

Kardiovaskularni rizik i kontrola lipidnog statusa u sekundarnoj prevenciji

Todorka Savić,^{1,2} Ivan Tasić,^{1,2} Nenad Veljković,³ Dimitrije Janković,⁴ i Marina Rašić-Popović⁵

¹ Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju srčanih i reumatičnih bolesti, Niška banja, ² Medicinski fakultet u Nišu,

³ Opšta bolnica Kikinda, ⁴ Fakultet kozmetologije i estetike Banja Luka, ⁵ Zdravstveni centar, Vranje

Sažetak

Prema podacima objavljenim 2005. godine kardiovaskularne bolesti su bile uzrok 17.5 miliona smrti, što je 3.3 puta više od SIDE, tuberkuloze i malarije zajedno. Četiri petine od svih kardiovaskularnih događaja se dešava u zemljama u razvoju. INTERHEART studija koja je uključivala 15000 pacijenata koji su preležali akutni miokardni infarkt iz 52 zemlje, sa svih konitinentata, pokazala je da pušenje, hipertenzija, dijabet, gojaznost i navike u ishrani, fizička aktivnost, konzumiranje alkohola, nivo lipoproteina, psihosocijalni faktori, predstavljaju 90% rizika u populaciji muškaraca i 94% rizika u populaciji žena. Iako postoje varijacije u incidenciji faktora rizika u različitim geografskim područjima, njihov efekat je stalan nezavisno od pola, u svim područjima i u svim etničkim grupama. Korelacija između faktora rizika je čak jača kod mladih osoba, što sugeriše da je većinu preranih miokardnih infarkta moguće prevenirati.

Sekundarna prevencija predstavlja skup terapijskih mera kojima se redukuje pojava rekurentnih, ponavljanih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata koji imaju potvrđenu manifestaciju ateroskleroze, uključujući koronarne bolesnike, bolesnike sa cerebrovaskularnim bolestima, bolestima perifernih arterija i karotidnih arterija, kao i aterosklerotsku bolest aorte koja uključuje aneurizmu aorte. Ekvivalenti po nivou rizika su osobe sa dijabetom, kao i osobe sa hroničnom bubrežnom bolešću, a takođe se tu mogu na neki način svrstati i osobe sa asimptomatskom aterosklerozom. Tretman bolesnika u sekundarnoj prevenciji je kompleksan i on obuhvata: prestanak pušenja, kontrolu krvnog pritiska, terapiju lipida u skladu sa odgovarajućim ciljnim vrednostima, fizičku aktivnost, regulaciju telesne težine, tretman dijabetesa, upotrebu mnogih medikamenata uključujući antitrombocitne i antikoagulantne lekove, blokatore sistema renin aniotenzin aldosteron, beta blokatore, lekove za lipide i dijabet, i redovno vakcinisanje protiv gripa.

Ključne reči KV rizik, koronarna bolest, LDL holesterol

Studije objavljene između 2002. i 2006. uključile su >50000 pacijenata i rezultirale su novim opcionalnim terapijskim ciljevima koji su bili objavljeni 2004. i ažurirani od strane Panela Nacionalnog instituta za lečenje srca, pluća i krvi odraslih osoba (ATP III izveštaj).³ Rezultati ovih studija su odredili opcionalne ciljeve niskog nivoa holesterola za pacijente sa koronarnom srčanom bolešću veoma visokog rizika (CHD), naročito kod onih sa akutnim koronarnim sindromima i proširile indikacije za lečenje lekovima. U periodu 2004–2006. godine dodatna ispitivanja su prikazala kardiovaskularnu korist za snižavanje lipida značajno ispod dotadašnjih ciljanih nivoa holesterola za pacijente sa hroničnom koronarnom srčanom bolešću. Ta ispitivanja su omogućila promene u preporukama objavljenim 2006. godine, tako da lipoprotein niske gustine (LDL-C) treba da bude <100 mg/dL za sve pacijente sa CHD i drugim kliničkim formama aterosklerotske bolesti, ali pored toga razumno je redukovati LDL-C<70mg/dL kod pacijenata na najvećem riziku.⁴

Američke smernice AHA/ACCF⁵ za sekundarnu prevenciju i terapiju za smanjenje rizika kod pacijente sa koronarnom i drugom aterosklerotskom vaskularnom bolešću dopunjene 2011. godine preporučuju u vezi lipida i dislipidemija sledeće:

Lečenje lipida

Cilj

Lečenje terapijom statinima da se dostigne LDL-C <100 mg/dL; za pacijente na veoma visokom riziku LDL-C cilj je <70 mg/dL; za pacijente na veoma visokom riziku LDL-C<70 mg/dL je prihvatljiv; ako su trigliceridi ≥200 mg/dL ne-HDL-C treba da bude <130mg/dL, dok je ne-HDL-C<100mg/dL za pacijente na veoma visokom riziku prihvatljivo.

Primedba: Odbor za pisanje očekuje da će preporuke biti razmotrene kada se ažurirane ATP smernice primene.

Tabela 1. Preporuke za lečenje povećanih vrednosti lipida

Preporuke	Nivo preporuka	Nivo dokaza
Profil lipida treba odrediti kod svih pacijenata, i za hospitalizovane pacijente; terapija snižavanja lipida treba da se inicira pre otpuštanja iz bolnice.	I*	B
Modifikacije načina života uključujući dnevnu fizičku aktivnost i održavanje telesne težine se preporučuju svim pacijentima.	I	B
Terapija ishrane za sve pacijente treba da uključi smanjen unos zasićenih masti (<7% ukupnih kalorija), transmasnih kiselina (<1% ukupnih kalorija) i holesterola (<200 mg/d).	I	B
Pored terapijskih promena u načinu života, terapiju statinima treba propisati u odsustvu kontraindikacija ili dokazanih suprotnih efekata.	I	A
Aдекватna doza statina treba da se koristi da smanji LDL-C <100 mg/dL i da dostigne barem 30% smanjenja LDL-C.	I	C
Pacijenti koji imaju trigliceride ≥200 mg/dL treba da se leče statinima, da smanje ne-HDL-C <130 mg/dL.	I	B
Pacijenti koji imaju trigliceride >500 mg/dL treba da počnu sa fibratima pored terapije statinima da bi se prevenirao akutni pankreatitis.	I	C
Ako lečenje statinom (uključujući ispitivanja velikih doza statina i statina veće potencije) ne dostigne cilj, dalja redukcija LDL-C sa sekvestrantima žučne kiseline ili niacinom je prihvatljiva.	IIa**	B
U slučaju intolerancije statina sekvestranti žučne kiseline i/ili niacin trebalo bi se uzeti u obzir.	IIa	B
Razumno je lečiti pacijente na veoma visokom riziku sa terapijom statinima da se smanji LDL-C do <70 mg/dL.	IIa	C
Kod pacijenata koji su na veoma visokom riziku i koji imaju trigliceride ≥200 mg/dL, ne-HDL-C cilj od < 100 mg/dL je prihvatljiv.	IIa	B
Upotreba ezetimibe može da se razmotri za pacijente koji ne podnose ili ne postignu LDL-C cilj statinima, sekvestrantima žučne kiseline, i/ili niacinom.	IIb***	C
Pacijenti koji i dalje imaju povišeni ne-HDL-C dok su na odgovarajućoj terapiji statinima, niacin.	IIb	B
Pacijenti koji i dalje imaju povišeni ne-HDL-C dok su na odgovarajućoj terapiji ribljim uljem mogu da budu prihvatljivi.	IIb	C
Za sve pacijente može da bude prihvatljivo da im se preporučuje omega-3 masne kiseline iz ribe, ili kapsule ribljeg ulja (1g/d) za smanjenje rizika od kardiovaskularne bolesti.	IIb	B

* Klasa I (Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna)

** Klasa IIa (Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti)

*** Klasa IIb (Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza)

Prema evropskim preporukama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi, osobe u sekundarnoj prevenciji predstavljaju osobe sa vrlo visokim ili visokim KV rizikom. Dosadašnji vodiči posmatraju tretman dislipidemija kao esencijalni i integralni deo prevencije KVB, što je navedeno u vodičima Evropskih udruženja radne grupe za prevenciju KVB u kliničkoj praksi.⁶ Prema prvom evropskom vodiču za tretman dislipidemija objavljenom od strane ESC/EAS 2011, godine oni koji imaju poznatu KVB, dijabetes tip 2 ili tip 1 sa mikroalbuminurijom, vrlo visoke nivoe pojedinačnih faktora rizika, hroničnu bolest bubrega, automatski su na vrlo visokom ili visokom ukupnom kardiovaskularnom riziku i treba da budu na tretmanu koji je aktivan i koji uključuje sve faktore rizika. Za sve druge se preporučuje korišćenje skora za procenu rizika kao što je SCORE model da bi se procenio ukupni KV rizik jer mnogi ljudi imaju nekoliko faktora rizika koji u kombinaciji mogu da dovedu do neočekivano

velikog ukupnog KV rizika. Vodiči koriste SCORE tabele za kategorizaciju kardiovaskularnog rizika. HDL holesterol je uključen u table rizika da bi se pokazalo kako ova varijabla utiče na kardiovaskularni rizik i da bi se omogućilo preciznije određivanje rizika. Takođe, vodiči uključuju tabele relativnog rizika koje su od posebne važnosti kod mladih i ljudi srednjih godina koji možda imaju nizak apsolutni, ali veliki relativni rizik. Ukupni holesterol je preporučen u skriningu za procenu ukupnog KV rizika korišćenjem SCORE tabele, ali on nije cilj tretmana.⁷

U Tabeli 2. prikazani su terapijski ciljevi u zavisnosti od kardiovaskularnog rizika. Kao što se iz tabele može videti kod osoba na visokom kardiovaskularnom riziku neophodno je uz promenu životnog stila upotrebljavati lekove (nivo preporuka II nivo dokaza A), a u grupi veoma visokog rizika uz promenu životnog stila upotrebljavati lekove sa ciljem da vrednosti LDL-C budu <1,8mmol/L (nivo preporuka I, nivo dokaza A).

Tabela 2. Terapijski ciljevi u zavisnosti od nivoa kardiovaskularnog rizika

Ukupni KV Rizik (SCORE) %	LDL – C				
	< 1.8 mmol/l	1.8 do < 2.5 mmol/l	2.5 do 4 mmol/l	4 do < 4.9 mmol/l	> 4.9 mmol/l
Manji od 1%	Bez potrebe za tretmanom	Bez potrebe za tretmanom	Promena životnog stila	Promena životnog stila	Promena životnog stila razmotriti upotrebu lekova ako se ne upostavi kontrola
Nivo preporuka/dokaza	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
1 do < 5%	Promena životnog stila	Promena životnog stila	Promena životnog stila razmotriti upotrebu lekova ako se ne upostavi kontrola	Promena životnog stila razmotriti upotrebu lekova ako se ne upostavi kontrola	Promena životnog stila razmotriti upotrebu lekova ako se ne upostavi kontrola
Nivo preporuka/dokaza	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
>5 do <10% ili visok rizik	Promena životnog stila razmotriti upotrebu lekova	Promena životnog stila razmotriti upotrebu lekova	Promena životnog stila uz upotrebu lekova	Promena životnog stila uz upotrebu lekova	Promena životnog stila uz upotrebu lekova
Nivo preporuka/dokaza	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
10% i više ili vrlo visok rizik	Promena životnog stila razmotriti upotrebu lekova	Promena životnog stila uz upotrebu lekova	Promena životnog stila uz upotrebu lekova	Promena životnog stila uz upotrebu lekova	Promena životnog stila uz upotrebu lekova
Nivo preporuka/dokaza	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

Parametri lipidnog statusa kao terapijski ciljevi

Prema novim evropskim vodičima određivanje lipidnog profila je indikovano kod bolesnika koji su preležali kardiovaskularnu bolest (nivo preporuka I, nivo dokaza A) što je prikazano u Tabeli 2. Primarni cilj tretmana je LDL holesterola nezavisno od toga kakav je lipidni profil. Preporuke za terapijske ciljne vrednosti LDL–C u zavisnosti od nivoa kardiovaskularnog rizika prikazane su u Tabeli 3. Non-HDL –C i apolipoprotein B mogu da budu alternativa LDL –C posebno kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, metaboličkim sindromom ili kombinovanom dislipidemijom. Kada se postigne primarni cilj tretmana za osobe na viskom i vrlo visokom riziku, treba razmotriti sekundarne ciljeve tretmana, ali tu treba koristiti klinički sud jer podaci iz kliničkih studija nisu tako ubedljivi kao kod vrednosti LDL–C.

Na osnovu raspoloživih dokaza, izgleda da je apo B kao faktor rizika isto toliko dobar kao i LDL–C i predstavlja bolji indeks koji pokazuje adekvatnost terapije za snižavanje LDL nego sam LDL–C. Apo B ciljevi tretmana za osobe sa vrlo visokim ili visokim KV rizikom su manje od 80 i manje od 100 mg/dl (klasa Ila B).

Specifičan cilj za non-HDL–C trebalo bi da bude 0.8 mmol/l viši nego odgovarajući LDL–C cilj; to odgovara nivou LDL–C koji je povećan za frakciju holesterola koja se nalazi u 1.7 mmol/l triglicerida, što je gornja granica koja se preporučuje kada su oni u pitanju. Non-HDL ciljevi bi trebalo da budu vrednosti manje od 2.6 mmol/l (manje od 100 mg/dl) i manje od 3.3 mmol/l (manje od 130 mg/dl) kod onih koji imaju vrlo visok ili visok ukupni KVb rizik (Klasa Ila B), ali kliničke prednosti ovog pristupa kada se uzme u obzir ishod kod pacijenata ostaju i dalje u domenu proučavanja. Non-HDL bi trebalo koristiti kao sekundarni cilj u terapiji kombinovane dislipidemije, metaboličkog sindroma, dijabetesa ili hronične bubrežne bolesti.⁷

Do danas ne postoje specifični ciljevi za HDL–C ili trigliceride koji su određivani u kliničkim trajalima, iako povećanje HDL–C predviđa aterosklerotsku regresiju i niske vrednosti HDL –C jesu povezane sa povećanjem događaja i mortalitetom kod pacijenata sa koronarnom bolešću, čak kada je LDL –C manji od 1.8 mmol/l ili oko 70 mg/dl. Danas se hs –CRP ne predlaže kao sekundarni cilj za sve; na osnovu dostupnih podataka, međutim, može biti koristan kod ljudi koji su blizu kategoriji visokog rizika da bi se bolje stratifikovao njihov KV rizik.

Tabela 3. Određivanje lipidnog profila u zavisnosti od nivoa KV rizika

Stanje	Nivo preporuka	Nivo dokaza
Lipidni profil je indikovao kod osoba sa dijabetesom tipa 2	I	C
Potvrđenom KVB	I	C
Hipertenzijom	I	C
Pušača	I	C
BMI ≥ 30 kg/m ² ili ovim struka >94 cm (90) za muškarce, >80 cm za žene	I	C
Porodičnom anamnezom rane KVB	I	C
Hroničnom inflamatornom bolešću	I	C
Porodičnom anamnezom o porodičnoj dislipidemiji	I	C
Lipidni profil se može razmotriti kod muškaraca >40 i kod žena >50 godina	IIb	C

Tabela 4. Preporuke za terapijske ciljne vrednosti LDL – C u zavisnosti od nivoa kardiovaskularnog rizika

Preporuke	Nivo dokaza	Nivo preporuka
Kod pacijenata sa VRLO VISOKIM KV rizikom (potvrđena KVB, dijabet tipa 2, dijabet tipa 1 sa oštećenjem ciljnih organa, umerena do teška hronična bubrežna bolest ili SCORE veći ili jednak 10% cilj je < 1.8 mmol/l i / ili $\geq 50\%$ redukcija LDL – C kada cilj ne može da se postigne	I	A
Kod pacijenata sa VISOKIM KV rizikom (značajno povećani pojedinačni faktori rizika, SCORE $\geq 5\%$ do $> 10\%$), LDL – C cilj < 2.5 mmol/l (oko 100 mg/dl) bi trebalo razmotriti	IIa	A
Kod osoba sa UMERENIM rizikom (SCORE između 1 i 5%) cilj LDL – C < 3 mmol/l (oko 115 mg/dl) bi trebalo razmotriti	IIa	C

Modifikacija životnog stila u cilju regulacije plazmatskog lipidnog profila

Postoje dokazi koji pokazuju da faktori ishrane mogu da utiču direktno na aterogenezu ili preko efekata na tradicionalne faktore rizika kao što su nivoi lipida, krvni pritisak ili nivoi glukoze u krvi. Najveći broj dokaza koji povezuju navike u ishrani sa KVB se baziraju na opservacionim studijama i na istraživanjima uticaja promena navika u ishrani na nivo lipida.

Intervencije koje dovode do redukcije ukupnog holesterola i LDL su: redukcija saturisanih masnoća i trans masnoća u ishrani, povećanje vlakana u ishrani, redukcija holesterola u ishrani, korišćenje hrane koja je obo-

gaćena fitosterolima, redukcija prekomerne telesne težine, korišćenje sojinih proteina, povećanje fizičke aktivnosti, korišćenje crvenog pirinča.

Postupci koji redukuju nivo TG su: redukcija prekomerne telesne težine, redukcija unosa alkohola i mono i disaharida, povećanje fizičke aktivnosti, redukcija ugljenih hidrata, korišćenje dodataka ishrani sa n-3 polisaturisanim mastima, zamena saturisanih masnoća sa mono i polisaturisanim masnoćama.

Promene životnog stila koje podižu nivo HDL – C su: redukcija trans masnoća u ishrani, povećanje fizičke aktivnosti, redukcija prekomerne telesne težine, redukcija ugljenih hidrata u ishrani i zamena sa nesaturisanim masnoćama, umereno korišćenje alkohola, korišćenje hrane koja sadrži ugljene hidrate, koja ima nizak glikemijski indeks i visok sadržaj vlakana, prekid pušenja, redukcija unošenja mono i disaharida.⁷

Kontrola LDL holesterola i kardiovaskularni rizik

Nivoi holesterola su određeni multipilim genetskim faktorima, kao i faktorima okoline, posebno navikama u ishrani. Hiperholesterolemija može da se pojavi kao sekundarna u sklopu nekih drugih medicinskih stanja (hipotireoidizam, nefrotski sindrom, Kušingov sindrom, anoreksija nervosa, trudnoća, imunosupresivni agensi, kortikosteroidi) koje treba uzeti u obzir pre započinjanja terapije. Na primer, umerena hipofunkcija štitne žlezde često je povezana sa povećanjem vrednosti holesterola; kada se funkcija žlezde normalizuje, normalizovaće se i vrednosti holesterola.

Veliki broj kliničkih studija su pokazale da statini značajno redukuju KV morbiditet i mortalitet u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Era statina je počela 1994. godine objavljivanjem rezultata Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Trajal je uključivao 4444 pacijenta, u sekundarnoj prevenciji, od kojih je 2223 bilo na placebo, a 2221 je dobijalo 20 mg simvastatina dnevno, a doza je povećavana na 40 mg dnevno ukoliko je vrednost LDL holesterola bila veća od 5 mmol/l. Pored smanjenja vrednosti lipidnih parametara, najvažniji rezultat studije je bilo statistički značajno smanjenje rizika od smrti u grupi koja je primala simvastatin za 30%. Iako je u pitanju bio relativni rizik, smanjenje je bilo statistički značajno.⁸ To je bila prva studija koja je nedvosmisleno pokazala da smanjenje vrednosti serumskog holesterola statinima vodi smanjenju mortaliteta.

Godinu dana nakon objavljivanja 4S studije objavljena je CARE studija. Ova studija je uključivala muškarce koji su preležali miokardni infarkt, ali koji su imali normalne vrednosti holesterola. Pacijenti su praćeni 5 godina. Ukupni holesterol je redukovao za 20% a LDL holesterol za 28%. U poređenju sa placebom, terapija pravastatinom je redukovala primalni end point (koronarna smrt ili nefatalni miokardni infarkt) za 24%. U ovoj studiji nije bilo značajne razlike u kardiovaskularnom, ukupnom vaskularnom ili totalnom mortalitetu; značajno je redukovana incidenca miokardnih infarkta, i to je najznačajnije uticalo na signifikantnu redukciju primarnog

cilja. Takođe je značajno smanjena učestalost šlogova i revaskularizacionih procedura. Na osnovu ove studije se može zaključiti da je hipolipemijska terapija statinima neophodna i kod pacijenata koji su preležali miokardni infarkt čak i kada holesterol nije značajno povišen. Treba napomenuti da ova studija nije pokazala sniženje koronarnog mortaliteta i pokazala je manju stopu sniženja velikih koronarnih događaja kada se uporedi sa 4S. Najveću korist od terapije statinima su imali pacijenti koji su bili na najvišem riziku.⁹

LIPID studija je naglasila značaj hipolipemijske terapije u sekundarnoj prevenciji. Pacijenti koji su uključeni u studiju imali su u ličnoj anamnezi miokardni infarkt ili nestabilnu anginu, kao i širok opseg vrednosti ukupnog holesterola (4–7 mmol/l). U ovoj studiji koja je bila placebo kontrolisana učestvovalo je 9014 pacijenata koji su praćeni 6 godina. Primarni end point je bio koronarni mortalitet i on je redukovao terapijom parvastatinom za 24%. Ukupni mortalitet je redukovao za 22%. Postojala je značajna redukcija velikih koronarnih događaja (koronarne smrti i nefatalnog infarkta) za 24%, koronarne revaskularizacije za 20%, i šlogova za 19%. Kasnija analiza je pokazala da je to smanjenje šlogova bilo na račun nehemoragijskih, bez efekta na hemoragijske. Iako su pacijenti u ovoj studiji imali širok opseg vrednosti holesterola, najveću korist u sekundarnoj prevenciji su imali pacijenti sa najvišim vrednostima LDL holesterola, pacijenti na najvišem riziku su imali i najveću korist od terapije.¹⁰

HPS studija je sprovedena u Velikoj Britaniji i uključivala je muškarce i žene starosti 40 do 80 godina sa nivoima ukupnog holesterola koji su 3.5 mmol/l i veći. Svi pacijenti su bili na visokom riziku od smrti od koronarne bolesti jer su imali koronarnu bolest u ličnoj anamnezi (miokardni infarkt, nestabilnu ili stabilnu anginu, by pass graft ili angiografiju), okulzivnu bolest nekoronarnih arterija, dijabetes melitus ili (kod muškaraca 65 godina i starijih) lečenu hipertenziju. Ukupno 20 536 pacijenata je randomizirano da prima 40 mg simvastatina dnevno ili placebo. Nakon 5 godina simvastatin je bio povezan sa smanjenjem vrednosti LDL holesterola za 1 mmol/l u poređenju sa placebom. To je bilo povezano sa smanjenjem relativnog rizika za velike vaskularne događaje za 24% i ukupnog mortaliteta za 13%. U toku prve godine trajanja studije ova razlika nije bila tako značajna da bi sa vremenom postala sve značajnija.¹¹ Nakon trajala je 17519 pacijenata koji su preživeli praćeno još 4 godine. Za to vreme nije bilo dodatne koristi od tretmana statinom, ali nije zabeležen ni porast neželjenih efekata. Korist koja je viđena u trajalu perzistirala je i naredne četiri godine nakon završetka trajala, što je povećalo cost effectiveness tretmana. Ovi trajali su pokazali da statini smanjuju LDL i da to smanjenje vodi smanjenju smrtnosti. Zbog toga su trajali koji su uključivali placebo grupu postali neetički.

IDEAL studija je bila na neki način nastavak 4S studije i radili su je isti istraživači koji su sprovedli 4S studiju. Namera istraživača je bila da vide da li se može postići dodatna klinička korist od smanjivanja vrednosti LDL-C na nivoe koji su niži od onih koji su postignuti standardnim dozama statina kod pacijenata sa potvrđenom ko-

ronarnom bolešću. Primarni ishod je bio vreme do pojave velikog koronarnog događaja koji je bio definisan kao nefatalni akutni IM, koronarna smrt, ili resuscitacija nakon kardiak aresta. Studija nije postigla redukciju primarnog end pointa, već samo jedne njegove komponente nefatalnog IM za 17%. Postignuta je redukcija u sekundarnom end pointu, i to redukcija velikih vaskularnih događaja (bilo koji veliki koronarni događaj plus šlog) za 13%, redukcija velikih koronarnih događaja (bilo koji koronarni događaj, bilo kakva revaskularizaciona procedura, ili nestabilna angina) za 16%, dok je redukcija revaskularizacionih procedura bila 23%. Takođe je postignuta redukcija kompozitnog end pointa (bilo koji kardiovaskularni događaj koji je definisan ranije plus srčana slabost, periferna arterijska bolest i šlog) za 26%. Nije bilo razlike u ukupnom i kardiovaskularnom mortalitetu.¹²

TNT trajal (Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease) je bila studija koja je uključila pacijente sa klinički evidentnom koronarnom bolešću i nivoima LDL holesterola manjim od 3.4 mmol/l koji su randomizirani da primaju 10 mg atorvastatina ili 80 mg atorvastatina dnevno. Pacijenti su praćeni 4.9 godina. Primarni ishod je bio pojavljivanje prvog velikog kardiovaskularnog događaja koji je definisan kao smrt od koronarne bolesti, nefatalni periproceduralni infarkt miokarda, resuscitacija posle kardiak aresta ili fatalni ili nefatalni šlog. Rezultati su pokazali da terapija visokim dozama atorvastatina donosi kliničku korist u smislu statistički značajnog smanjenja primarnog ishoda. Međutim, kao i kod IDEAL trajala, nije bilo razlike u ukupnom mortalitetu.¹³

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, meta analizi podataka više od 170 000 učesnika u 26 randomiziranih kliničkih trajala objavljena je 2010. godine. Kada se uzmu u obzir svi trajali (26 studija) po mmol/l redukcije LDL holesterola, ukupni mortalitet je redukovao za 10%, 20% redukcije smrtnosti od koronarne bolesti, rizik od velikog koronarnog događaja je redukovao za 23%, i rizik od šloga je takođe redukovao za 17%, najvišim delom zbog redukcije smrtnosti od koronarne bolesti i drugih srčanih bolesti, bez značajnog efekta na smrtnost od šloga ili drugih vaskularnih uzroka. Proporcionalne redukcije u velikim KV događajima za svaki mmol/l su vrlo slične u svim ispitivanim podgrupama. Korist je bila evidentna unutar godinu dana, ali je u narednim godinama bila i veća. Nije primećen povećan rizik od bilo kog specifičnog nekardiovaskularnog uzroka, uključujući kancer kod onih koji su uzimali statine. Povećani rizik od rhabdomiolize sa statinima je mali i nije značajan. Informacije o epizodama povećanih enzima jetre nisu ispitivane u ovoj meta analizi.¹⁴

Pri maksimalnim preporučenim dozama različiti statini se razlikuju u svom kapacitetu za snižavanje LDL-C. Klinička korist je nezavisna od tipa statina, ali zavisi od stepena snižavanja LDL-C. Uopšteni kriterijumi za izbor statina su: ispitati ukupan KV rizik, uključiti pacijenta u donošenje odluke o tretmanu KV rizika, identifikovati ciljnu vrednost LDL-C koju treba postići za nivo rizika pacijenta, izračunati procenat redukcije LDL-C koji je potreban da bi se postigao cilj, izabrati statin koji u pro-

seku omogućava takvu redukciju. Kako je odgovor na tretman varijabilan, treba izabrati dozu prema ciljnoj vrednosti. Ako statin ne može da postigne ciljnu vrednost, treba uzeti u obzir kombinaciju lekova. Kliničko stanje pacijenta, ostala terapija koju prima i tolerabilnost leka će igrati glavnu ulogu u izboru odgovarajućeg leka i doze. Sa aspekta bezbednosti, statini koji ne podležu značajnom metabolizmu u jetri preko citohroma P450 trebalo bi da se uzmu u obzir (pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin) kod pacijenata sa komorbiditetima koji primaju odgovarajuće lekove. U tabeli 5 date su preporuke za farmakološko lečenje hiperholesterolemije.⁷

Tabela 5. Preporuke za farmakološko lečenje hiperholesterolemije

Preporuke	Nivo preporuka	Nivo dokaza
Preporučiti statin u najvećoj preporučenoj dozi, ili najvećoj dozi koja se toleriše da bi se postigao ciljni nivo.	I	A
U slučaju intolerancije statina, sevestranti žučnih kiselina ili nikotinska kiselina trebalo bi da se uzme u obzir.	IIa	B
Inhibitor apsorpcije holesterola, sam ili u kombinaciji sa sekvestrantom žučnih kiselina se može uzeti u obzir u slučaju intolerancije statina.	IIb	C
Ako ciljna vrednost nije dostignuta, statin u kombinaciji sa inhibitorom apsorpcije holesterola ili sekvestrantom žučnih kiselina se može uzeti u obzir.	IIb	C

Iako se ciljne vrednosti LDL-C postižu kod većine pacijenata monoterapijom, oni pacijenti koji su na visokom riziku zbog vrlo visokih vrednosti LDL-C treba da imaju dodatni tretman. Postoje takođe pacijenti koji ne mogu da podnose statine ili ne mogu da tolerišu visoke doze statina. U ovim slučajevima kombinovana terapija može doći u obzir. U proseku dodavanje sekvestranta žučnih kiselina statinu redukuje LDL-C za novih 10 – 20%. Kombinovanje ezetimiba sa statinom redukuje LDL-C za dodatnih 15 – 20%.¹⁵ Kombinacija ezetimiba i sekvestranta žučnih kiselina dovodi do dodatne redukcije LDL-C bez dodatnih neželjenih dejstava u poređenju sa korišćenjem samo sekvestranta žučnih kiselina. Dodavanje ezetimiba nikotinskoj kiselini dalje redukuje LDL-C i ne utiče na povećanje HDL-C koje je uzrokovano nikotinskom kiselinom. Trojna terapija (sekvestrant žučnih kiselina, statin i ezetimib ili nikotinska kiselina) će takođe dalje redukovati LDL-C. Klinički trajali sa ovim kombinacijama još uvek nisu rađeni.⁷

Kontrola triglicerida i kardiovaskularni rizik

Iako uloga triglicerida kao faktora rizika KVB ostaje nejasna, poželjno je postići vrednosti koje su manje od 1.7 mmol/l. Prvi korak je da se uzmu u obzir mogući

uzroci hipertrigliceridemije (HTG) i da se ispita ukupni KV rizik. Primarni cilj bi trebalo da bude da se dostigne odgovarajuća vrednost LDL-C prema ukupnom nivou KV rizika. Kada se poredi sa snagom dokaza u smislu benefita od snižavanja LDL-C, dokazi o koristi snižavanja povećanih vrednosti triglicerida su još uvek skromni. Vrednost plazmatskih triglicerida predstavlja koncentraciju VLDL i remnant čestica ukoliko su oni uzeti našte. Ukoliko su uzeti nakon obroka, vrednosti odlikavaju hilomikrone i remnant čestice.

Kod osoba koje su na vrlo visokom kardiovaskularnom riziku, a to važi za osobe koje su u sekundarnoj prevenciji, i imaju povišene vrednosti triglicerida, oni su sekundarni terapijski cilj. Inače, to su najvećim delom dijabetičari koji imaju visoke vrednosti triglicerida, niske vrednosti HDL-C, i često normalne vrednosti LDL-C. Farmakološki agensi u lečenju hipertrigliceridemija uključuju statine, fibrate, nikotinsku kiselinu, n-3 PUFA. Kako statini imaju značajan efekat na mortalitet, kao i na većinu ishoda koji se ispituju u studijama, ovi lekovi bi trebalo da budu lekovi prvog izbora za redukciju ukupnog KVB rizika i umereno povećanih nivoa triglicerida. Moćniji statini (atorvastatin, rosuvastatin i pravastatin) pokazuju da mogu da snize trigliceride posebno u višim dozama i kod pacijenata koji imaju povećane vrednosti triglicerida.

Skorije meta analize su pokazale da fibrati redukuju velike KVB događaje za 13% gde je korist najveća kod pacijenata sa povećanim trigliceridima preko 2.3 mmol/l.¹⁶ Međutim, njihova efikasnost u smislu redukcije kardiovaskularnih događaja nije tako jasno pokazana u velikim randomiziranim kliničkim studijama kao što je to slučaj sa statinima. Randomizirana klinička studija koja je trajala 5 godina (FIELD) placebo kontrolisana, testirala je bezbednost i efikasnost fenofibrata u dozi od 200 mg kod 9795 pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Ova studija nije postigla statistički značajnu redukciju primarnog ishoda (koronarna smrt ili nefatalni miokardni infarkt). Međutim, fenofibrat je značajno redukovao kompozitni ishod (KVB smrt, IM, šlog za 11%, $P = 0.035$). Fibrati se generalno dobro podnose sa malo neželjenih efekata, gde su gastrointestinalni problemi viđeni u oko 5% pacijenata i promene na koži u oko 2%. Uopšte, miopatije, povećanje jetrenih enzima i holeritijaza predstavljaju najpoznatije probleme koji su povezani sa terapijom fibratima. U FIELD studiji postoji mali, ali signifikantan porast u incidenciji pankreatita (0.8% prema 0.5%) i pulmonarnog embolizma (1.1 prema 0.7%), i nesignifikantan trend prema povećanju duboke venske tromboze (1.4% prema 10%) koja je viđena kod onih koji su uzimali fibrate kada se poredi sa placebom, i to je u skladu sa podacima drugih studija sa fibratima.¹⁷

Ima malo placebo kontrolisanih studija sa dužim vremenom praćenja koja su ispitivala kombinaciju fibrata i statina u smislu efekta na mortalitet. ACCORD studija je ispitivala da li dodavanje fibrata statinu prevenira neželjene kardiovaskularne događaje kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa. Takođe su učesnici randomizirani u dve grupe u odnosu na intenzitet regulisanja glikemije i vrednosti krvnog pritiska. Studija je prerano prekinuta u februaru 2008. godine jer je zapažen veći mortalitet u grupi koja je imala intenzivniju kontrolu glikemije i svi

pacijenti su prebačeni na standardni tretman. Iako je grupa koja je primala kombinovanu terapiju imala niže vrednosti triglicerida, više vrednosti HDL-C i niže vrednosti LDL-C, bolji lipidni profil, nije zapažen efekat u smislu redukcije primarnog ishoda (fatalni i nefatalni kardiovaskularni događaji). Ipak je primećena potencijalna korist od kombinovane terapije u grupi pacijenata koji su imali nivo triglicerida u najvišoj trećini (2,3 mmol/l i više) i vrednosti HDL-C u najnižoj trećini (0.88 mmol/l i manje). Takođe je grupa sa fenofibratom imala niže vrednosti makro i mikroalbuminurije.¹⁸ Najveću korist od tretmana imaju osobe sa povišenim vrednostima triglicerida i niskim vrednostima HDL holesterola.

Gemfibrozil inhibiše metabolizam statina tako što inhibiše njihovu glukuronidaciju što vodi povećanju plazmatskih koncentracija statina. Kako fenofibrat ne deli isti farmakokinetički put kao i gemfibrozil, rizik od miopatije je mnogo manji sa kombinovanom terapijom.¹⁹ N-3 masne kiseline su komponente ribljeg ulja i mediteranske dijeta i koriste se za snižavanje triglicerida. Riblje ulje redukuje trigliceride za oko 30%, ali efekti na druge lipoproteine su beznačajni. Potrebni su detaljniji podaci u smislu studija da bi se opravdalo propisivanje n-3 masnih kiselina.²⁰ U tabeli 6 date su preporuke za tretman povišenih triglicerida.⁷

Tabela 6. Preporuke za tretman povišenih triglicerida

Preporuke	Klasa	Nivo
Kod pacijenata sa posebno visokim KV rizikom i TG > 2,3 mmol/l (200mg / dl) snižavanje TG se postiže sledećim lekovima		
Preporučuju se: fibrati	I	B
Trebalo bi uzeti u obzir: niacin	IIa	B
niacin+ laropiprant	IIa	C
N -3 masne kiseline	IIa	B
Statin + nikotinska kiselina	IIa	A
Statin + fibrat	IIa	C
Mogu se uzeti u obzir: kombinacija sa n – 3 masnim kiselinama	IIb	B

Kontrola HDL holesterola i kardiovaskularni rizik

Niski nivoi HDL-C su jak, nezavisan i inverzni prediktor rizika za preranu aterosklerozu KVB.²¹ Takođe povećanje KV rizika je posebno dramatično u opsegu HDL holesterola od 0.65 do 1.17 mmol/l.²² Povećanje od 7.5% i više u vrednostima HDL-C zajedno sa redukcijom LDL-C na nivo manji od 2,0 mmol/l predstavlja minimum za regresiju plaka u meta analizi studija koje su uključivale korišćenje intravaskularnog ultrazvuka da bi se videle promene u zapremini koronarnog ateroma.²³

Niske plazmatske koncentracije HDL-C su često karakteristika dijabetesa tipa 2 kao i mešovite ili kombinovane dislipidemije, stanja renalne ili jetrene insuficijencije i autoimunih bolesti. Uz niske nivo HDL-C, ova stanja

su povezana sa umerenom ili značajnom hipertrigliceridemijom. Intravaskularni metabolizam lipoproteina koji su bogati trigliceridima (uglavnom VLDL) blisko je povezan sa HDL-om. Povećanje HDL-C koje se postiže lekovima može da vodi redukciji u sadržaju holesterola i u VLDL i u LDL česticama. Nivo redukcije u vrednostima VLDL i LDL u ovim okolnostima se značajno razlikuje u zavisnosti od mehanizma dejstva leka, od doze koja se primeni i od bazalnog lipidnog profila. Takođe, procenat povećanja HDL-C nakon tretmana je veći kod osoba koje su imale najniže bazalne vrednosti.²⁴

Opcije koje su dostupne za povećanje niskog HDL-C holesterola su male. HDL-C se može podići oko 10% promenom životnog stila, uključujući redukciju telesne težine, vežbanje, prestanak pušenja i umereno konzumiranje alkohola, ali mnogi pacijenti će zahtevati medikamente da bi se postigle odgovarajuće vrednosti. Međutim, do sada jasni dokazi da povećanje HDL-C zaista dovodi do prevencije KVB ne postoje. To je testirano u Daltrapib Outcomes (da OUTCOMES), HPS2-THRIVE (nicotinic acid plus statin), AIM-HIGH (nicotinic acid on background statin), i Randomized Evaluation of the Effect of Ancetrapib Through Lipid modification (REVAL) studijama.

Statini i fibrati podižu HDL-C⁷ u sličnom obimu (Nivo dokaza IIb B). Statini dovode do skromnog povećanja HDL-C od 5-10%.²⁵ Fibrati se međusobno razlikuju u potencijalu da promene aterogeni lipidni profil smanjivanjem nivoa TG do 50% i povećavanjem nivoa HDL-C 10–15%. Ovakve razlike su izgleda posledica njihovog različitog afiniteta za PPAR receptore posebno za PPAR alfa.²⁶

Nikotinska kiselina je trenutno najefikasniji lek koji podiže nivo HDL-C (Nivo dokaza IIa A). Nikotinska kiselina povećava HDL-C za 15 do 35% tako što delom redukuje HDL katabolizam i najvećim delom povećavajući sintezu apo A1 od strane jetre. Ovaj drugi efekat je najvažniji sa aspekta funkcije HDL-C.²⁷

Najefikasniji terapijski prilaz u smislu povećanja HDL-C je inhibicija CETP (holesterol ester transfer proteina), CETP inhibitorima, koji mogu da dovedu do povećanja HDL-C za 100% i više na dozno zavisan način. Među tri CETP inhibitora koji su razvijeni (torcetrapib, dalcetrapib i anacetrapib), torcetrapib je povučen zbog povećanja mortaliteta u ILLUMINATE trajalu.²⁸ Razvoj dalcetrapiba i anacetrapiba je u toku. Glavni razvoj u istraživanju efikasnog agensa koji bi podigao HDL-C i apo A-1 sa benefitom na aterosklerozu i KV događaje je u toku, najveći interes je na apo A-1 mimetičkim peptidima.

Kod kombinovanih dislipidemija kombinacija statina sa nikotinskom kiselinom može se razmotriti, ali neželjeni efekat kao što je crvenilo može negativno da utiče na komplijansu. Kombinacija statina sa fibratima može se uzeti u obzir uz monitoring miopatije, ali kombinaciju sa gemfibrozilom treba izbeći. Ako se ne može postići kontrola vrednosti triglicerida sa statinima ili fibratima, propisivanje n-3 masnih kiselina se može uzeti u obzir, ove kombinacije su bezbedne i dobro se tolerišu.

U tabeli 7 date su preporuke za tretman niskog HDL holesterola, a u tabeli 8 kombinacija lekova u terapiji mešoviti dislipidemija.⁷

Tabela 7. Preporuke za tretman niskog HDL holesterola

Preporuke	Nivo preporuka	Nivo dokaza
Nikotinska kiselina je trenutno najefikasniji lek koji podiže nivoe HDL – C trebalo bi je uzeti u obzir.	IIa	A
Statini i fibrati podižu HDL – C u sličnom obimu i ove lekove bi trebalo uzeti u obzir.	IIb	B
Efikasnost fibrata u podizanju HDL – C može da bude smanjena kod dijabetičara sa tipom 2.	IIb	B

U tabeli 9 dat je sažetak preporuka za monitoring lipida i enzima kod pacijenta na hipolipemijskoj terapiji.⁷

Tabela 8. Sažetak o efikasnosti kombinacija lekova u terapiji mešovutih dislipidemija

Kod kombinovanih dislipidemija povećanje HDL – C i smanjenje TG uz redukciju LDL – C koja se postiže statinima može se uzeti u obzir. Tako kombinacija statina sa nikotinskom kiselinom može se razmotriti, ali neželjeni efekat crvenjenja može negativno da utiče na komplijansu.
Kombinacija statina sa fibratima može se uzeti u obzir uz monitoring miopatije, ali kombinaciju sa gemfibrozilom treba izbeći.
Ako se ne može postići kontrola vrednosti TG sa statinima ili fibratima, propisivanje n-3 masnih kiselina se može uzeti u obzir da se postigne smanjenje TG, ove kombinacije su bezbedne i dobro se tolerišu.

Tabela 9. Sažetak preporuka za monitoring lipida i enzima kod pacijenata na hipolipemijskoj terapiji

Testiranje lipida
Koliko često treba testirati vrednosti lipida? Pre početka tretmana bar dva merenja treba uraditi u intervalu od 1 do 12 nedelja, osim kod stanja kad se preporučuje neodložni tretman kao što je slučaj kod AKS.
Koliko često treba testirati lipide kod pacijenata nakon početka tretmana? 8 (plus-minus 4) nedelje posle početka tretmana 8 (plus-minus 4) nedelje posle podešavanja doze da bi se postigle ciljane vrednosti
Koliko često treba testirati holesterol ili lipide kada pacijent postigne optimalne vrednosti holesterola? Godišnje (sem ukoliko postoje problemi u smislu pridržavanja terapije ili neki drugi specifičan razlog za češće merenje)
Monitoring jetrenih enzima i mišićnih enzima
Koliko često treba kontrolisati jetrene enzime (ALT) rutinski kod pacijenata koji uzimaju hipolipemike? - Pre tretmana 8 nedelja posle početka tretmana lekovima ili posle bilo kog povećanja doze - Godišnje posle toga ako su jetreni enzimi povećani manje od tri puta
Šta ako dođe do povećanja jetrenih enzima kod ljudi koji uzimaju lekove za sniženje lipida? Ako su povećani manje od 3 puta od gornje granice: - Nastaviti terapiju - Proveriti ponovo jetrene enzime nakon 4 – 6 nedelja. Ako su povećani tri i više puta: - Prekinuti statin ili smanjiti dozu, poveriti jetrene enzime unutar 4 – 6 nedelja. - Oprezno ponovno uvođenje terapije se može uzeti u obzir posle vrećanja ALT na normalu.
Monitoring mišićnih enzima
Koliko često treba meriti vrednosti CK kod pacijenata koji uzimaju hipolipemike? - Pre tretmana - Pre početka tretmana - Ako su bazalne vrednosti CK više od 5 puta povećane, ne počinjati terapiju; proveriti ponovo - Monitoring - Rutinski monitoring CK nije neophodan - Proveriti CK ako pacijent dobije mialgiju - Biti oprezan kod pacijenata koji su na riziku kao što su stariji, oni koji imaju terapiju koja može da interaguje sa statinima, koji piju više lekova, koji imaju bolest jetre ili bubrega.
Šta ako vrednosti CK postanu povećane kod osobe koja uzima hipolipemike? Ako su vrednosti povećane 5 puta i više: - Prekinuti tretman, proveriti funkciju jetre i svake dve nedelje pratiti vrednosti CK. - Uzeti u obzir mogućnost prolazne elevacije CK iz drugih razloga kao što su naporno vežbanje. - Uzeti u obzir druge uzroke miopatije ako vrednosti CK ostaju povišene. Ako su vrednosti povišene do 5 puta: - Ako nema simptoma od strane mišića, nastaviti statin pacijenta bi trebalo upozoriti da kaže simptome ako ih ima; uzeti; uzeti u obzir dalje provere CK. - Ako postoje simptomi, treba pratiti redovno simptome i vrednosti CK.

Literatura

1. Fuster V, Voûte J. Chronic diseases are not on the agenda. *Lancet* 2005;366: 1512–1514.
2. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 937–952.
3. Scott M, Grundy, James I, Cleemen, Noel Bairey Merz, et al. Implication of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III Guidelines. *JACC* 2004; 44 (3):720–32.
4. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: [published correction appears in *Circulation*. 2006;113:e847]. *Circulation*. 2006;113:2363–2372.
5. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation *Circulation* published online November 3, 2011.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et. al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1–S113.
7. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;355:1001–1009.
10. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–1357.
11. Bulbulia R, Wallendszus K, Collins R, et al. MRC/BHF Heart Protection Study (HPS): Mortality, cancer incidence, and major vascular events during 4-year post-trial follow-up of HPS. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(9 suppl A:393A).
12. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein Jp, et al. The Incremental decrease in events through aggressive lipid lowering (IDEAL) study group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437–2445.
13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl J Med* 2005;352:1425–35.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–168.
15. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19–28.
16. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–1884.
17. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
18. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574.
19. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C–18C.
20. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
21. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
22. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 (in press).
23. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. High-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499–508.
24. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 1999;6:682–685.
25. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29:1354–1367.
26. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K–34K.
27. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
28. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109–2122.

Abstract

Cardiovascular risk and lipid control in secondary prevention

Todorka Savić,^{1,2} Ivan Tasić,^{1,2} Nenad Veljković,³ Dimitrije Janković,⁴ i Marina Rašić Popović⁵

¹Institute for prevention, treatment and rehabilitation of cardiovascular and rheumatic diseases, Niška Banja, ²Medical faculty, University of Nis,

³General hospital Kikinda, ⁴Faculty for cosmetology and esthetics, Banja Luka, ⁵Health center, Vranje

According to data published in 2005, cardiovascular diseases caused 17.5 million deaths, which is 3.3 times more than AIDS, Tuberculosis and Malaria together. Four-fifths of all cardiovascular events occur in developing countries. INTERHEART study that included 15,000 patients who overcame an acute myocardial infarction from 52 countries from all continents, found that smoking, hypertension, diabetes, obesity and eating habits, physical activity, alcohol intake, lipoprotein levels, psychosocial factors, represent 90 % risk in the population of men and 94% risk in women. Although there are variations in the incidence of risk factors in different geographic areas, their effect is permanent, regardless of sex, in all areas and ethnic groups. Correlation between risk factors is even stronger among young people, suggesting that most premature myocardial infarction can be prevented.

Secondary prevention is a set of therapeutic measures to reduce the occurrence of recurrent cardiovascular events in patients with confirmed manifestations of atherosclerosis, including coronary patients, patients with cerebrovascular disease, peripheral arterial disease and carotid artery atherosclerotic disease and aortic aneurysm involving the aorta. Equivalents at the level of risk are people with diabetes and people with chronic kidney disease and also there may be a way to classify people with asymptomatic atherosclerosis. Treatment of patients in secondary prevention is complex and includes: stopping smoking, controlling blood pressure, lipid therapy in accordance with the respective target values, physical activity, weight control, diabetes treatment, the use of many medications, including antiplatelet and anticoagulant drugs, blockers of the renin anigotenzin aldosterone, beta blockers, drugs to lipids and diabetes, and regular vaccination against influenza.

Keywords: CV risk, coronary disease, LDL cholesterol