

Lipoproteiiniga seostunud fosfolipaas A₂ kui uus sõltumatu kardiovaskulaarne riskitegur ja ravi sihtmärk

Margus Viigimaa¹

Eesti Arst 2013;
92(2):92–97

Saabunud toimetusse:
05.12.2012
Vastu võetud avaldamiseks:
24.01.2013
Avaldatud internetis:
28.02.2013

¹ PERHi kardioloogiakeskus

Korrespondeeriv autor:
Margus Viigimaa
margus.viigimaa@
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:
lipoproteiiniga
seostunud fosfolipaas
A₂, kardiovaskulaarne
risk, Lp-PLA₂ inhibiitorite
juurutamine ravis

Lipoproteiiniga seostunud fosfolipaas A₂ (Lp-PLA₂) on aterosklerootilises naastus põletikurakkude toodetud ensüüm, mida kantakse vereringes edasi peamiselt väikse tihedusega lipoproteiinidega. Lp-PLA₂ toodetakse eriti rohkesti koronaarlesiooni nekrootilises tuumas. Lp-PLA₂ ensümaatiline aktiivsus võib põhjustada põletikku ja rakusurma, mis muudavad naastu kergesti ruptureeruvaks. Euroopa Kardioloogide Seltsi 2012. aasta kardiovaskulaarhaiguste preventsiiooni juhendis on esimest korda välja toodud Lp-PLA₂ kui sõltumatu aterotrombootiline riskitegur. Juhendis on soovitatud määrata Lp-PLA₂ sisaldust patsientidel, kel on aterotrombootiline risk suur. Mitmed uuringud on näidanud, et statiinid vähendavad Lp-PLA₂ aktiivsust ja massi. Tänapäeval toimuvad ulatuslikud kliinilised uuringud Lp-PLA₂ inhibiitoritega. Darapladiib on esimene Lp-PLA₂ inhibiitorite klassi ravim ja selle toimet on laialdaselt uuritud. See ravim pärsib Lp-PLA₂ aktiivsust plasmas ja arterosklerootilises naastus ning võib anda kliinilist kasu südame-veresoonkonnahaiguste ennetamisel. Darapladiibiga jätkuvad ulatuslikud kliinilised uuringud, millest tähtsamad on III faasi uuringud STABILITY ja SOLID-TMI 52. Nende uuringute tulemused määravad Lp-PLA₂ inhibitsiooni ning darapladiibi koha ateroskleroosi ravis ja tüsistuste preventsionis.

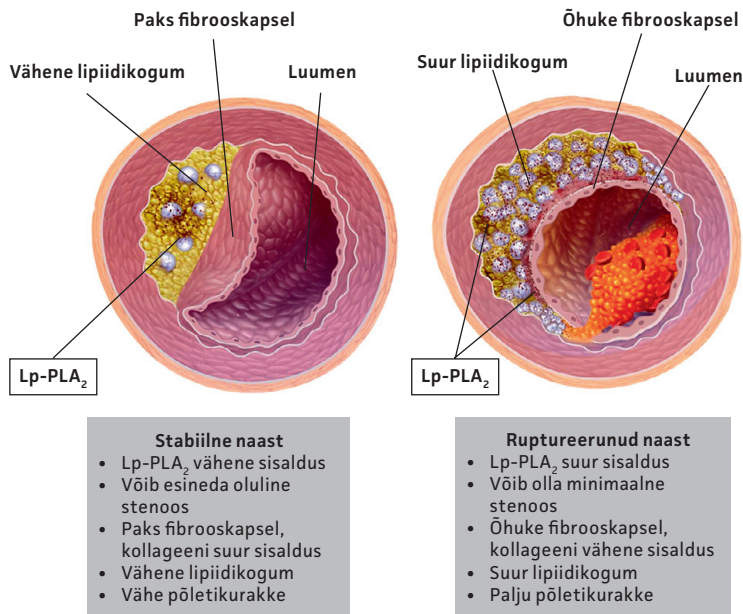
Lipoproteiiniga seostunud fosfolipaas A₂ (Lp-PLA₂) on aterosklerootilises naastus põletikurakkude toodetud ensüüm, mida kantakse vereringes edasi peamiselt väikse tihedusega lipoproteiinidega (1). See ensüüm on paljude uuringute alusel uus aterotrombootiline kardiovaskulaarne riskitegur. Lp-PLA₂ ja teised inimese A₂-fosfolipaasid (näiteks sekretoorne fosfolipaas A₂) tekitavad põletikku, tootes arahhidoonhappe derivaate glütserofosfolipiidmembraanil. See ensüüm hüdrolüüsib oksüdeeritud fosfolipiide, et toota põletikulisi aineid, mis seostuvad endoteeli düsfunktsiooni, naastu põletiku ja nekrootilise südamiku kujunemisega. Seega on Lp-PLA₂-l oluline roll aterosklerootilise naastu kujunemisel. Inimeste aterosklerootilistes naastudes sisalduv Lp-PLA₂ pärineb kahest allikast: vereringest seotuna väikse tihedusega lipoproteiinidega (LDL) ning sünteesituna naastu makrofaagide ja T-rakkude poolt *de novo*. Ulatuslik 32 prospektiivse uuringu metaanalüüs hõlmas 79 000 uuritavat

ning näitas selgelt, et selle ensüümi tase korreleerub südameinfarkti ja ajuinsuldi riskiga (2). Praeguseks ajaks ei ole teada, kas Lp-PLA₂ aktiivsuse blokeerimine vähendab südame-veresoonkonnahaiguste riski. See selgub lähema 2 aasta jooksul lõppevate kliiniliste uuringute tulemusena.

Lp-PLA₂ roll aterogeneesis ja naastu ruptuuris

Lp-PLA₂ on uus põletiku biomarker, mille uuringud on toonud uue vaatenurga ja andnud infot aterosklerootilise naastu põletikulise protsessi ja naastu stabiilsuse kohta. Viimaste aastate uuringud on näidanud, et ensüüm Lp-PLA₂ talitluse häire on üks ateroskleroosi tekkimise võtmetegureid, mis oluliselt suurendab südameinfarkti ja ajuinsuldi riski (3). Seda ensüümi produtseeritakse aktiveeritud leukotsüütides ja see seotakse LDLi külge (80% seondub apolipoproteiin B-ga). Lp-PLA₂ aktiivsus soodustab ateroskleroosi progressiooni. Lp-PLA₂ aktivatsioonil tekkinud atero-

geensed ained nagu lüsofosfatidüülkoliin (lysoPC) ja oksüdeeritud vabad rasvhapped kuhjuvad naastu. Need kahjustavad ained mõjustavad aterogeneesis osalevaid erinevaid rakke: endoteelirakke, makrofaage, T-lümfotsüüte, silelihasrakke ja neutrofiile. LDL-osakeste pind muutub fosfolipiidide hüdrolüüsi teel, protsessi vahendavad mitmed sekretoorsete fosfolipaas A₂ (sPLA₂) ensüümide pere liikmed. Lp-PLA₂ viivad LDL-osakesed vereringesse, kus see seotakse apolipoproteiin B elektronegatiivse alaga. Lp-PLA₂ aktiveerimiseks tuleb LDL oksüdeerida. Kui Lp-PLA₂ ja LDL kompleks tungib veresoone seina, suureneb LDL-osakeste oksüdatiivne vastuvõtlikkus (2). Lp-PLA₂ toodetakse eriti rohkesti koronaarlesiooni nekrootilises tuumas ning selle ensümaatiline aktiivsus võib põhjustada põletikku ja rakusurma, mis muudavad naastu kergesti haavanduvaks. Suure Lp-PLA₂-sisaldusega naastud on eriti ebastabiilsed ja ruptuuriohtlikud.



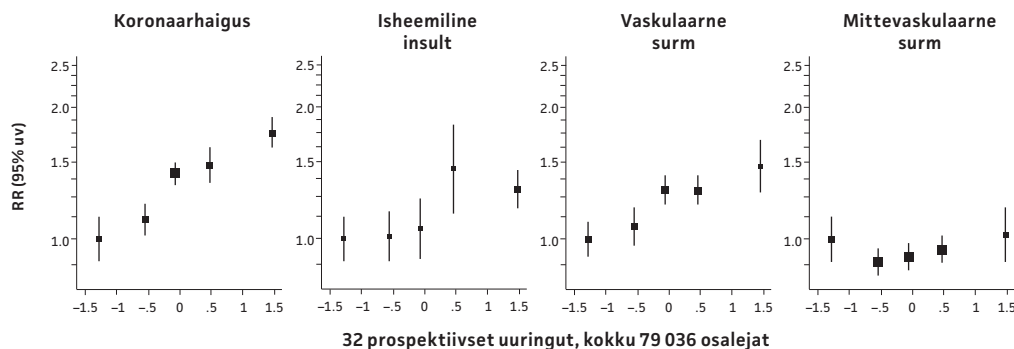
Joonis 1. Stabiilse ja ruptureerunud ateroskleroetilise naastu histopatoloogiline võrdlus (4). Lp-PLA₂ – lipoproteiiniga seostunud fosfolipaas A₂.

Lp-PLA₂ seos südame-veresoonkonnahaigustega

Lp-PLA₂ on üks paljudest biomarkeritest, mida seostatakse koronaarhaiguse suurenenud riskiga. Esimest korda leiti seos tsirkuleeriva Lp-PLA₂ ja südame-veresoonkonnahaiguste riski vahel 2000. aastal WOSCOPS uuringu tulemuste alaanalüüsis (5). Paljud hilisemad uuringud on seda kinnitanud. Garza koos kolleegidega analüüsis 14 uuringut, mis hõlmas kokku 20 549 patsienti, ning leidis samuti, et Lp-PLA₂ tasemel on ennustav tähendus, mis ei sõltu traditsioonilistest südame-veresoonkonnahaiguste riskiteguritest (6). Äsja avaldati 37 prospektiivse uuringu metaanalüüs, mis kaasas 165 544 uuritavat,

keda oli jälgitud keskmiselt 10,4 aastat (7). Lp-PLA₂ oli sõltumatu kardiovaskulaarse riski näitaja: HR 1,12; 95% usaldusvahemik 1,09–1,21. Kuna uuringud on suhteliselt heterogeensed, on loodud Lp-PLA₂ uuringute koostöökogu, mille üheks peamiseks eesmärgiks on täpsustada selle ensüümi tähendust kardiovaskulaarse riskitegurina (8). Ajakirjas Lancet avaldati 2010. aasta maikuu 32 prospektiivse uuringu kokkuvõtvad tulemused, mis on esitatud joonisel 2.

Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimi-amet (FDA) kinnitas 2005. aastal veres Lp-PLA₂ sisalduse määramise koronaarhaiguse ja isheemilise insuldi riski määramise testide hulka. Põhjenduseks toodi,



Joonis 2. Lipoproteiiniga seostunud fosfolipaas A₂ (Lp-PLA₂) aktiivsuse seos südame-veresoonkonnahaiguste suurenenud riskiga (8). RR (95% uv) – suhteline risk ühes 95% usaldusvahemikuga.

et uuringutes on näidatud Lp-PLA₂ kõrge tasemega isikutel kuni kahekordset ajuinsuldi ja südameinfarkti esinemissageduse kasvu. Seega on Lp-PLA₂ määramine neil inimestel ülioluline, et klassifitseerida nad suure riskiga rühma ja alustada intensiivset preventiooni (6). Ameerika Kardioloogide Kollegiumi (ACC) ja Ameerika Südameasotsiatsiooni (AHA) 2010. aasta ühises ravijuhendis on peetud otstarbekaks Lp-PLA₂ sisalduse määramist kardiovaskulaarse riski hindamisel keskmise riskiga asümptomaatilistel isikutel (9). Ameerika Kliiniliste Endokrinoloogide Assotsiatsiooni (AACE) äsja ilmunud juhendis on toodud südameinfarkti ja ajuinsuldi ennustavate põletikumarkerite hulgas Lp-PLA₂ välja samal tasemel koos C-reaktiivse valguga (10). Ka Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) 2012. aasta kardiovaskulaarhaiguste preventiooni juhendis on esimest korda välja toodud Lp-PLA₂ kõrge sisaldus kui sõltumatu aterotrombootiline riskitegur. Juhendis on soovitatud määrata Lp-PLA₂ sisaldus suure aterotrombootilise riskiga isikutel. Kuna aga määramine on suhteliselt kallis, jääb see südamehaiguste riski hindamisel teise valiku testiks (11).

Lp-PLA₂ mõjustamine

Mitmed uuringud on näidanud, et düslipideemia ravimid (statiinid, fibraadid ja niatsiin) vähendavad Lp-PLA₂ aktiivsust ja massi. Filippatos koos kaasuurijatega näitas Lp-PLA₂ aktiivsuse olulist vähenemist dieetravi, orlistati ja fenofibraadi kasutamisel metaboolse sündroomiga patsientidel (12). Rosenson juhulikustas 55 hüperlipideemiaga isikut kaasuva metaboolse sündroomiga

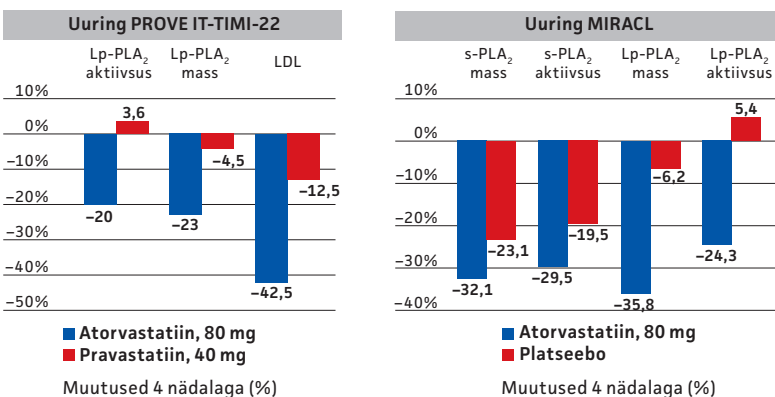
kahte rühma, kellele manustati fenofibraati või platseebot. Fenofibraatraviga vähenes võrdluses platseeboga Lp-PLA₂ mass 13% (13).

Schaefer ja kaasautorid uurisid statiinide toimet Lp-PLA₂-le koronaarhaigetel (14). Lp-PLA₂ sisaldus vähenes 40 mg atorvastatiinraviga 26%. Fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini ja simvastatiini toime oli tunduvalt vähem väljendunud kui atorvastatiinil. Ridker ja kaasautorid analüüsisid Lp-PLA₂ taseme muutusi JUPITER-uuringu patsientidel (15). Selles 17 802 osalejaga juhuslikustatud uuringus selgitati rosuvastatiini toimet võrdluses platseeboga. Rosuvastatiini saanud patsientidel vähenes Lp-LPA₂ mass 33,8%. Platseeborühmas ennustas Lp-PLA₂ tase järgnevat kardiaalset sündmust, aga see ei olnud statistiliselt usaldusväärne rosuvastatiinigrupis.

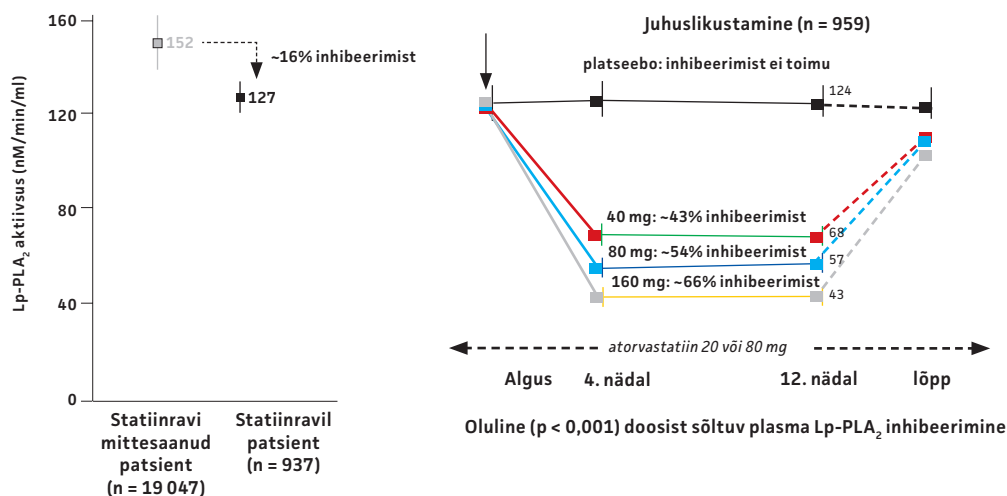
Uuringus PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction) näidati, et 80 mg atorvastatiinraviga vähenes Lp-PLA₂ aktiivsus 20%, samas kui 40 mg pravastatiinraviga seda toimet ei esinenud (16). Sarnase tulemuse andis ka MIRACL-uuring (vt joonis 3), kus Ryu ja kaasautorid analüüsisid 2587 patsienti, kellele manustati kas suure annuses atorvastatiini või platseebot (17). Atorvastatiin vähendas Lp-LPA₂ massi 32,1% ja Lp-LPA₂ aktiivsust 29,5%. Platseeborühmas oli Lp-PLA₂ sisaldus korrelatsioonis kardiaalsete tulemusnäitajatega, aga sarnast seost ei leitud atorvastatiinigrupis. Autorite hinnangul vähendas statiinravi eeldatavat surmariski Lp-PLA₂ sisalduse mõjutamisel ligikaudu 50%.

Kliinilised uuringud Lp-PLA₂ inhibiitoritega

Daraplaadiib on esimene Lp-PLA₂ inhibiitorite klassi ravim ja selle toimet on jõutud juba päris palju uurida. Mohler ja kaasautorid uurisid 959 hüperlipideemiaga atorvastatiinravi saavat patsienti, kes juhuslikustati daraplaadiibi kolme erineva annusega (40 mg, 80 mg ja 160 mg) rühma ja keda võrreldi platseeborühmaga (18). Täheldati ravimi doosist sõltuvat Lp-PLA₂ inhibeerimist vahemikus 43% kuni 66% võrdluses platseeboga. Tulemused on toodud joonisel 4. Põletikumarkerite interleukiin-6 (IL-6) sisaldus alanes 12,3% ja kõrgtundliku C-reaktiivse valguga (hsCRP) oma 13%. Praegu ei ole veel kokku lepitud täpseid ravieesmärgina aktsepteeritavaid Lp-PLA₂ väärtusi.



Joonis 3. Statiinide toime lipoproteiiniga seostunud fosfolipaas A₂ (Lp-PLA₂) aktiivsusele ja massile (16, 17).



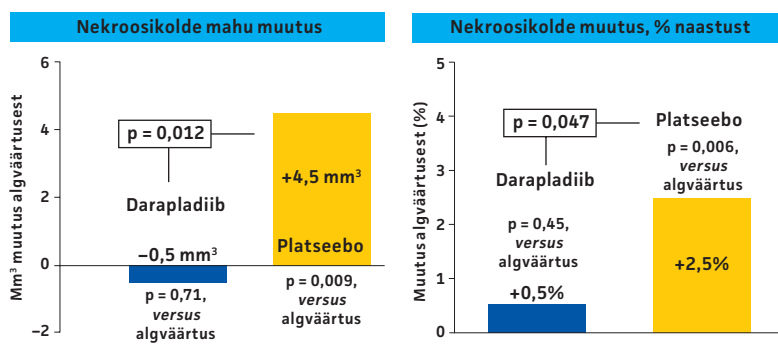
Joonis 4. Lipoproteiiniga seostunud fosfolipaas A₂ (Lp-PLA₂) plasmaaktiivsuse vähenemine darapladiibi mõjul intensiivse statiinravi foonil (18).

Serruys ja kaasautorid juhuslikustasid IBIS-2 uuringus 330 angiograafiliselt dokumenteeritud koronaarhaigusega patsienti darapladiibravi või platseebo rühma. Autorid raporteerisid 12kuulise darapladiibravi (160 mg päevas) mõju Lp-PLA₂ tasemele, kõrgtundliku C-reaktiivse valguga (hsCRP) tasemele ja koronaarhaiguse arengule ning koostisele, mis määrati intravaskulaarse ultraheli abil (19). Darapladiibrühmas vähenes Lp-PLA₂ sisaldus 59% ja naastu nekroosikolle vähenes oluliselt, aga märgatavalt hsCRP sisaldus rühmiti ei erinenud. Vaatamata standardravile suurenes naastu nekrootiline tuum platseeborühma patsientidel. Seevastu Lp-PLA₂ inhibeerimine darapladiibiga hoidis ära nekrootilise tuuma laienemise (vt joonis 5), mis on määrava tähtsusega naastu ruptuureerumisel. Need tulemused näitavad, et Lp-PLA₂ inhibeerimine võib kujutada endast uut terapeutilist võimalust ateroskleroosilise naastu stabiliseerimisel.

Teine fosfolipaas A₂ inhibiitor on varespladiib, mida on samuti uuritud kliinilistes uuringutes. Selle sekretoorse fosfolipaas A₂ ensüümi (sPLA₂) inhibiitori suhtes oli ka suuri lootusi. Arvati, et varespladiib on tõhus antiateroskleroosiline ravim, kuna eelnevates uuringutes oli ta näidanud paljutootavat mõju biomarkerite näitade vähendamisele ja surrogaattulemusnäitajatele. VISTA-16 uuring (Evaluation of Safety and Efficacy of Short-term A-002 Treatment in Subjects With Acute Coronary Syndrome) oli III faasi uuring varespladiibiga ägeda koronaarsündroomi haigetel (20). Uuringusse juhuslikustati 6500 ägeda

koronaarsündroomiga patsienti, kellele manustati lisaks atorvastatiinile varespladiibi 500 mg kord päevas või platseebot 16 nädala jooksul. Uuring peatati ootamatult 2012. aasta märtsis, kui ohutusandmete jälgimise komitee ei leidnud tõendeid, et ravim oleks tõhus, ja soovitas uuringu enne tähtaega lõpetada. VISTA-16 peaurija Stephen Nicholls Clevelandi kliinikust avaldas selle üle kahetsust, aga rõhutas, et selline suur uuring oli ainus võimalus teha kindlaks varespladiibi toimivus ja ohutus.

Darapladiibiga jätkuvad ulatuslikud kliinilised uuringud. STABILITY (Stabilisation of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb Therapy) uuring on III faasi juhuslikustatud topeltpime platseebokontrolliga uuring kroonilise koronaarhaigusega patsientidel. Uuringusse on kaasatud üle 15 500 patsiendi 800 keskusest üle maailma ja esmaseks tulemusnäitajaks on ägeda südame-veresoonkonnahaiguse esinemine. Eeldatakse, et patsient osaleb uuringus keskmiselt 3 aastat. Uuringu lõpuleviimine



Joonis 5. Darapladiibi toime ateroskleroosilisele naastule IBIS-2 uuringus (19).

¹ Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Margus Viigimaa
margus.viigimaa@regionaalhaigla.ee

Keywords:
Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), cardiovascular risk, implementation of Lp-PLA₂ inhibitors in therapy

on planeeritud oktoobrisse 2013. Selle uuringuga soovetakse teha kindlaks, kas darapladib vähendab ohutult südame-vere-soonkonnahaiguste nagu südameinfarkt ja ajuinsult teket koronaarhaigusega patsientidel. Eestist osaleb STABILITY-uuringus kolm keskust: Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum ja Ida-Tallinna Keskhaigla. Kokku osaleb Eestist uuringus 59 patsienti.

Teine suur III faasi käimasolev uuring on SOLID-TMI 52 (The Stabilization of plaques using Darapladib – Thrombolysis in Myocardial Infarction 52), mis on juhuslikustatud topelt-pime platseebokontrolliga mitmekeskuseline sündmuspõhine uuring. Ligikaudu 13 000 isikut on 30 päeva jooksul pärast hospitaliseerimist ägeda koronaarsündroomi tõttu juhuslikustatud darapladibi (160 mg enterokattega tablett päevas) või platseebo rühma. Esmane tulemusnäitaja on kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult. Teisene tulemusnäitaja on üldsuresus. Uuring kestab kuni umbes 1500 esmase tulemusnäitaja kogumiseni, et oleks 90% võimalus avastada esmase tulemusnäitaja 15,5% vähenemine. Ravi keskmine kestus on umbes 3 aastat, kogu uuringu kestus 4,1 aastat. Uuring on planeeritud lõppema aprillis 2014 (21).

Äsja ilmus artikkel, milles García-García ja kaasautorid võrdlesid kõrgtundliku kardiaalse troponiini I (hs-cTnI) sisalduse hilist suurenemist ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) ja vastava sündroomita patsientidel standardravi foonil koos darapladibiiga või ilma (22). Kokku kaasati 323 patsienti ning kõrgtundlik troponiini I mõõdeti uuringu alguses ning 4., 13., 26. ja 52. nädalal. Pikemaajalise jälgimisperioodi korral olid ÄKS-patsientidel statistiliselt suuremad hs-cTnI väärtused, kuigi nende südamelihase isheemia ei olnud enam akuutne, pigem olid nad vaadeldavad krooniliste koronaarhaigetena (keskmine hsTnI väärtus ÄKS-patsientidel: 1,180 ng/l vs. 0,886 ng/l mitte-ÄKS-patsientidel, $p = 0,02$). Ägeda koronaarsündroomiga patsientidel seostus darapladibravi hs-cTnI sisalduse väiksema suurenemisega võrreldes ainult standardravi saanud patsientidega. See kasulik toime võib olla seotud darapladibi võimega vähendada nekrootilist tuuma koronaarnaastudes.

SUMMARY

Lipoprotein-associated phospholipase A₂ as a novel independent cardiovascular risk factor and treatment target

Margus Viigimaa¹

Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) is a unique member of the phospholipase family. In the blood it travels mainly with low-density lipoproteins (LDL). Less than 20% is associated with high-density lipoproteins. It is an enzyme produced by inflammatory cells and hydrolyzes oxidized phospholipids in LDL. Clinical studies have reported that plasma Lp-PLA₂ activity and mass are strongly associated with atherogenic lipids and vascular risk. Lp-PLA₂ is involved in the development of atherosclerosis. A meta-analysis involving a total of 79'036 participants in 32 prospective studies found that Lp-PLA₂ levels are positively correlated with increased risk of developing coronary heart disease and stroke. These observations led to the hypothesis that Lp-PLA₂ activity and/or mass levels could be used as biomarkers of cardiovascular disease and that inhibition of the activity could offer an attractive therapeutic strategy. Darapladib, a compound that inhibits Lp-PLA₂ activity, was the first drug of this class that was tested. Dose-dependent inhibition of Lp-PLA₂ by darapladib was found, ranging from 43% to 66% compared with placebo control group. The inflammatory markers interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein were also reduced. There are 2 phase III studies underway on these agents. STABILITY trial is a randomized, double-blind placebo-controlled trial of darapladib for with chronic coronary patients. The trial has enrolled over 15500 patients from 800 clinical centres worldwide and report on the primary outcome of major adverse cardiovascular events. SOLID-TMI 52 trial has enrolled approximately 11500 participants within 30 days of acute myocardial infarction (MI). Participants have been randomized to darapladib or placebo and followed for 3 years for the outcomes of cardiovascular death, nonfatal MI, or stroke. These studies will determine

whether Lp-PLA₂ inhibition with darapladib is associated with favourable effects on cardiovascular events.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Stafforini DM, Tjolkter LW, McCormick SP, et al. Molecular basis of the interaction between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase and low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1999;274:7018-24.
- The Lp-PLA₂ Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010;375:1536-44.
- Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2. *J Lipid Res* 2012;53:1767-82.
- Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol* 2008;101:41F-50F.
- Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148-55.
- Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159-65.
- Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-506.
- Lp-PLA2 Studies Collaboration: Ballantyne C, Cushman M, Psaty B, et al. Collaborative meta-analysis of individual participant data from observational studies of Lp-PLA2 and cardiovascular diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:3-11.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:e50-103.
- Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012; 18(Suppl 1):1-78.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- Filippatos TD, Gazi IF, Liberopoulos EN, et al. The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007;193:428-37.
- Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein associated phospholipase A2 mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2008;155:499.e9-16.
- Schaefer EJ, McNamara JR, Asztalos BF, et al. Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol* 2005;95:1025-32.
- Ridker PM, Macfadyen JG, Wolfert RL, et al. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Clin Chem* 2012;58:877-86.
- O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVEIT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation* 2006;113:1745-52.
- Ryu SK, Mallat Z, Benessiano J, et al. Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Trial Investigators. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2012;125:757-66.
- Mohler ER 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH, et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1632-41.
- Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172-82.
- Nicholls SJ, Cavender MA, Kastelein JJ, et al. Inhibition of secretory phospholipase A(2) in patients with acute coronary syndromes: rationale and design of the vascular inflammation suppression to treat acute coronary syndrome for 16 weeks (VISTA-16) trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:71-5.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Study design and rationale for the Stabilization of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:613-19.
- Garcia-Garcia HM, Oemrawsingh RM, Brugaletta S, et al. Darapladib effect on circulating high sensitive troponin in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2012;225:142-7.

Vitamiinipreparaatide regulaarne tarvitamine ei vähenda riski haigestuda südame-veresoonkonna haigustesse

On selgitatud, et värskete puuja juurviljade tarvitamisel 600 g päevas vähenes südameinfarkti haigestumise risk 31% ning insuldi haigestumise risk 19%. Nende viljade positiivne mõju tuleneb vitamiinide ja antioksidantide rohkest sisaldusest.

Kogu maailmas on vitamiinipreparaadid ja antioksidandid

laialt kasutusel. Neid soovitatakse tarvitada toidulisandina. Levinud on ka veendumus, et need preparaadid on tervisele kasulikud ning hoiavad ära südamehaigusi ja vähki.

Lõuna-Korea uurijad korraldasid metaanalüüsi, et hinnata vitamiinipreparaatide ja antioksidantide efektiivsust insuldi ja südameinfarkti primaarses ja sekundaarses preventsionis. Analüüsil selgus, et vitamiinid ja antioksidandid toidulisandina ei ole mõjusad südame-veresoonkonna haiguste ennetamisel ka

nende regulaarsel kasutamisel üle 5 aasta.

Selle uuringu alusel jääb siiski selgusetuks vitamiinipreparaatide ja antioksidantide mõju juhtudel, kui organismis on vitamiinide ja antioksidantide defitsiit.

ALLIKAS

Myung S-K, Ju W, On S-W, et al. Efficacy of vitamiin and antioxydant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;346:f10.

LÜHIDALT