbaycanın fikri məruzəçininkindən fərqli ola bilər. Novartis üçüncü tərəflər tərəfindən bu təqdimatın məzmununa edilən dəyişikliklərə görə məsuliyyət daşımır.

Novartis Pharma Services AG-nin Azərbaycan Respublikasındakı filialı, faktiki ünvan: Bakı, küç. R.Rza 75

Təkrarlayan koronar restenozlu gənc pasient

1971 təvəllüdü kişi

- ❖ May 2016 - inferior STEMI - thromboliz + Primer PCI (Cx)
- ❖ Fev 2017 - SAP CCS III - ISR - PCI
- ❖ İyul 2018 - SAP CCS III - stent 100% - 2 stent
- ❖ Sent 2019 - USAP - Cx/OM stent- ticagrelor
- ❖ May 2020 - angina CCS III
 - ❖ Cx proximal 90% - stent
 - ❖ Cx mid segment instent 100% - POBA \OM ostial 99% - DEB



Bitmədi ...

- ❖ May 2021 - angina CCS III
 - ❖ Cx mid segment instent restenoz - POBA
 - ❖ Stent distalı və OM bifurkasiyası- DEB
- ❖ Noy 2021 - Cx proximal de novo darlıq - PKM (de novo lesion)
 - ❖ Ticagrelor - prasugrel
- ❖ Dek 2021 - Cx-OM bifurkasiya-stent
- ❖ Apr 2022 - angina CCS III - de novo stenosis - distal Cx segment - POBA

RCA

- ❖ İyul 2017 - RCA ostial stenoz - PKM
- ❖ İyul 2018 - RCA ISR 70% - POBA
- ❖ Okt 2018 - ostial stent - instent restenosis
- ❖ May 2020 - RCA ostial/proximal 100% - medikamentoz müalicə

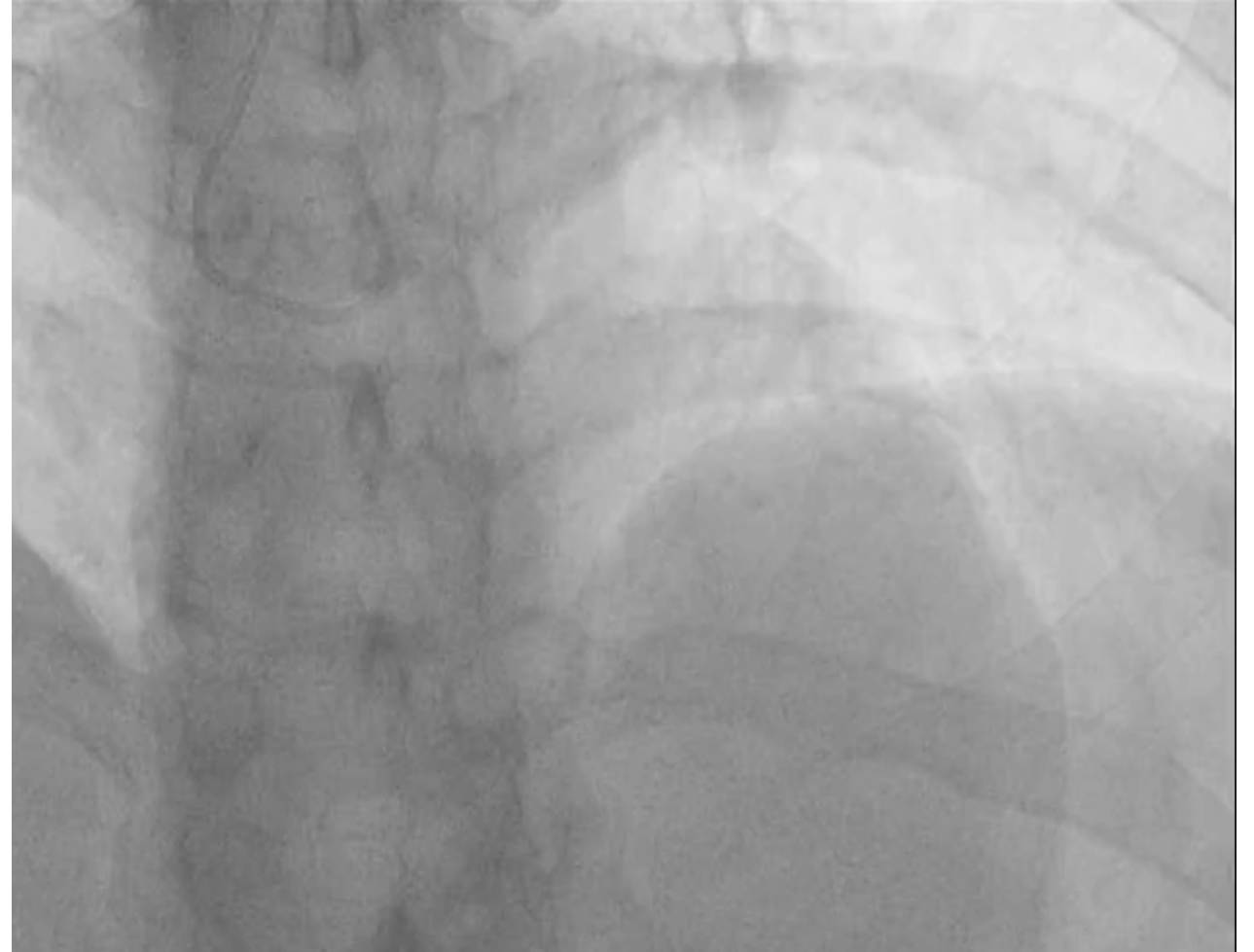
Risk faktorlarına ideal nəzarət (?)

- ❖ BMI - 27 kg/m²
- ❖ Zərərli vərdişləri yoxdur
- ❖ Gündəlik müntəzəm fiziki aktivlik (+)
- ❖ AT 100-110/70mmHg
- ❖ ŞD yoxdur.
- ❖ LDL 51mg/dl
- ❖ Trigliseridlər 82mg/dl

- ❖ **MTHFR 677 homozigot mutant**
- ❖ MTHFR 1298 heterozigot mutant
- ❖ **PAI-1 heterozigot (4G-5G)**
- ❖ **Lipoprotein a - 225nmol/L**

1984 t v ll d l  g nc

- 12/2021 – Inf MI – RCA PKM
- 02/2022 - CABG
- Atası 57 yaşında CABG
- 12/2021-d n siqareti dayandırılıb.
- DM (-), HT (-)
- Rosuvastatin 40mg q bul edir.

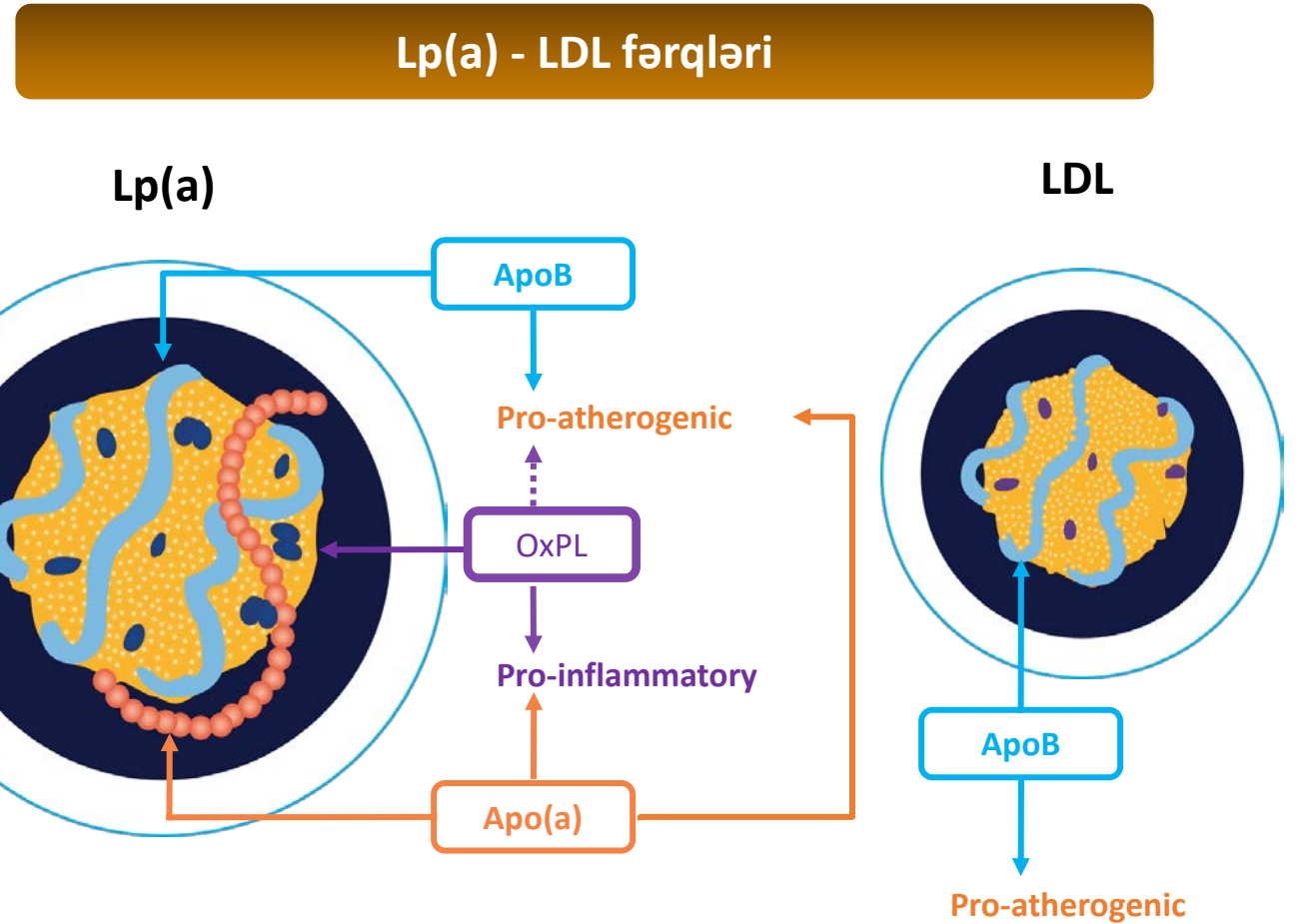


Biokimy vi analizl r

Göstərici	Nəticə	Norma	Vahid
Ql�kohemoqlobin (HbA1C)	5.56	0 - 6	%
LDL -xolesterol	99.90	0 - 129	mg/dL
Lipoprotein a	*371.0	< 72	nmol/L

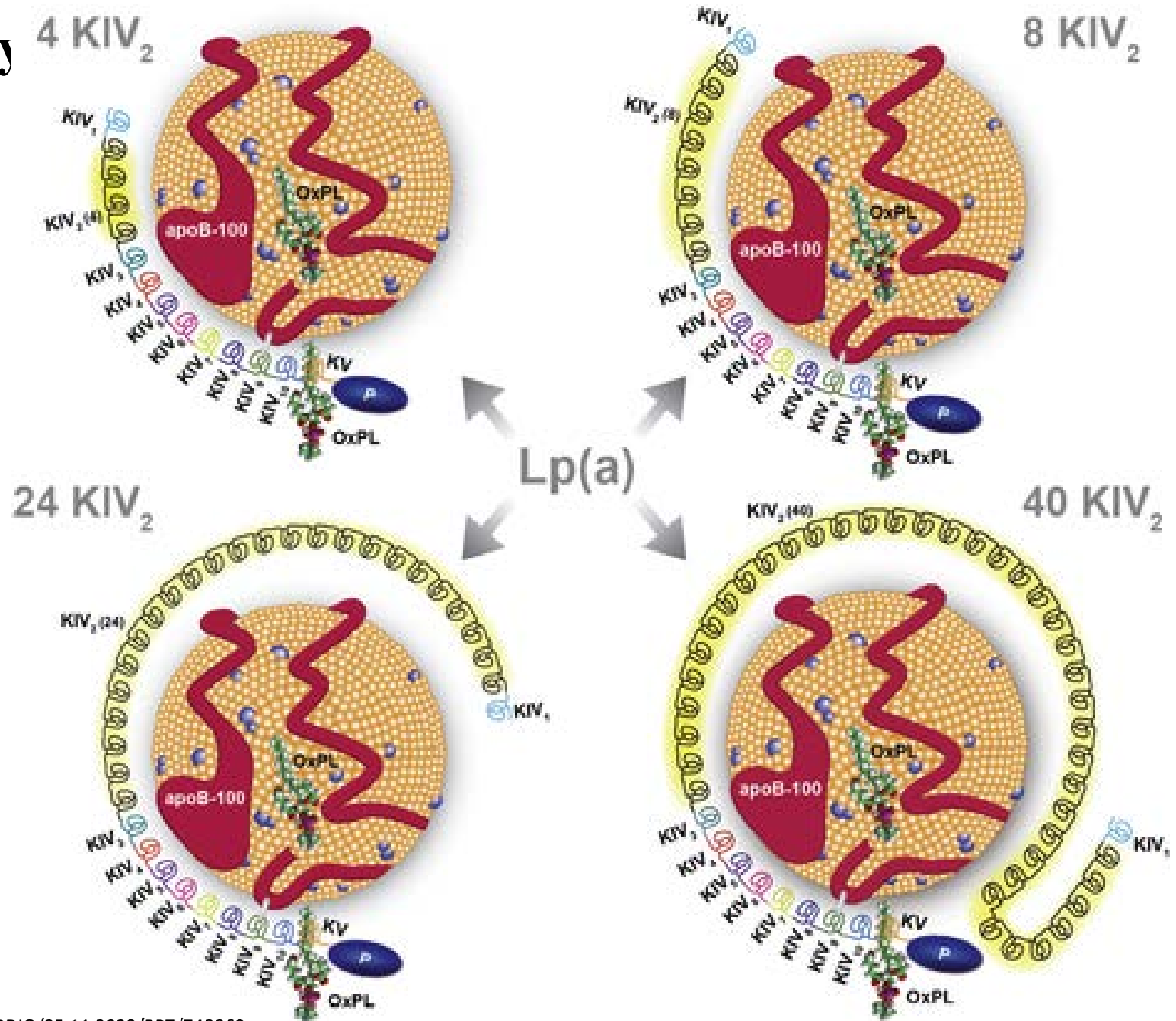
Lp(a) - aterogen və iltihabi molekuldur, səviyyəsi genetik olaraq təyin olunur.

- Lp(a) xolesteroldan zəngin LDL molekuludur.
- Tərkibindəki apo(a) kovalent rabitə ilə apoB-yə bağlıdır.^{1,2}
- ApoB - proaterogen, apo(a) və OxPL - proinflamatuar təsirə malikdir^{3,4}
- Lp(a) səviyyəsi **>90% genetik olaraq təyin olunur**. Cins, yaş, ətraf mühit, pəhrizin təsirləri minimaldır.^{2,5}
- Hələlik fizioloji rolu təyin oluna bilməmişdir.⁶
- Lp(a)-nın in-vivo protrombotik təsiri sübuta yetirilə bilməmişdir.⁷



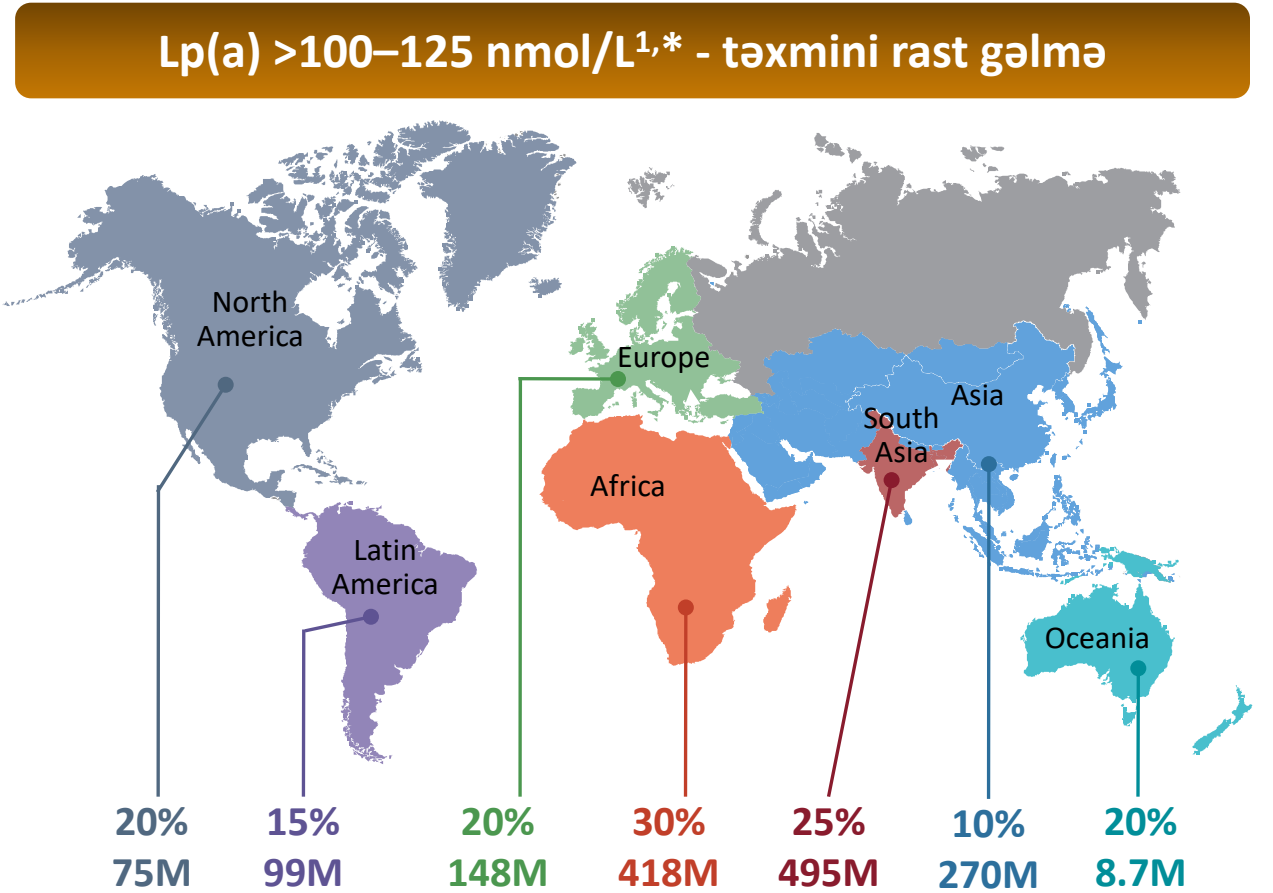
1. Toth PP. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2694–2697;
2. Kronenberg F, Utermann G. *J Intern Med*. 2013;273(1):6–30;
3. Tsimikas S, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):177–192;
4. Reyes-Soffer G, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(1):e48–e60;
5. Tsimikas S. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692–711;
6. Tsimikas S. *J Lipid Res*. 2018;59(5):741–744;
7. Kronenberg F, et al. *Eur Heart J*. 2022;ehac361.
AZ/CARDIO/25.11.2023/PPT/748862

Lp(a) - plazminogen bənzərliyi



Yüksək Lp(a) - hər 5 nəfərdən birində - 1.5 milliard insanda rast gəlinir.

- Yüksək Lp(a) - nadir deyil. Yer kürəsində hər 5 nəfərdən 1-i yüksək Lp(a) ilə əlaqədar AKVX baxımından yüksək risk qrupundadır.^{1,2}
- Ailəvi hiperxolesterolemiya - AKVX-nin vacib risk amili³ – 300 nəfərin 1-də rast gəlinir⁴
- Lp(a) səviyyəsi kişi və qadınlarda bənzər paylanmaya malikdir.⁵
- Lp(a) səviyyəsi baxımından irqlər arasında fərqlər (+).⁶



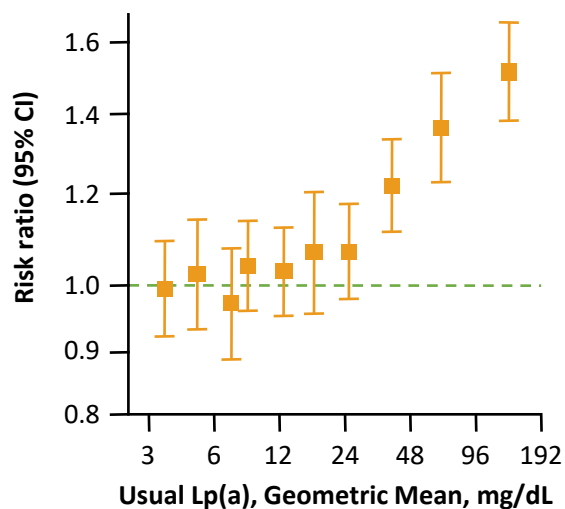
*Approximately 50 mg/dL.

1. Tsimikas S & Marcovina SM. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(9):934–946;
2. Nordestgaard BG & Langsted A. *J Lipid Res.* 2016;57(11):1953–1975;
3. Mach F, et al. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188;
4. Hu P, et al. *Circulation.* 2020;141(22):1742–1759;
5. Nordestgaard BG, et al. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844–2853;
6. Enkhmaa B, et al. *J Lipid Res.* 2016;57(7):1111–1125.

Yüksək Lp(a) AKVX-nin irsi, müstəqil, səbəb-nəticə asılılığı olan risk amilidir.

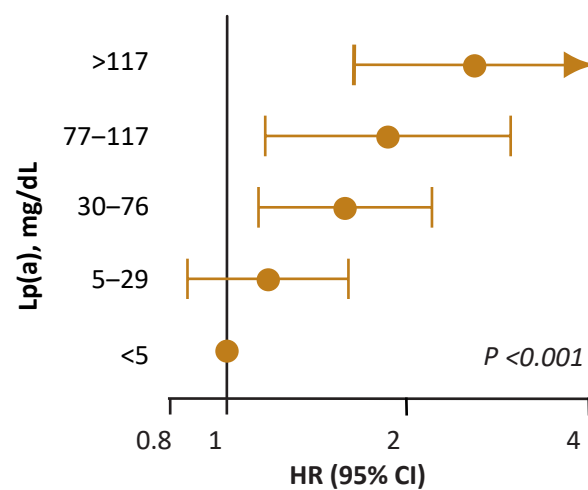
Epidemioloji, Mendel randomizasiyalı, genom (GWAS) tədqiqatları, meta-analizlər - yüksək Lp(a) səviyyəsi KV hadisələrin, xüsusilə miokard infarktının riskini artırmışdır.¹

Meta-analyses (Emerging Risk Factors Collaboration)^{1,2} Nonfatal MI and coronary death (n=9,318)



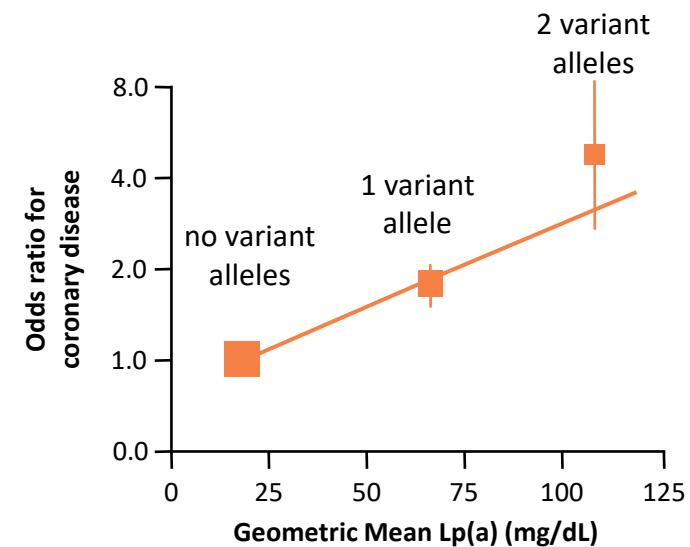
- Records from 126,634 participants in 36 long-term, prospective epidemiological studies
- Values are adjusted for age and sex only

Mendelian randomization (Copenhagen City Heart Study)^{1,3} MI (n=599)



Data from the 7,524 participants with ≥16 years of follow-up during 1991–1994

Genome-wide association^{1,4} (PROCARDIS cohort)



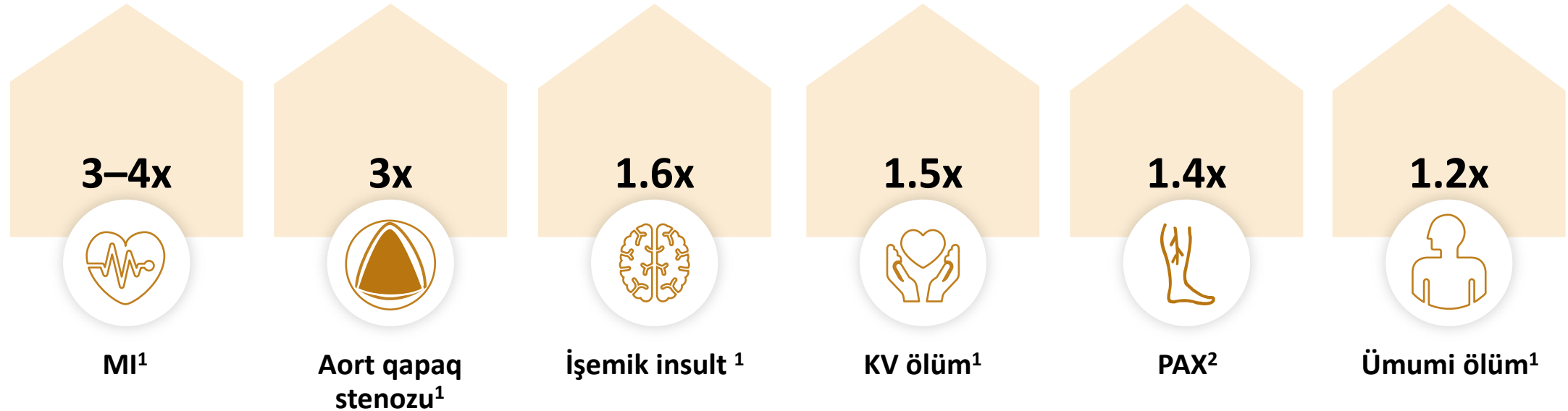
Data for 1,259 “trio” families (families with a proband and two parents or a proband, a parent, and ≥one sibling)

Please see the Notes section for further information on these studies.

1. Tsimikas S. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):692–711;71(2):177–192;
2. Erqou S, et al. *JAMA.* 2009;302(4):412–423;
3. Kamstrup PR, et al. *JAMA.* 2009;301(22):2331–2339;
4. Clarke R, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518–2528.

Yüksək Lp(a) - pasientin MACE riskini artırır.

Geniş, prospektiv, populasıya əsaslı tədqiqatlar (Mendel randomizasiyalı tədqiqatların da təsdiqlədiyi) - Lp(a) yüksək olan şəxslərdə normal olanlarla müqayisədə KV xəstəlik riski artmışdır.









*In a primary care setting.

1. Wilson DP, et al. J Clin Lipidol. 2019;13(3):374-392;

2. Larsson SC, et al. Circulation. 2020;141(22):1826-1828.

Lp(a) - KV hadisə riski arasında asılılığın sübut bazası

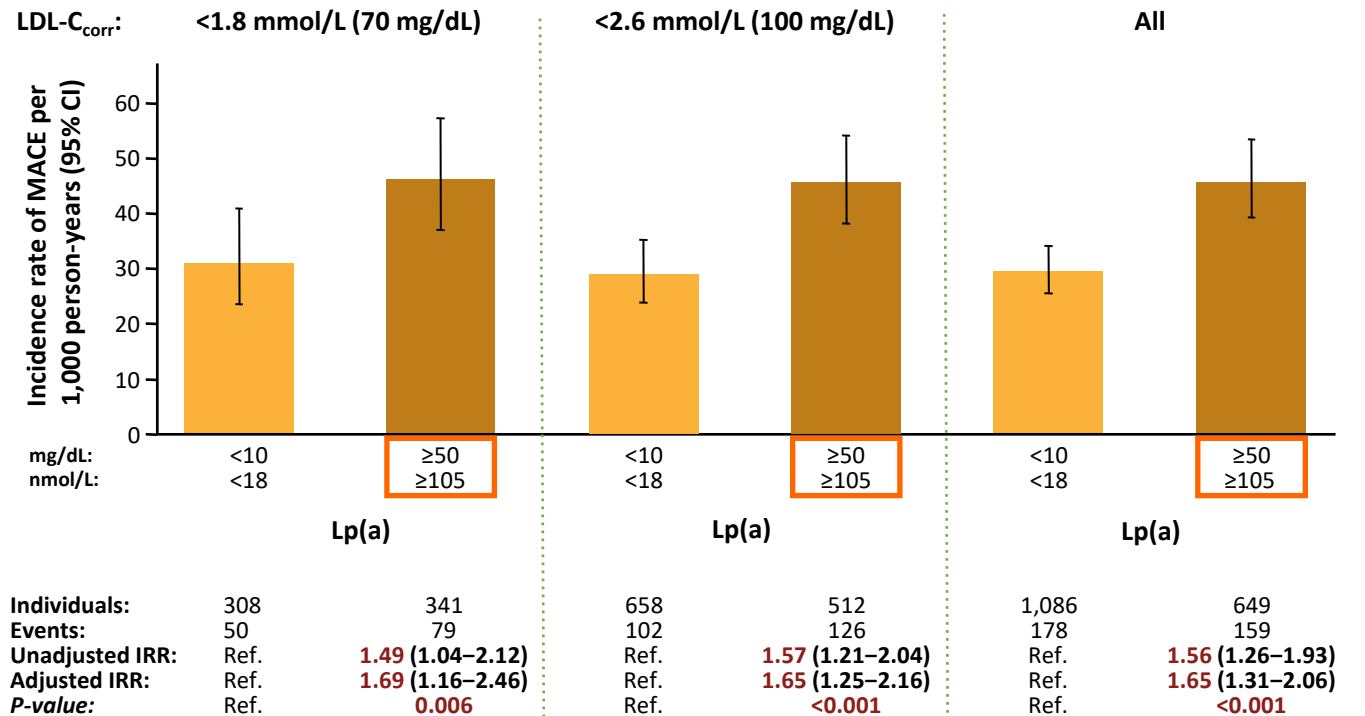
						
Müşahidə tipli tədqiqatların metaanalizi	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Böyük müşahidə tipli tədqiqatlar	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mendel randomizasiyalı böyük tədqiqatlar	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Böyük GWAS	✓	✗	✓	✓	✗	✗

Wilson et al, Use of Lipoprotein(a) in clinical practice:

Yüksək Lp(a) və LDL-X - KVVX-nin müstəqil risk amilləridir.

- Copenhagen General Population Study - ikincili profilaktika kontekstində - yüksək Lp(a)(>50 mg/dL) müxtəlif LDL-X (korreksiya olunmuş) səviyyələrində artmış MACE riski ilə əlaqədardır.

Lp(a) səviyyəsindən asılı olaraq mütləq MACE riski (korreksiya olunmuş LDL üzrə stratifikasiya aparılmışdır).



*LDL_{corr}, LDL-C after subtracting Lp(a)-cholesterol content.
Madsen CM, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):255–266.

Lp(a) ölçülməsinin vacibliyi bütün “cəmiyyətlər” tərəfindən qəbul olunur.

Rəhbər tövsiyə	Ömürboyu ən az 1 dəfə	Ailədə erkən AKVX anamnezi	Pasientdə erkən AKVX anamnezi	Orta-yüksək AKVX risk qrupu (risk qrupunun dəqiqləşdirilməsi faydalı olacaqsa)	Müalicəyə refrakter yüksək LDL-X səviyyəsi (statin rezistentliyi)
AACE/ACE (2020) ¹	●	□	□	□	□
NLA (2019) ²	●	□	□	□	□
AHA/ACC (2018/19) ^{3,4}	●	□	□	●	●
ESC/EAS (2016/19) ^{5,6}	□ ⁺	□	●	□	●
HEART UK (2019) ⁷	●	□	□	□	●
CCS (2021) ⁸	□	□	●	□	●

Beynəlxalq və milli Cəmiyyətlər, **European Atherosclerosis Society**, **Lipid Association of India** və **Chinese Medical Society** - ömürboyu 1 dəfə Lp(a) baxılmasını dəstəkləyir. ⁹⁻¹¹

ABŞ məlumat bazalarının yeni analizləri - 1%-dən az insanda Lp(a) səviyyəsinə baxıldığını göstərmişdir. ²

1. Handelsman Y, et al. *Endocr Pract.* 2020;26(10):1196–1224;

2. Wilson DP, et al. *J Clin Lipidol.* 2019;13(3):374–392;

3. Grundy SM, et al. *Circulation.* 2019;139(25):e1082–e1143;

4. Arnett DK, et al. *Circulation.* 2019;140(11):e596–e646;

5. Mach F, et al. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188;

6. Piepoli MF, et al. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–2381;

7. Cegla J, et al. *Atherosclerosis.* 2019;291:62–70;

8. Pearson GJ, et al. *Can J Cardiol.* 2021;37(8):1129–1150;

9. Kronenberg F, et al. *Eur Heart J.* 2022;ehac361;

10. Puri R, et al. *J Assoc Physicians India.* 2020;68(11[Special]):8–9;

11. China Expert Scientific Statement on the Relationship Between Lipoprotein(a)

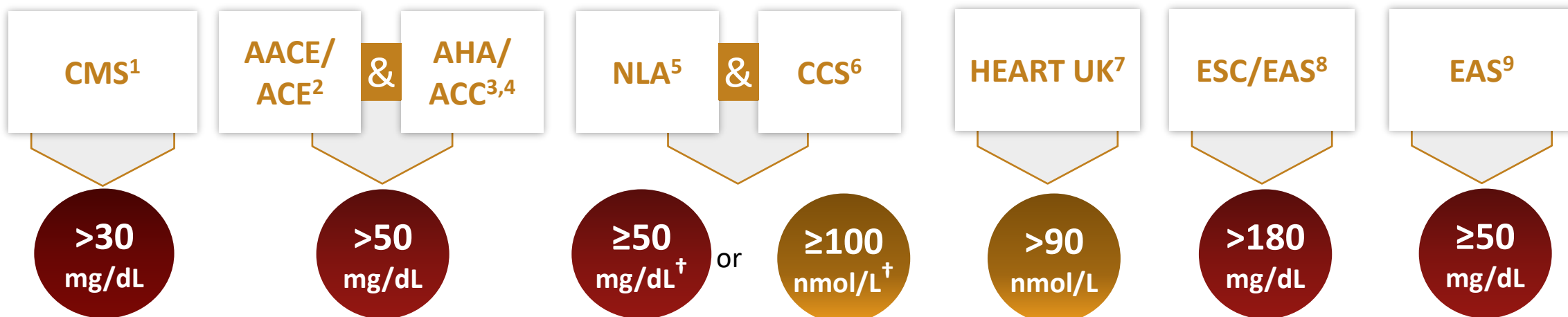
[Lp(a)] and Cardiovascular Disease Risk and Clinical Management. *China*

Circulation Journal. Dec 2021 (article in Chinese);

12. Dron JS et al. *Circ Genom Precis Med.* 2021;14(1):e003182.

Cəmiyyətlərin yüksək Lp(a) səviyyəsi ilə əlaqədar tövsiyələri

KV xəstəlik riskini artıran və ya Lp(a) ilə əlaqədar risk faktoru nəzarətinin intensivləşdirilməsini tələb edən Lp(a) səviyyələri



1. China Expert Scientific Statement on the Relationship Between Lipoprotein(a) [Lp(a)] and Cardiovascular Disease Risk and Clinical Management. *China Circulation Journal*. Dec 2021 (article in Chinese)
2. Handelsman Y, et al. *Endocr Pract*. 2020;26(10):1196–1224.
3. Grundy SM, et al. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–e1143.
4. Arnett DK, et al. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646.
5. Wilson DP, et al. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):374–392.
6. Pearson GJ, et al. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129–1150.
7. Cegla J, et al. *Atherosclerosis*. 2019;291:62–70.

8. Mach F, et al. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188.
9. Kronenberg F, et al. *Eur Heart J*. 2022;ehac361.

Specifically for the purposes of identifying those with extremely high Lp(a) levels with ASCVD risk, similar to HeFH

Lp(a) t yini KV riskin d zg n hesablanmasına imkan verir.

The impact of routine Lp(a) measurements on CV disease risk reclassification was determined in primary- and secondary-prevention settings, based on SCORE and SMART algorithms, respectively

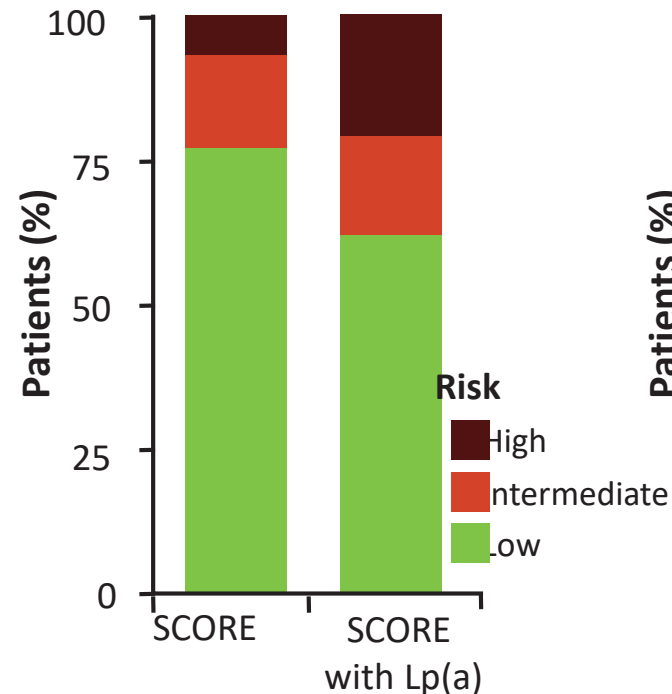
(A) SCORE

- Three in four patients initially classified as low risk*
- One in three patients with high Lp(a)[†] levels were reclassified into a higher risk category

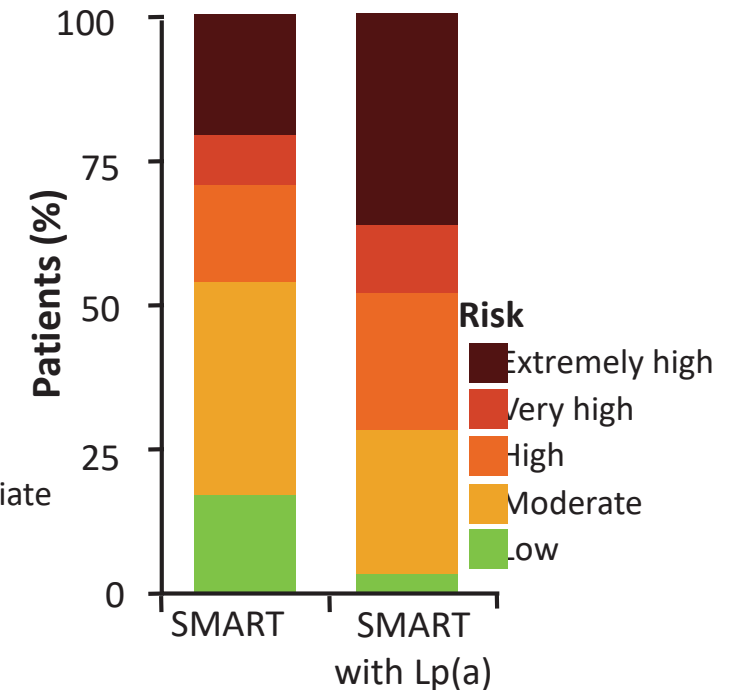
(B) SMART

- >50% of all patients with high Lp(a)[†] levels were reclassified into a higher risk category

A Reclassification in primary prevention



B Reclassification in secondary prevention



*The majority of these patients would not have qualified for CV risk management in the absence of Lp(a) testing; [†]>99th percentile, mean Lp(a) of 460 nmol/L. Nurmohamed NS, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(5):769–776.

Lp(a) t yini KV riskin d zg n hesablanmasına imkan verir.

Baseline ASCVD Risk (%) without Lp(a)	Plasma Lp(a) Level				
	30 mg/dL (70 nmol/L)	50 mg/dL (115 nmol/L)	75mg/dL (175 nmol/L)	100 mg/dL (230 nmol/L)	150 mg/dL (350 nmol/L)
5	6.1% ($\Delta=1.1\%$)	7.0% ($\Delta=2.0\%$)	8.3% ($\Delta=3.3\%$)	9.8% ($\Delta=4.8\%$)	13.6% ($\Delta=8.6\%$)
10	12.2% ($\Delta=2.2\%$)	14.0% ($\Delta=4.0\%$)	16.5% ($\Delta=6.5\%$)	19.5% ($\Delta=9.5\%$)	27.2% ($\Delta=17.2\%$)
15	18.3% ($\Delta=3.3\%$)	20.9% ($\Delta=5.9\%$)	24.8% ($\Delta=9.8\%$)	29.3% ($\Delta=14.3\%$)	40.8% ($\Delta=25.8\%$)
20	24.4% ($\Delta=4.4\%$)	27.9% ($\Delta=7.9\%$)	33.0% ($\Delta=13.0\%$)	39.0% ($\Delta=19.0\%$)	54.5% ($\Delta=34.5\%$)
25	30.5% ($\Delta=5.5\%$)	34.9% ($\Delta=9.9\%$)	41.3% ($\Delta=16.3\%$)	48.8% ($\Delta=23.8\%$)	68.1% ($\Delta=43.1\%$)

Baseline ASCVD Risk (%) including plasma Lp(a) levels

Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis:

A European Atherosclerosis Society Consensus Statement. European Heart Journal (2022) 43, 3925–3946

Lp(a) - müalicə seçimləri

Lp(a) səviyyəsi və KV risk

- <30 mg/dL: Normal Lp(a), əhəmiyyətsiz KV risk¹
- 30–50 mg/dL: Artmış KV risk, xüsusilə digər risk amilləri də varsa
- >50 mg/dL: Yüksək Lp(a) səviyyəsi, associated with increased CV risk among most clinical guidelines^{3–5}

- Lp(a) levels are skewed,¹ in contrast to normally distributed LDL-C
- Current LLTs result in modest Lp(a)-lowering effects, which may be insufficient to adequately address the “Lp(a) hypothesis”¹
- **Observational and Mendelian randomization studies suggest that an absolute Lp(a) lowering of 50–100 mg/dL is needed to effectively lower Lp(a)-associated CV disease risk^{6,7}**

1. Tsimikas S. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692–711;

2. Kronenberg F, et al. *Eur Heart J*. 2022;ehac361;

3. Pearson GJ, et al. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129–1150;

4. Grundy SM, et al. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–e1143;

5. Wilson DP, et al. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):374–392;

6. Burgess S, et al. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):619–627;

7. Madsen CM, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):255–266;

8. Stiekema LCA, et al. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2775–2781;

9. Cupido AJ & Kastelein JJP. *Cardiovasc Res*. 2020;116(11):e136–e139;

10. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1217–

1227;

11. Sahebkar A, et al. *Sci Rep*. 2018;8(1):17887;

12. Awad K, et al. *Drugs*. 2018;78(4):453–462.

Effects of lipid-lowering modalities on Lp(a) levels in a patient with 150 mg/dL baseline Lp(a)

