



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

www.uksrb.org

Časopis Udruženja kardiologa Srbije

SRCE i krvni sudovi

Heart and Blood Vessels

Journal of the Cardiology Society of Serbia



Dvojna antitrombotična terapija u koronarnoj
arterijskoj bolesti

Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease

Sistemi i venski tromboembolizam u metaboličkom
sindromu: dva lica iste bolesti - prikaz slučaja

*Systemic and venous thromboembolism in metabolic
syndrome: Two faces of the same disease - case report*

Oštećenje miokarda uzrokovano kombinacijom
emocionalnog stresa i trovanja ugljen monoksidom -
prikaz slučaja

*Myocardial injury triggered by combination of
emotional stress and carbon monoxide poisoning - a
case report*

Učestalost atrijalne fibrilacije u bolesnika sa
koronarnom bolešću

*The incidence of atrial fibrillation in patients with
coronary artery disease*

Klinički pokazatelji lečenja srčane slabosti
resinhronizacionom pejsmejker terapijom

Clinical response to cardiac resynchronisation therapy

2016 ESC/EAS Preporuke za lečenje dislipidemija

Volumen 37 Broj 2
2018. godina



Dvostruki mehanizam protiv kardiovaskularnog kontinuuma

Barios®

nebivolol

5 mg

blister, 3 x 10 tableta

**Terminalna
srčana insuficijencija¹**

Hipertenzija¹

**Kongrestivna
srčana insuficijencija¹**

**Endotelna
disfunkcija¹**

**Dilatacija
leve komore¹**

Ateroskleroza¹

Remodelovanje²

**Koronarna
bolest¹**

**Ožiljak
miokarda¹**

**Ishemija
miokarda¹**

**Infarkt
miokarda¹**

**Koronarna
tromboza¹**



Prilikom propisivanja leka prethodno pročitati kompletan tekst Sažetka karakteristika leka Barios. Lek se može izdavati samo uz lekarski recept. Nosilac dozvole i proizvođač HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija. Broj rešenja: 515-01-03764-14-001 od 13.04.2016 za lek Barios®, tablete, 30 x (5mg)
Datum poslednje revizije teksta SmPC-a: Mart, 2016.

1. Nitric oxide mechanisms of nebivolol Angelo Maffei and Giuseppe Lembo; Ther Adv Cardiovasc Dis (2009) 3(4)317-327
2. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy Stefano Ghio, Giulia Magrini, Alessandra Serio, Catherine Klersy, Alessandro Fucilli, Aleksandar Ronaszeki, Pal Karpati, Giacomo Mordenti, Angela Capriati, Philip A. Poole - Wilson, and Luigi Tavazzi European Heart Journal(2006) 27, 562-568 doi

svako dobro **Hemofarm**

član STADA grupe



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI HEART AND BLOOD VESSELS

Časopis izlazi redovno od 2011. godine i predstavlja nastavak časopisa Kardiologija (www.uksrb.rs)

Volumen 37 Broj 2 2018. godina

GLAVNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Slobodan Obradović

ZAMENIK UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Ana Đorđević-Dikić

IZVRŠNI DIREKTOR / EXECUTIVE EDITOR

Branko Beleslin

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović, Obrad Đurić, Anđelko Hladiš

PRETHODNI UREDNICI PREVIOUS EDITORS

2011-2016 Miodrag Ostojić
2016-2017 Tatjana Potpara

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije
Višegradska 26
11000 Beograd
Email: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com
www.uksrb.org

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandjelović
Milika Ašanin
Rade Babić
Dušan Bastać
Dragana Bačić
Miroslav Bikicki
Nenad Božinović
Srđan Bošković
Ivana Burazor
Mirko Čolić
Aleksandar Davivović
Goran Davidović
Dragan Debeljački
Jadranka Dejanović
Milica Dekleva
Marina Deljanin-Ilić
Dragan Dinčić
Milan Dobrić
Nemanja Đenić
Dragan Đorđević
Milan Đukić
Saša Hinić
Aleksandra Ilić
Stevan Ilić
Brankica Ivanović
Nikola Jagić
Ida Jovanović
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Vladimir Kanjuh
Aleksandar Kocijančić
Dejan Kojić
Goran Koračević
Tomislav Kostić
Dragan Kovačević
Nebojša Lalić
Branko Lović
Dragan Lović
Nataša Marković
Goran Milašinović
Vladimir Miloradović
Anastazija Milosavljević Stojšić
Vladimir Mitov
Predrag Mitrović
Olivera Mičić
Igor Mrdović
Nebojša Mujović

Ivana Nedeljković
Milan A. Nedeljković
Aleksandar N. Nešković
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović-Kirčanski
Dejan Orlić
Miodrag Ostojić
Petar Otašević
Milan Pavlović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milan Petrović
Milovan Petrović
Marica Pivljanin
Tatjana Potpara
Svetozar Putnik
Biljana Putniković
Mina Radosavljević-Radovanović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Goran Rađen
Jelena Rakočević
Arsen Ristić
Radoslav Romanović
Dejan Sakač
Petar Seferović
Dejan Simeunović
Dragan Simić
Dejan Spiroski
Ilija Srdanović
Aleksandar Stanković
Goran Stanković
Branislav Stefanović
Maja Stefanović
Jelena Stepanović
Vesna Stojanov
Siniša Stojković
Snežana Tadić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Bosiljka Vujisić Tešić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Jovica Šaponjski
Sonja Šalinger-Martinović

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athanasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardini (Italy)
A. Colombo (Italy)
I. Durand-Zaleski (France)
F. Eberli (Switzerland)
R. Erbel (Germany)
L. Finci (Switzerland)
A. Galassi (Italy)
J. Ge (China)
R. Hali Cabral (Brazil)
G. Karatasakis (Greece)
O. Katoh (Japan)
A. Lazarević (R. Srpska, BiH)
B. Maisch (Germany)
A. Manginas (Greece)
L. Michalis (Greece)
V. Mitrović (Germany)
E. Picano (Italy)
F. Ribichini (Italy)
F. Rigo (Italy)
S. Saito (Japan)
G. Sianos (Greece)
R. Sicari (Italy)
A. Terzić (USA)
I. Ungi (Hungary)
F. Van de Werf (Belgium)
P. Vardas (Greece)
R. Virmani (USA)
D. Vulić (R. Srpska, BiH)
W. Wijns (Belgium)

UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE 2015-2017 EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA 2015-2017

PREDSEDNIK / PRESIDENT

Ana Đorđević-Dikić

BUDUĆI PREDSEDNIK / PRESIDENT ELECT

Siniša Stojković

PRETHODNI PREDSEDNIK / PAST PRESIDENT

Branko Beleslin

POTPREDSEDNICI / VICE PRESIDENTS

Anastazija Milosavljević Stojšić (Vojvodina)
Tomislav Kostić (Centralna Srbija)
Mina Radosavljević Radovanović (Beograd)
Dragan Simić (Radne grupe i podružnice)
Tatjana Potpara (Časopis „Srce i krvni sudovi”)

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Vojislav Giga

* Data pismena saglasnost za članstvo u odborima.
Uredništvo ostaje otvoreno za sve promene i dopune uređivačkih odbora.

UPUTSTVO AUTORIMA

„Srce i krvni sudovi” je časopis Udruženja kardiologa Srbije koji objavljuje originalne radove, prikaze bolesnika, kardiovaskularne slike (“cardiovascular images”), pregledne i specijalne članke. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu,
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori.

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskim putem na adresu: sloba.d.obradovic@gmail.com, naslovljeno na: prof. dr Slobodan Obradović, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene i dopune, tada se recenzirani rukopis dostavlja autorima s molbom da tražene izmene unesu u tekst ili pak u protivnom da argumentovano izraze svoje neslaganje sa datim primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik zajedno sa uređivačkim odborom. Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Inostrani autori mogu svoje članke, u celini, poslati na engleskom jeziku.

Molimo saradnike da svoje radove za časopis „Srce i krvni sudovi” pišu jasno, koncizno, racionalno, gramatički ispravno i u skladu sa sledećim uputstvima.

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu strane na format A4, sa levim poravanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm. Ukoliko se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Stranice numerisati redom u okviru donje margine desno, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenju literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokruženim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti uređen po sledećem redosledu:

- naslovna strana,
- sažetak na srpskom jeziku,
- sažetak na engleskom jeziku, sa naslovom i institucijom odakle dolazi rad takođe na engleskom jeziku,
- tekst rada,
- tabele,
- opisi slike,
- posebno slike (grafikoni) ili fotografije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica
- puna imena i prezimena autora (bez titula)
- kratak naslov rada
- zvaničan naziv i mesto ustanova u kojima autori rade: ukoliko su u radu autori iz različitih institucija, indeksirati autore iz različitih institucija arapskim brojevima
- na dnu stranice navesti kontakt osobu, odnosno ime i prezime, adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu radi korespondencije

Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku. Na sledećoj strani priložiti kratak sažetak rada obima do 250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj rada treba da sadrži: uvod, metod, rezultati i zaključak.

Prikazi bolesnika, pregledni i specijalni članci treba da imaju nestrukturisan sažetak obima do 150 reči.

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

Svaki sažetak, sa naslovom i institucijom, mora biti preveden na engleski jezik.

Tekst rada. Tekst treba da sadrži sledeća poglavlja: uvod, metodi, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Svi podnaslovi se pišu malim slovima i boldovano. U radu koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo njihova internacionalna nezaštićena imena. U radu se mogu koristiti određene skraćenice, ali samo kada je to neophodno. Za svaku skraćenicu koja se prvi put javlja u tekstu treba navesti i pun naziv. Sve rezultate navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Originalni rad ne treba da prelaze 4000 reči.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Prikaz bolesnika ne treba da prelazi 1500 reči.

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da budu struktuirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu struktuirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelaze 5000 reči.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, a broj citiranih originalnih radova mora da bude najmanje 80%. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu označiti kao „u štampi” (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada. Reference se citiraju prema Vankuverskim pravilima, koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa takođe treba skraćivati prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenice).

Ukoliko rad koji se navodi ima više od 6 autora, onda navoditi tako što se posle trećeg autora staviti: et al. Stranice se citiraju tako što se navode početna i krajnja stranica (npr. 134-138).

Primer za navođenje reference iz časopisa: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Primer za navođenje reference iz knjige: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. U knjizi: Hypertension. Urednici: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi u programu Word, koristiti font Times New Roman, veličinu slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja. Tabela mora da ima naslov i ukoliko se u tabeli koriste skraćenice, iste treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu dati na posebnom listu papira.

Slike (grafikoni) se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Na posebnom listu dati naslov sa opisom slike (grafikona) i ukoliko se koriste skraćenice, iste treba objasniti u nastavku. Svaki grafikon treba dati na posebnom listu papira. Slike (grafikone) dati u formatu ppt, ai ili eps.

Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji) na sjajnom, glatkom (a ne mat) papiru. Na poledini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografije moraju da budu u tif, eps ili ai formatu, najmanje rezolucije 300dpi.

Napomena. Rad koji ne ispunjava sve gore navedene tehničke uslove neće biti poslat na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave.

Glavni urednik i uređivački odbor zadržavaju pravo da radove, za koje smatraju da ne zadovoljavaju osnovne kvalitete i interesovanja publikovanja u časopisu, ne pošalju recenzentima i vrate autorima.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Heart and Blood Vessels is the official journal of the Serbian Cardiology Society and publishes Original articles, Case reports, Cardiovascular images, Review articles and Special articles. It is mandatory to enclose, along with the manuscript, a letter to the Editor-in-chief stating that the manuscript:

- has not been previously published or is currently submitted for review to another journal
- was read and approved by all authors

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Slobodan Obradovic, MD, PhD
Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels
and mailed to sloba.d.obradovic@gmail.com

The Editorial Board will send it to reviewers for evaluation. Reviewers' comments will be forwarded to the author to either correct the original manuscript in accord with the suggestions or to express their opinion with adequate arguments in a letter to the Editor-in-chief explaining why they refrained from doing as reviewers deemed appropriate. The final decision will be made by the Editor-in-Chief together with the Editorial Board whether to accept the manuscript for publishing or not. For published manuscripts authors don't get fees, while copyright is transferred to the publisher. The journal is published in Serbian with summaries in English. Foreign authors can submit their manuscripts entirely in English.

We kindly request authors to keep their manuscripts for Heart and Blood Vessels clear, concise, rational, grammatically correct and in accord with the following instructions.

GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscript text should be prepared using a Word processing package, in Times New Roman font size 12. All margins set at 25mm of an A4 page, with no alignment and 10mm tab at the beginning of each paragraph. In case special signs are used, please use Symbol font. Keep page numbering in the footer, starting from the Title page. References should be marked by order of appearance in the text in Arabic numerals in round brackets. The manuscript should be submitted in the following order:

- Title Page,
- Abstract,
- Body of the text,
- Tables, Figures' descriptions,
- Figures or photographs.

Title page. A separate, first page should encompass the following:

- the title
- the name(s) of authors,
- the institution(s) and location of all authors (Please, index in Arabic numerals the different Institutions by order of appearance),
- short title,
- at the bottom of the page cite the corresponding author with his contact address, phone, fax number and email address.

Abstract. Next page should contain a 250 words abstract. Original papers should encompass: Introduction, Methods, Results and Conclusion. Structured form of abstracts is not mandatory for case reports, review and special articles, but should not exceed 150 words.

The text should encompass: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, and References. Subtitles should be typed in regular font and bold. Short and simple sentences are advised. For medication, it is recommended not to use trade names, but their generic names. Abbreviations can be used in the text, but only when necessary and properly introduced. All results should be cited in standard SI units.

An original paper should be up to 4000 words.

A Case Report consists of an Introduction, Case presentation, Discussion and References. A Case Report should be up to 1500 words. Cardiovascular Images shouldn't be structured and should be up to 500 words.

Review and Special Articles don't have to be structured and shouldn't exceed 5000 words.

References. References should be marked in order of appearance in Arabic numerals. The number of quoted references shouldn't exceed 50 out of which 80% should be original articles. It is advised to avoid abstracts as references. When quoting papers that are accepted for publishing, however, not yet published, mark them as in press and enclose a printed proof of the manuscripts' acceptance. References are quoted according to Vancouver style based on the formats used by National Library of Medicine and Index Medicus. Journals' titles should be shortened in accord with Index Medicus (no full stops after the abbreviation). If the paper quoted has over 6 authors, after the third one, et al. should be used. Pages are quoted as first and last (i.e. 134-136).

Article citation example: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610-1619.

Book citation example: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. In: Hypertension. Editors: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tables are marked in order of appearance in Arabic numerals. Tables should be prepared using a Word processing package, Times New Roman font size 12, single spaced with no indent. Each Table should have a title. If abbreviations are used in the Table, they should be defined in the explanatory footnote below. Each table should be presented on a separate page.

Figures are marked in order of appearance in Arabic numerals. Please, provide on separate page Figure legends. Each Figure should be prepared on a separate page using following format: ppt, ai or eps.

Photographs are marked in order of appearance in Arabic numerals. Only original photographs are accepted (black and white or color) on glossy paper. The back of each photograph should have the number and an arrow marking the top. The photographs should be prepared in following format: tip, eps, or ai, with minimal resolution of 300dpi.

Note. A paper not fully compliant with all aforementioned rules and regulations, will not be forwarded to reviewers, but returned to authors for correction. The Editor-in-Chief and the Editorial Board can reject any manuscript they deem not in the scope of the journal or not acceptable in terms of baseline quality of publishing material, even prior seeking reviewers' opinion.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

Srce i krvni sudovi: Časopis Udruženja kardiologa Srbije

Heart and blood vessels: Journal of Cardiology society of Serbia

Editor in-chief Slobodan Obradović, Godina 8,

Volumen 37, Broj 2

Beograd, Višegradska 26: Udruženje kardiologa Srbije

2018-Beograd: Newassist doo

Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi

COBISS.SR-ID 174253580



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

HEART AND BLOOD VESSELS

Volumen 37 Broj 2 2018. godina

Sadržaj / Content

Dvojna antitrombocitna terapija u koronarnoj arterijskoj bolesti <i>Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease</i> <i>Jelena Rakočević, Miloje Tomašević, Srđan Aleksandrić, Siniša Stojković, Milan A. Nedeljković</i>	45
Sistemi i venski tromboembolizam u metaboličkom sindromu: dva lica iste bolesti - prikaz slučaja <i>Systemic and venous thromboembolism in metabolic syndrome: Two faces of the same disease - case report</i> <i>Tamara Kovačević Preradović, Bojan Stanetić, Ljiljana Kos, Vlastimir Vlatković</i>	51
Oštećenje miokarda uzrokovano kombinacijom emocionalnog stresa i trovanja ugljen monoksidom - prikaz slučaja <i>Myocardial injury triggered by combination of emotional stress and carbon monoxide poisoning - a case report</i> <i>Tatjana Miljković, Aleksandra Milovančev, Ilija Srdanović, Maja Stefanović, Marija Bjelobrk, Aleksandra Ilić</i>	54
Učestalost atrijske fibrilacije u bolesnika sa koronarnom bolešću <i>The incidence of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease</i> <i>Dušan Miljković</i>	58
Klinički pokazatelji lečenja srčane slabosti resinhronizacionom pejsmejker terapijom <i>Clinical response to cardiac resynchronisation therapy</i> <i>Željko Delić, Slavica Ćirković</i>	64
2016 ESC/EAS Preporuke za lečenje dislipidemija	69

Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease

Jelena Rakočević¹, Miloje Tomašević^{2,3}, Srđan Aleksandrić³, Siniša Stojković^{3,4},
Milan A. Nedeljković^{3,4}

¹*Institute of Histology and Embryology, School of Medicine, University of Belgrade,* ²*Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac,* ³*Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia,* ⁴*School of Medicine, University of Belgrade*

Abstract

Coronary artery disease encompasses a spectrum of clinical presentations caused by underlying coronary atherosclerosis. Acute manifestations of atherosclerotic disease occur when rupture/erosion of atherosclerotic plaque becomes substrate for platelet activation and aggregation, which have a central role in the formation and propagation of intracoronary thrombi. Therefore, antiplatelet therapy represents a standard of care in the primary and secondary prevention of CAD.

Dual antiplatelet therapy (DAPT) typically refers to aspirin along with P2Y₁₂ receptor inhibitor (clopidogrel, prasugrel or ticagrelor). Choice and duration of DAPT requires an individual approach and assessment of each patient, emphasizing the tailored antiplatelet treatment. This is largely driven by patient's clinical presentation (stable coronary artery disease or acute coronary syndrome), existing risk factors (ischemic vs. hemorrhagic risk), and following treatment plan (medical treatment, percutaneous coronary intervention, or coronary artery by-pass graft).

In this review, we present the evidence supporting DAPT administration and therapy duration in different subpopulations of patients with CAD. Also, we will review these data in the context of current 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease, emphasizing the novelties from the present guidelines.

Key words dual antiplatelet therapy, aspirin, ticagrelor, prasugrel, coronary artery disease, acute coronary syndrome

Introduction

Coronary artery disease (CAD) can be presented with a variety of symptoms and different clinical presentations which are caused by underlying atherosclerotic disease. Acute manifestations of atherosclerotic disease occur when rupture/erosion of atherosclerotic plaque become substrate for platelet activation and aggregation, which is followed by the activation of clotting cascade¹. Activation and aggregation of platelets has a central role in the formation and propagation of intracoronary thrombi. Therefore, antiplatelet therapy represents a standard of care in the primary and secondary prevention of CAD.

Numerous clinical trials have proven that antiplatelet therapy reduces recurrent major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute coronary syndrome (ACS) or stable CAD^{2,3}. Dual antiplatelet therapy (DAPT) results in more intense platelet inhibition than single antiplatelet therapy, with significant risk reduction of ischemic events after percutaneous coronary intervention (PCI) or ACS, but is accompanied by increased hemorrhagic risk.

Currently several antiplatelet drugs are available, each with their distinct pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, which led to their specific

indications. Although there are several possible combinations of antiplatelet regimen, DAPT typically refers to aspirin along with P2Y₁₂ receptor inhibitor (clopidogrel, prasugrel or ticagrelor). Choice and duration of DAPT requires an individual approach and assessment of each patient. This is largely driven by patient's clinical presentation (stable coronary artery disease or acute coronary syndrome), existing risk factors (ischemic vs. hemorrhagic risk), and following treatment plan (medical treatment, percutaneous coronary intervention, or coronary artery by-pass graft - CABG).

In this review, we will discuss the evidence supporting DAPT administration and therapy duration in different subpopulations of patients with CAD. Also, we will review these data in the context of current 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease, emphasizing the novelties from the present guidelines⁴.

Antiplatelet agents

In patients with CAD thrombus formation is generally driven by platelet aggregation. Therefore platelet inhibition plays a central role in the prevention and treatment of atherothrombotic ischemic events in patients with CAD. Oral antiplatelet agents for secondary prevention

in patients with CAD include aspirin and P2Y₁₂ receptor inhibitors (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor).

Aspirin (acetylsalicylic acid, ASA) has a mainstay role in DAPT. It acts by competitively inhibiting cyclooxygenase (COX) enzyme, reducing thromboxane A₂ formation and platelet aggregation, which is considered the main mechanism for the protection from thrombotic events⁵. The regular formulation of aspirin is rapidly absorbed from the stomach and small intestine, reaching its peak plasma concentration after 30-40 minutes. Contrary, enteric-coated formulations achieve antiplatelet effect after 2-3 hours upon administration. Aspirin use is associated with an increased risk of bleeding complications, mainly gastrointestinal origin, which is reduced by the introduction of buffered- and enteric-coated formulations. Daily doses of aspirin above 325 mg do not have any additional anti-thrombotic effect and are associated with increased toxicity. Therefore, the doses of aspirin from 75-150 mg are indicated for the long-term administration⁶.

P2Y₁₂ receptor has an important role in thrombus formation and stabilization. Binding of ADP to the P2Y₁₂ receptor leads to glycoprotein IIb/IIIa receptor activation, which is necessary for strong, irreversible platelet aggregation. Therefore, P2Y₁₂ receptor inhibitors provide additional thrombotic protection accompanied by modest increase in bleeding risk⁷. The most frequently prescribed oral P2Y₁₂ antagonists are clopidogrel, ticagrelor and prasugrel. Thienopyridines (clopidogrel and prasugrel) irreversibly block the P2Y₁₂ receptor, while ticagrelor reversibly inhibits this receptor.

Clopidogrel is a second-generation thienopyridine irreversible P2Y₁₂ inhibitor, biologically inactive pro-drug that requires hepatic conversion to its active metabolite. Administration of this antiplatelet drug results in mean platelet inhibition of 40-60% within 2 to 6 hours. Clopidogrel has shown variable level of platelet inhibition between patients^{8,9}. Response variability of clopidogrel is associated with numerous patients' characteristics and clinical factors (age, high body mass index, smoking, presence of diabetes mellitus, acute coronary syndrome, heart failure)^{10,11}, drug-drug interactions (calcium channel blockers, omeprazole and esomeprazole, ketoconazole)¹¹⁻¹³, and genetic polymorphism of CYP isoenzyme^{14,15}. Many patients with inadequate platelet inhibition after clopidogrel administration may be at increased ischemic risk¹⁶⁻¹⁸. In CAPRIE (*The Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) trial the efficacy of clopidogrel and aspirin was compared in 19,185 patients with recent MI, recent ischemic stroke or symptomatic peripheral arterial disease¹⁹. During the median follow-up of 1.91 years, clopidogrel was shown to reduce the risk of vascular death, MI or ischemic stroke by 8.7% (95% CI 0.3-16.5, p=0.043), while the overall safety of clopidogrel and aspirin was similar.

Clopidogrel response variability led to the development of more potent P2Y₁₂ inhibitors – ticagrelor and prasugrel. Their pharmacokinetic and pharmacodynamic profile provides more consistent, rapid and more potent platelet inhibition than clopidogrel. However, greater efficacy of ticagrelor and prasugrel translates into a greater hemorrhagic risk in patients²⁰.

Prasugrel is a third-generation thienopyridine, potent oral irreversible P2Y₁₂ receptor inhibitor. Similar to clopidogrel, prasugrel is also a pro-drug that requires hepatic activation upon administration, but with faster onset of action and less interindividual variability. Its superiority to clopidogrel, prasugrel has proven in TRI-TON-TIMI 38 trial (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38*) by reducing ischemic events by 19%²¹.

Ticagrelor is a cyclopentyl-triazolo-pyrimidine, inhibitor of P2Y₁₂ platelet receptor. Different to previously described P2Y₁₂ inhibitors, ticagrelor is an active drug and does not require hepatic metabolism for its activity, and also binds to the receptor independently from ADP. In stable patients, maximum platelet inhibition with ticagrelor is achieved 1 hour after administration, while clopidogrel takes 6 – 12 hours for its maximal efficiency. Also, platelets regain their normal reactivity upon 3 days after cessation of ticagrelor therapy, which occurs after 5-7 days after clopidogrel cessation²². With faster onset of action and consistent reversible platelet inhibition, ticagrelor proved its superiority over clopidogrel in patients with ACS by significantly reducing ischemic risk by 16%, without increasing the risk of hemorrhage²³.

Stable coronary artery disease

Aspirin is the cornerstone for secondary prevention of patients with stable CAD, irrespective of the management strategy. Large meta-analysis which included 16 secondary prevention trials with 17,000 high-risk patients showed that aspirin administered in low doses (75–150 mg daily) was associated with a 20% relative risk reduction in major cardiovascular adverse events (MACE, RR 0.80, 95% CI 0.73 – 0.88), consisting of cardiovascular death or nonfatal myocardial infarction (MI)²⁴. This meta-analysis also showed that aspirin administration was associated with a 31% relative risk reduction in MI (RR 0.69, 95% CI 0.60 - 0.80), 22% relative risk reduction in ischaemic stroke (RR 0.78, 95% CI 0.61 – 0.99), and a 10% relative risk reduction in all-cause mortality (RR 0.90, 95% CI 0.82 - 0.99, p=0.02). This reduction was accompanied by an increased risk of major extracranial bleeding (RR 2.69, 95% CI 1.25 - 5.76). Therefore, current guidelines recommend long-term low dose (75-150 mg) aspirin in all patients with stable CAD (class I, level of evidence A)⁶.

DAPT is not indicated in patients with stable CAD without prior MI or PCI. This recommendation is supported by the results of CHARISMA (*Clopidogrel or High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*) trial which enrolled more than 15,000 patients with stable cardiovascular disease or multiple risk factors²⁵. Patients were randomly assigned to receive clopidogrel plus low-dose aspirin, or placebo plus low-dose aspirin. After a median follow-up of 28 months, clopidogrel plus aspirin was not significantly more effective in MACE reduction (composite of MI, stroke, or cardiovascular death) compared with aspirin alone (6.8% vs. 7.3%, RR 0.93, 95% CI, 0.83 – 1.05, p=0.22).

Percutaneous coronary intervention

The combination of aspirin and P2Y₁₂ receptor inhibitor therapy remains the standard of care for patients undergoing PCI with bare metal stents (BMS) or drug-eluting stents (DES). After stent implantation there is a general recommendation of 6-months DAPT consisting of aspirin and clopidogrel, regardless of the stent type (class I, level of evidence A).

In 2012 two randomized clinical trials were published comparing 6-months DAPT with at least 12-months DAPT in patients with coronary stent implantation. The first one is the EXCELLENT (*The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*) trial in which comparison of 6-months vs. 1-year DAPT (aspirin + clopidogrel) after DES implantation showed similar target vessel failure (composite of cardiac death, myocardial infarction, or ischemia-driven target vessel revascularization) in both groups (4.8% vs. 4.3% after 12 months)²⁶. Additionally, there was a tendency towards lower bleeding risk with shorter DAPT duration. The second trial was the PRODIGY (*PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent induced intimal hYperplasia*) trial, comparing 6-months DAPT duration vs. 24-months DAPT (aspirin + clopidogrel) after BMS and three different DES²⁷. There was no significant difference in 2-year primary endpoint (composite of all-cause death, MI, or cerebrovascular incident) between shorter (10.0%) and longer (10.1%) DAPT duration. The risk of major bleeding was significantly lower in patients receiving 6-months clopidogrel according to both the BARC and the TIMI bleeding criteria.

RESET (*Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation*) trial and OPTIMIZE (*Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Endeavor*) trial showed that 3-month DAPT after DES implantation was noninferior to 12-month DAPT, without significantly increasing the risk of stent thrombosis^{28,29}. Therefore, according to current guidelines, 3-month DAPT should be considered in patients with higher bleeding risk and stable CAD (class IIa, level of evidence B). Additionally, in certain patients with the risk of 3-month DAPT administration, 1 month of DAPT may be considered (class IIb, level of evidence C).

Several meta-analyses³⁰⁻³² supported the extension of DAPT beyond the 6 months in patients with stable CAD who previously well tolerated DAPT, particularly when there is a high thrombotic and low bleeding risk, which has class IIb, level of evidence A in current DAPT guidelines.

Although there are no data from clinical trials comparing DAPT duration after bioresorbable stents, present guidelines recommend considering at least 12 months DAPT administration (class IIa, level of evidence C). This was largely driven by the results of ABSORB III trial, where the efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold was compared to everolimus-eluting cobalt-chromium stent in patients with stable and unstable angina³³. Also, recent trials pointed to very late bioresorbable scaffold thrombosis, suggesting an extended period of vulnerability for thrombotic events in these patients, and therefore supporting at least 12 months of DAPT administration^{34,35}.

Acute coronary syndrome

Antiplatelet therapy continues to be the cornerstone of pharmacological therapy for patients with ACS. Regardless of the implanted stent type (BMS or DES), patients with ACS require DAPT for 12 months unless contraindicated, e.g. excessive bleeding risk (class I, level of evidence A). Along with aspirin, the first line P2Y₁₂ receptor inhibitor should be ticagrelor or prasugrel, while patients not eligible for ticagrelor or prasugrel should receive clopidogrel. PLATO (*PLATElet inhibition and patient Outcomes*) trial directly compared ticagrelor and clopidogrel in 18,624 patients with ACS²³. Majority of these patients had non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI, 43%) about 38% of patients had ST-elevation myocardial infarction (STEMI), while 17% of patients had unstable angina. Ticagrelor reduced the risk of ischemic events (composite of death from vascular causes, myocardial infarction, or stroke) by 16% (HR 0.84, 95% CI 0.77-0.92, p<0.001), reduced the risk of MI by 16% (HR 0.84, 95% CI 0.75-0.95, p=0.001) and cardiovascular mortality by 21% (HR 0.79, 95% CI 0.69-0.91, p=0.001), without significant reduction of stroke risk when compared to clopidogrel. There was no significant difference in major bleeding between patients receiving ticagrelor (11.6%) and clopidogrel (11.2%, p=0.43), while ticagrelor showed increased rate of major bleeding not related to CABG (4.5% vs. 3.8%, p=0.03). Also, dyspnea and ventricular pauses were more frequently recorded in patients from ticagrelor group.

Prasugrel also proved superior to clopidogrel in TRITON-TIMI 38 trial²¹. In this trial more than 13,000 ACS patients scheduled for PCI randomly received prasugrel or clopidogrel for 6-15 months. The administration of prasugrel was associated with 19% lower MACE risk (composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, HR 0.81, 95% CI 0.73-0.90, p<0.001). Prasugrel also significantly reduced the rate of myocardial infarction by 24% (HR 0.76, 95% CI 0.67-0.85, p<0.001), urgent target-vessel revascularization by 34% (HR 0.66, 95% CI 0.54-0.81, p<0.001) and reduced the risk of stent thrombosis by 52% (HR 0.48, 95% CI 0.36-0.64, p<0.001) when compared to clopidogrel. However, the risk of major bleeding was significantly higher with prasugrel administration (HR 1.32, 95% CI 1.03-1.68, p=0.03), as well as life-threatening bleeding (HR 1.52, 95% CI 1.08-2.13, p=0.01).

According to current guidelines, in patients with ACS and stent implantation, accompanied by higher risk of hemorrhagic complications, cessation of DAPT after 6 months should be considered (class IIa, level of evidence B)³⁶⁻³⁷.

PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54*) trial explored the efficacy of ticagrelor administration beyond 12 months after the myocardial infarction³⁸. More than 21,000 patients were randomly assigned to receive ticagrelor (60 mg or 90 mg twice daily) or placebo. During 33 months of follow-up investigators recorded the occurrence of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke, showing significant risk reduction of these ischemic events with

ticagrelor treatment (ticagrelor 90 mg vs. placebo HR 0.85, 95% CI 0.75-0.96, $p=0.008$; ticagrelor 60 mg vs. placebo HR 0.84, 95% CI 0.74-0.95, $p=0.004$). However, ticagrelor administration in both doses significantly increased the risk of TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) major bleeding (2.60% in 90 mg-group, 2.30% in 60 mg-group vs. 1.06% in placebo-group).

Results from the DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*) study confirmed the efficacy of the extended DAPT duration in patients treated with everolimus-eluting stents (EES)³⁹. Compared to placebo, continued thienopyridine therapy (clopidogrel or prasugrel) in EES-treated patients reduced the risk of stent thrombosis by 62% (HR 0.38, 95%CI 0.15-0.97, $p=0.04$) and MI by 37% (HR 0.63, 95% CI 0.44-0.91, $p=0.01$), without the reduction in composite of death, MI, and stroke. As expected, extended DAPT administration was accompanied by increase in moderate/severe bleeding (HR 1.79, 95% CI 1.15-2.80, $p=0.01$). Additional positive results for the extended DAPT duration came from meta-analysis that included 33,435 high-risk patients presented with MI or with a history of prior MI³. Extended DAPT treatment reduced MACE risk compared to aspirin-alone (6.4% vs. 7.5%, RR 0.78, 95% CI 0.67-0.90, $p=0.001$), along with the reduction of cardiovascular death, MI, stroke and stent thrombosis, with no significant change in non-cardiovascular death and all-cause mortality. Prolonged DAPT increased the risk of major bleeding by 73% (1.85% vs. 1.09%, RR 1.73, 95% CI 1.19-2.50, $p=0.004$), but had no effect on fatal bleeding.

Therefore, current guidelines recommend for patients with MI and high ischemic risk who previously well tolerated DAPT, to continue with DAPT beyond 12 months, with ticagrelor as preferred P2Y₁₂ inhibitor (over clopidogrel or prasugrel) (class IIb, level of evidence B).

For many years the first choice of P2Y₁₂ receptor inhibitor for STEMI patients after PCI was clopidogrel. But in the latest STEMI guidelines newer P2Y₁₂ inhibitors - ticagrelor or prasugrel, on top of aspirin, are now considered the first line DAPT treatment for 12 months of administration (class I, level of evidence A). In cases where ticagrelor or prasugrel are not available or contraindicated, clopidogrel should be administered. Ticagrelor (180 mg loading dose and 90 mg maintenance dose twice daily) and prasugrel (60 mg loading dose and 10 mg maintenance dose daily) are superior to clopidogrel in clinical outcomes, with more rapid onset of action and greater potency. This major change in P2Y₁₂ inhibitor recommendation came from positive results for prasugrel in TRITON-TIMI 38 trial²¹ and positive results for ticagrelor in PLATO trial²³. In the analysis of STEMI patients from PLATO study, MACE reduction (composite of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death) was observed similar to overall PLATO study (HR 0.87, 95% CI 0.75-1.01, $p=0.07$)⁴⁰. It was noted that ticagrelor in STEMI patients reduced the risk of MI by 20% (HR 0.80, 95% CI 0.65-0.98, $p=0.03$), total mortality by 18% (HR 0.82, 95% CI 0.67-1.00, $p=0.05$), and definite stent thrombosis by 34% (HR 0.66, 95% CI 0.45-0.95, $p=0.03$). However, there was increased risk of stroke in ticagrelor group compared to patients who received clopidogrel (HR 1.63, 95% CI 1.07-2.48, $p=0.02$).

New DAPT guidelines also underline switching between oral P2Y₁₂ inhibitors. In patients with ACS who

previously received clopidogrel, it is now recommended to switch from clopidogrel to ticagrelor early after hospital admission at a loading dose of 180 mg irrespective of timing and loading dose of clopidogrel, unless ticagrelor is contraindicated (class I, level of evidence B). This „switch“ is supported by the results of PLATO trial^{23,41} where about 50% of patients were pre-treated mostly with loading dose of clopidogrel (300-600 mg), and afterwards randomly assigned to receive ticagrelor. Observed efficacy and safety of ticagrelor was not influenced by previous clopidogrel administration. Additionally, present guidelines recommend further switching between oral P2Y₁₂ inhibitors in cases of side effects or drug intolerance (class IIb, level of evidence C).

Coronary Artery Bypass Surgery

In patients with stable coronary artery disease undergoing CABG there is no evidence of a DAPT benefit, therefore DAPT is not recommended in this class of patients.

On the other hand, DAPT is indicated in patients with ACS treated with CABG, estimating the individual ischemic and hemorrhagic risk that will guide further antithrombotic management. It was shown that newer P2Y₁₂ inhibitors (ticagrelor and prasugrel) were more effective than clopidogrel when added to aspirin in this subpopulation of patients^{42,43}. Therefore, when there is low bleeding risk in ACS patients undergoing CABG, administration of ticagrelor/prasugrel on top of aspirin therapy is recommended for 12 months, or clopidogrel if patient is not eligible for ticagrelor/prasugrel treatment (class I, level of evidence C). It may be considered to continue with DAPT for more than 12 months in patients with prior MI and high ischemic risk, who have tolerated DAPT without bleeding complications (class IIb, level of evidence B).

In patients receiving DAPT after PCI who are planned to undergo CABG, it is recommended to resume P2Y₁₂ therapy postoperatively as soon as evaluated safe until the recommended DAPT duration is completed (class I, level of evidence C). Similarly, patients with ACS already receiving DAPT and undergoing CABG are also advised to continue DAPT therapy up to 12 months as soon as is deemed safe after surgery (class I, level of evidence C).

Discontinuation of P2Y₁₂ inhibitor therapy prior to non-emergent CABG varies due to different properties of clopidogrel, ticagrelor and prasugrel. Ticagrelor administration should be discontinued at least 3 days prior to CABG (class IIa, level of evidence B). Recently published trial reported that discontinuing ticagrelor therapy 72-120 h or > 120 h before planned CABG did not show difference in major bleeding among these patients (OR 0.93, 95% CI 0.53-1.64, $p=0.80$), while stopping this therapy < 72h before surgery resulted in higher rate of major bleeding⁴⁴. This finding was also supported by the results from PLATO trial, where patients discontinued ticagrelor treatment 24-72h prior the CABG⁴². Clopidogrel administration should be discontinued in longer period of time, at least 5 days prior to CABG (class IIa, level of evidence B), which is supported by the result of CURE trial⁴⁵. Additionally, Swedish nationwide study confirmed these results, by

showing that quitting ticagrelor 72 h before CABG increases the risk of major bleeding compared with 72–120 h (OR 1.67, 95% CI 1.02–2.73, $p=0.042$) and >120 h (OR 2.85, 95% CI 1.98–4.10, $p<0.0001$). Due to its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, prasugrel should be discontinued at least 7 days before planned CABG (class IIa, level of evidence B), as reported by the results of TRITON-TIMI 38 trial^{43,46}. Also, discontinuation of P2Y₁₂ inhibitor therapy should be considered after 6 months in patients with MI and higher bleeding risk undergoing CABG (class IIa, level of evidence C).

Medical Treatment Alone

In medically managed patients with stable CAD, DAPT is not indicated unless concomitant or prior indications exist^{23,47}. However, in patients with ACS managed with medical treatment alone, it is recommended to continue with P2Y₁₂ inhibitor therapy for 12 months (class I, level of evidence A). Choice of P2Y₁₂ treatment should be either ticagrelor or clopidogrel, while negative results from TRILOGY ACS (*Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*) study indicate that prasugrel has no favor in medically managed patients with ACS⁴⁸.

Benefits from ticagrelor compared to clopidogrel in PLATO trial^{23,49}, and ticagrelor compared to placebo in PEGASUS trial³⁸ resulted in recommending ticagrelor over clopidogrel in medically managed patients with ACS, unless the bleeding risk is higher than potential ischemic benefit (class I, level of evidence B). In cases of higher hemorrhagic risk, 1 month DAPT administration should be considered (class IIa, level of evidence C).

Results from PEGASUS-TIMI 54 largely contributed that ticagrelor therapy along with aspirin may be considered in patients with prior MI at high ischemic risk for longer than 12 months up to 36 months, who are medically managed and previously well tolerated DAPT (class IIb, level of evidence B)⁵⁰. Subgroup of these patients who are not eligible for ticagrelor treatment, may be considered for clopidogrel treatment for longer than 12 months (class IIb, level of evidence C).

References

- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. Mechanisms of disease - the pathogenesis of coronary-artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:310–8.
- Bhatt DL, Hulot J-S, Moliterno DJ, et al. Antiplatelet and Anticoagulation Therapy for Acute Coronary Syndromes. *Circ Res* 2014;114(12):1929–43.
- Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016; 37:390–9.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110(5–6):255–8.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003.
- Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 2001;86:222–32.
- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:3171–5.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pre-treatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908–13.
- Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care* 2009;32:531–40.
- Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011;306:1765–74.
- Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, et al. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1557–63.
- Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2624–41.
- Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429–36.
- Jeong YH, Kim IS, Park Y, et al. Carriage of cytochrome 2C19 polymorphism is associated with risk of high post-treatment platelet reactivity on high maintenance-dose clopidogrel of 150 mg/day: results of the ACCEL-DOUBLE (Accelerated Platelet Inhibition by a Double Dose of Clopidogrel According to Gene Polymorphism) study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:731–41.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(14):1505–16.
- Bates ER, Lau WC, Bleske BE. Loading, pretreatment, and inter-individual variability issues with clopidogrel dosing. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2557–9.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005 ;45(2):246–51.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
- Siller-Matula JM, Krumphuber J, Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular disease. *Br J Pharmacol* 2009;159:502–17.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–15.
- Khan N, Cox AR, Cotton JM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral P2Y₁₂ inhibitors during the acute phase of a myocardial infarction: A systematic review. *Thromb Res* 2016; 143: 141–8.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849–60.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *NEJM* 2006;354(16):1706–17.
- Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce

- Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–13.
27. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–26.
 28. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–8.
 29. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–22.
 30. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015; 385:2371–82.
 31. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1618.
 32. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1298–1310.
 33. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;373:1905–15.
 34. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 2016;388:2479–91.
 35. Räber L, Brugaletta S, Yamaji K, et al. Very late scaffold thrombosis: intracoronary imaging and histopathological and spectroscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1901–14.
 36. Costa F, Tijssen JG, Ariotti S, Giatti S, et al. Incremental value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED risk scores for the prediction of hemorrhagic events after coronary stent implantation in patients undergoing long or short duration of dual antiplatelet therapy. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002524.37. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025–34.
 38. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372:1791–1800.
 39. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, et al. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:138–147.
 40. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131–41.
 41. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–93.
 42. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–684.
 43. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388–96.
 44. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016; 37:189–197.
 45. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
 46. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:849–56.
 47. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
 48. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297–1309.
 49. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATO inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
 50. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016;37:1133–42.

Sažetak

Dvojna antitrombotična terapija u koronarnoj arterijskoj bolesti

Jelena Rakočević¹, Miloje Tomašević^{2,3}, Srđan Aleksandrić³, Siniša Stojković^{3,4}, Milan A. Nedeljković^{3,4}

¹Institut za Histologiju i Embriologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, ²Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, ³Klinika za kardiologiju, Klinički Centar Srbije, ⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Koronarna arterijska bolest (CAD) obuhvata spektar kliničkih prezentacija uzrokovanih koronarnom aterosklerozom. Akutne manifestacije aterosklerotske bolesti javljaju se kada ruptura / erozija aterosklerotskog plaka postaje supstrat za aktivaciju i agregaciju trombocita, koji imaju centralnu ulogu u formiranju i širenju intakoronarnog tromba. Stoga, antitrombotična terapija predstavlja standard u lečenju u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne arterijske bolesti. Dvojna antitrombotična terapija (DAPT) tipično se odnosi na aspirin uz inhibitor P2Y12 receptora (klopidogrel, prasugrel ili tikagrelor). Izbor i trajanje DAPT-a zahteva individualni pristup i procenu kod svakog pacijenta, naglašavajući prilagođenu antitrombotičnu terapiju. Ovo u velikoj meri zavisi od kliničke prezentacije pacijenta (stabilna koronarna bolest ili akutni koronarni sindrom), postojećih faktora rizika (ishemijski ili hemoragijski rizik), i od pratećeg plana lečenja (medikamentozni tretman, perkutana koronarna intervencija ili koronarno arterijsko premošćavanje). U ovom radu predstavljamo dokaze koji podržavaju upotrebu DAPT-a i dužinu trajanje te terapije u različitim populacijama bolesnika sa CAD. Isto tako ćemo razmotriti te podatke u kontekstu trenutnih 2017 ESC preporuka o dvojnoj antitrombotičnoj terapiji usmerenih na dvojnu antitrombotičnu terapiju u koronarnoj arterijskoj bolesti, naglašavajući novine iz ovih preporuka.

Ključne reči: dvojna antitrombotična terapija, aspirin, tikagrelor, prasugrel, koronarna arterijska bolest, akutni koronarni sindrom

Systemic and venous thromboembolism in metabolic syndrome: Two faces of the same disease

Tamara Kovačević-Preradović^{1,2}, Bojan Stanetić^{1,2}, Ljiljana Kos^{1,2}, Vlastimir Vlatković^{2,3}

¹Department of Cardiology, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina, ²Medical School, University of Banja Luka, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina, ³Department of Nephrology, University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina;

Abstract Genetic factors have been shown to raise the risk of thromboembolic events such as pulmonary embolism as well as stroke. Here we present a case of acute systemic and venous thromboembolism.

Key words venous and arterial thrombosis, metabolic syndrome, paroxysmal atrial fibrillation, anticoagulation

Case presentation

We present a case of a 54-year-old woman admitted to the hospital due to dyspnoea and pain in the left arm. Her medical history revealed the diagnosis of metabolic syndrome, three years preceding the current condition, with the BMI (body mass index) of 35 kg/m², HDL level is below 1.0 mmol/l, Triglyceride level of 2.3 mmol/l, fasting blood glucose level of 6.7 mmol/l and HbA1c 6.0%. Patient reported several episodes of short-lasting paroxysmal atrial fibrillation (AF) in the last two years. Ten days before admission, she underwent surgery consisted of great saphenous vein ligation with additional phlebectomy of the varicose veins. No anticoagulation was recommended postoperatively. Physical findings on admission were tachycardia, tachypnea, accentuated second heart sound on heart auscultation and cold, pale, painful, pulseless left upper extremity. ECG showed sinus tachycardia and nonspecific ST-T wave abnormalities. Bedside transthoracic echocardiography found right ventricular enlargement and hypokinesis of the free wall with estimated right ventricular systolic pressure of 80 mmHg. CT pulmonary angiography confirmed the presence of the emboli in both the left and right main pulmonary arteries (Figure 1). Additionally CT angiography of the left arm was performed and revealed occlusion of the proximal left subclavian artery (Figure 2 and 3). The immediate surgical thrombectomy was successfully performed. Unfractionated heparin, administered by continuous infusion adjusted to achieve activated partial thromboplastin time (APTT) greater than 1.5 was administered. Oral anticoagulation with rivaroxaban was started on the fifth day. The evaluation of the discovered plasminogen-activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism as well as the MTHFR gene mutation.

Discussion

The pathogenesis of venous and arterial thrombosis may be different, however, both thrombosis may occur in any given patient with a thrombophilic state. Thrombophilic state is defined through hypercoagulable state, that refers only to changes in blood coagulation, and through changes in vessel walls or blood flow as well. Vessel wall changes play an important role in both arterial and venous thrombosis.

Arterial thrombosis occurs mainly due to the erosion or rupture of an atherosclerotic plaque and arterial thrombi are mainly constituted by platelets. Venous changes, such as those created by valve destruction and varicosities, often play a role in the pathogenesis of thrombosis. But combination of stasis and hypercoagulability, much more than endothelial damage itself, is crucial for the development of venous thrombosis. In comparison to arterial thrombi, venous thrombi are mainly constituted by fibrin and red blood cells and less by platelets.

Thrombophilia has both acquired and inherited causes. Tests for heritable thrombophilia should be considered for patients with higher risk of venous and arterial thromboembolic events. Inherited thrombophilia refers to inherited deficiencies of natural inhibitors and inherited mutations of coagulation factors. Inherited protein C and S and antithrombin deficiencies are strong risk factors for venous thrombosis with little effect on arterial thrombosis. The most common inherited risk factor for venous thrombosis is mutation for factor V gene (factor V Leiden) and mutation in the prothrombin gene. The prevalence of these mutations in general population is in the range 3-6%, and in patients with venous thrombosis reaches 21%¹. Antiphospholipid antibody syndrome is one of the most important acquired risk factors for both, arterial and venous thrombosis. Lupus anticoagulant, an-

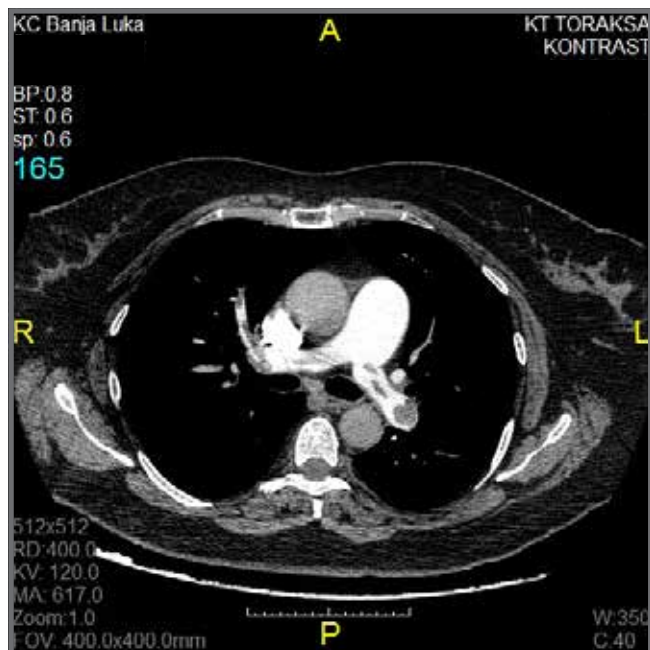


Figure 1. CT pulmonary angiography showing the presence of the emboli in both the left and right main pulmonary arteries

ticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I antibodies are clinically relevant antiphospholipid antibodies. Mixed coagulation risk factors are hyperhomocysteinaemia and increased plasma levels of coagulation factors (fibrinogen, factor VIII, factor IX and factor XI).

The metabolic syndrome is also considered to be the risk factor for both, arterial and venous thrombosis^{2,3}. According to the definition proposed in 2001 by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), a person is considered to have the metabolic syndrome if he or she has at least three of the following risk factors: overweight or obesity, glucose intolerance, hypertension, high level of triglycerides and/or low level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol⁴. On the other hand, the American Diabetes Association (ADA) promotes using the term „cardiometabolic risk“ since there are other factors which greatly increase the risk for cardiovascular disease, both nonmodifiable (age, sex, family history) and modifiable (hypercoagulation, smoking, inflammation, absence of physical activity). The metabolic syndrome itself is often accompanied by a prothrombotic state including increased plasma levels of factor VII, VIII, fibrinogen, and with increased levels of PAI-1, the latter leading to a hypofibrinolytic state^{5,6}. The increased level of fibrinogen is associated with chronic inflammation and insulin resistance, both present in metabolic syndrome. On the other hand, insulin resistance and chronic inflammation contribute to the increase in PAI-1, the major inhibitor of fibrinolysis, as well.

The fibrinolytic system and its relation to AF with associated underlying mechanisms are not completely understood. Previous studies have shown the role of inflammation, endothelial damage, and fibrinolysis with the confounders such as hypertension or insulin resistance in the development of AF⁷. The PAI-1 level was considered as an independent predictor for AF after



Figure 2. CT angiography of the left arm showing occlusion of the proximal left subclavian artery

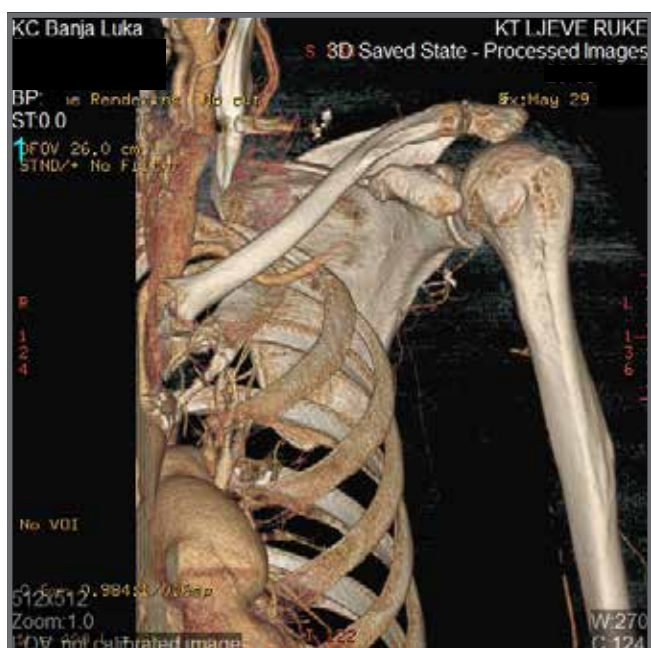


Figure 3. CT angiography of the left arm with 3D reconstruction

coronary artery bypass surgery⁸ and the data suggest the PAI-1 levels to be predictive of a successful cardioversion⁹. But recent data from PREVEND study failed to determine the association of PAI-1 and TPA (Tissue-type plasminogen activator) levels with incident AF¹⁰.

Conclusion

In the patient with the combination of two weak thrombophilias, heterozygotes for plasminogen-activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism as well the MTHFR gene mutation, in the context of metabolic syndrome and classical risk factors could reveal life threatening thromboembolism.

References

1. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):154-64.
2. Dentali F, Romualdi E, Ageno W. The metabolic syndrome and the risk of thrombosis. *Haematologica* 2007;92(3):297-9.
3. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1914-8.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005;4(4):198-203.
5. Raynaud E, Perez-Martin A, Brun J, Aissa-Benhaddad A, Fedou C, Mercier J. Relationships between fibrinogen and insulin resistance. *Atherosclerosis* 2000;150(2):365-70.
6. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1879-83.
7. Marin F, Roldan V, Lip GY. Fibrinolytic function and atrial fibrillation. *Thromb Res* 2003;109(5-6):233-40.
8. Pretorius M, Donahue BS, Yu C, Greelish JP, Roden DM, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):11-7.
9. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Levels of PAI-1 and outcome after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Thromb Res* 2008;121(4):447-53.
10. Mulder BA, Geelhoed B, van der Harst P, Spronk HM, Van Gelder IC, Asselbergs FW, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator and incident AF: Data from the PREVEND study. *Int J Cardiol* 2018.

Sažetak i prikaz slučaja

Sistemska i venska tromboembolizam u metaboličkom sindromu: dva lica iste bolesti

Tamara Kovačević Preradović¹, Bojan Stanetić^{1,2}, Ljiljana Kos^{1,2}, Vlastimir Vlatković^{2,3}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički Centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci, Banja Luka, Bosna i Hercegovina, ³Department of Nephrology, Univerzitetski Klinički Centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Dokazano je da određeni genetski faktori povećavaju rizik od nastanka tromboembolijskih događaja kao što su plućna embolija i ishemijski moždani udar. Ovde predstavljamo slučaj sa akutno nastalim istovremenim sistemskim i venskim tromboembolizmom. Pacijentkinja starosti 54 godine je primljena u bolnicu zbog naglo nastale dispneje i bola u lijevoj ruci. Tri godine prije aktuelnog događaja, postavljena je dijagnoza metaboličkog sindroma na osnovu BMI (indeksa tjelesne mase) od 35kg/m², vrijednosti HDL holesterola manje od 1.0 mmol/l, triglicerida 2.3mmol/l, glikemija našle 6.7 mmol/l i HbA1c 6.0%. Pacijentkinja navodi i nekoliko epizoda kratkotrajne fibrilacije atrijske (AF) tokom prethodne dvije godine. Deset dana prije ove hospitalizacije, pacijentkinja je imala operaciju podvezivanja velike potkožne vene (lat. vena saphena magna) sa dodatnom flebektomijom varikoziteta. Postoperativno nije preporučena antikoagulantna terapija. Fizikalnim nalazom na prijemu nađe se tahikardija i tahipneja; auskultatorno naglašen drugi srčani ton te hladna, blijeda i bolna lijeva ruka bez perifernih pulzacija. Na EKG zapisu sinusna tahikardija uz nespecifične promjene ST spojnice i T talasa. Transtoraksna ehokardiografija izvedena kraj bolesničkog kreveta pokaže uvećanje desne komore sa hipokinezijom slobodnog zida i procijenjenim sistolnim pritiskom u desnoj komori od 80mmHg. CT pulmonalna angiografija potvrdi prisustvo tromba u obje glavne grane plućne arterije (Slika 1). Odmah se učini i dodatna CT angiografija lijeve ruke koja pokaže okluziju lijeve potključne arterije u proksimalnom dijelu (Slika 2,3). Hitna hirurška trombektomija je uspješno izvedena. Nakon toga je ordinirana kontinuirana infuzija nefrakcionisanim heparinom, uz kontrolu aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT) sa ciljom vrijednosti produženja vremena preko 1.5 puta. Peti dan infuzije započne se oralna antikoagulantna terapija rivaroxabanom. Dijagnoastičkom evaluacijom trombofilije, ustanovljen polimorfizam gena inhibitora aktivatora plazminiogena 1 (PAI-1) kao i mutacija MTHFR gena.

Ključne reči: arterijska i venska tromboza, metabolički sindrom, paroksizmalna atrijska fibrilacija, antikoagulacija

Myocardial injury triggered by combination of emotional stress and carbon monoxide poisoning

Tatjana Miljković^{1,2}, Aleksandra Milovančev¹, Ilija Srdanović^{1,2}, Maja Stefanović^{1,2}, Marija Bjelobrk^{1,2}, Aleksandra Ilić^{1,2}

¹Institute of cardiovascular diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia, ²Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Abstract

Introduction: Carbon monoxide (CO) is a leading cause of poisoning worldwide. Central nervous systems and the heart have the highest demand for oxygen and may be severely injured in CO poisoning.

Case report: A patient was referred to the emergency department after exposure to CO and strong emotional stress. On admission she was comatose with elevated lactate 14,62, metHgb 0,3% and carboxyhemoglobin 12,9%. Electrocardiogram showed sinus rhythm, 100 beats/min, poor R wave progression with inverted T waves in V1-V3 leads, biphasic T waves in V5 and V6. Transthoracic echocardiography showed left ventricle with akinetic apex and all apical segments of the left ventricle with reduced systolic function. Cardiac troponin was significantly elevated; coronary angiography showed normal coronary arteries without culprit lesion. Takotsubo syndrome was diagnosed. She was treated with high flow oxygen on mechanical ventilation, antiplatelet, angiotensinconvertase inhibitors, beta blockers and statin therapy with complete recovery. After one month echocardiography showed left ventricle normal in size and function.

Conclusion: CO poisoning hasn't yet been described as a trigger for Takotsubo syndrome. We propose that two risk factors CO poisoning and stress may have initiated a catecholamine surge and caused the development of this specific condition.

Keywords

carbon monoxide poisoning, cardiotoxicity, takotsubo syndrome

Introduction

Carbon monoxide (CO) poisoning is the most frequent type of fatal poisoning all around the world¹ and is considered as a major public health problem². Natural gas heating systems may cause CO poisoning³. Carbon monoxide is produced by the incomplete combustion of carbon fuels, including inadequately ventilated heaters and car exhausts⁴. CO is an odourless, highly toxic gas and poisoning causes hypoxia, cell damage, and death⁵.

The most important mechanism of CO toxicity is tissue hypoxia¹. The high affinity of carbon monoxide to bind to hemoglobin molecules (200 to 240 times that of oxygen) results in displacing the oxygen and generating carboxyhemoglobin, which is not able to release the oxygen to tissues and is thereby responsible for variable degrees of hypoxia⁶.

Those tissues with the highest demand for oxygen such as central nervous systems and heart are prone to injury in the acute and delayed clinical features⁷. Besides hypoxic damage, carbon monoxide produces myocardium injuries with cardiospecific mechanisms, mostly attributable to direct damage at cellular or subcellular level.

Exposure to CO is measured either directly from blood samples and expressed as a percentage of carboxyhaemoglobin or indirectly using the carbon monoxide in expired breath⁴.

CO induced cardiotoxicity has many clinical manifestations including arrhythmias⁸, left ventricular dysfunction, heart failure, myocardial infarction⁹ and pulmonary edema¹⁰.

Takotsubo syndrome is an acute and usually reversible heart failure syndrome¹¹. It can be triggered by strong physical or emotional stress and is found commonly in postmenopausal women¹². It is characterized by pathognomonic contraction patterns of the left ventricle (right ventricle may also be affected)^{12,13}. Wall motion abnormality extends more than single epicardial coronary artery distribution and often results in circumferential dysfunction of the ventricular segments involved¹¹. There are a number of shared factors between CO-induced cardiotoxicity and takotsubo syndrome, although the clinical aspects are not completely identical¹⁴.

We here present a case of a 39-year-old woman who developed acute left ventricular dysfunction after carbon monoxide poisoning and emotional stress.

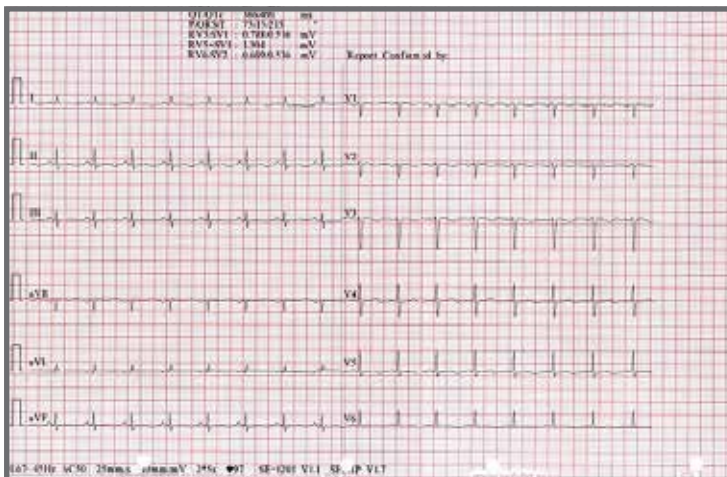


Figure 1. Electrocardiogram at the time of admission to hospital



Figure 2. Chest radiograph at the time of carbon monoxide poisoning

Case presentation

A 39-year-old woman was referred to the emergency department due to suspicion of natural gas poisoning. That day she just came back from the funeral of closed cousin, went to shower, when her husband found her unconscious under the shower in the bathroom. The bathroom was without windows and they were using gasoline-powered water heater. On physical examination at admission, she was comatose, blood pressure of 140/100 mmHg, heart rate was 110 beats/min and the respiration rate was 32 breaths per minute. She was intubated, ventilated and transferred to The Pulmonology intensive care unit. On admission to intensive pulmonology care unit her body temperature was 36.2°C, blood pressure of 120/90 mmHg, heart rate 106 beats/min. Initial laboratory blood gas analysis was as follows pO₂ 67,9mmHg, pCO₂ 29,9mmHg, lactate 14,62, metHgb 0,3%, pH 7,04. Complete blood count WBC 2,4x10⁹, Rbc 3,06x10¹², Hgb 97g/l, Hct 0,28, Plt 68x10⁹; carboxyhemoglobin was 12,9%. The markers of cardiac injury were elevated: Creatine kinase (CK) 2,83 µkat/l (0.0-2.25), Creatine kinase-MB (CKMB) 0,95µkat/l (cutoff 0.41), Troponin I 0,15mg/l. (cut off 0.01). Electrocardiogram showed sinus rhythm, 100 beats/min, poor R wave progression with inverted T

waves in V1-V3 leads, biphasic T waves in V5 and V6 (Figure 1). Transthoracic echocardiography showed left ventricle normal in size with akinetic apex and all apical segments of the left ventricle with reduced systolic function. Ejection fraction was estimated at 45%. Chest radiograph showed diffuse bilateral inhomogeneous infiltrates (Figure 2). Computed tomography of the head was normal. The patient was treated with high flow oxygen in Synchronized Intermittent-Mandatory Ventilation (SIMV) mode of mechanical ventilation. One day after carboxyhemoglobin was 2,6% and she was extubated. The markers of cardiac injury increased Creatine kinase (CK) 3.4 µkat/l (0.0-2.25), Creatine kinase-MB (CKMB) 0,38µkat/l (cutoff 0.41), Troponin I 0,42mg/l. (cut off 0.01) and she was transferred to The Clinic for cardiology for further diagnostic follow up. Coronary angiography showed normal coronary blood vessels. Regarding to all data, Takotsubo syndrome was diagnosed. She was treated with antiplatelet, angiotensin convertase inhibitors, beta blockers and statin therapy.

She was discharged in good condition, with carboxyhemoglobin 2%. After one month echocardiography showed left ventricle normal in size and function with preserved systolic function without wall motion abnormalities (Figure 3). Her treatment was continued with peroral antiplatelet therapy (acetyl salicylic acid) and beta

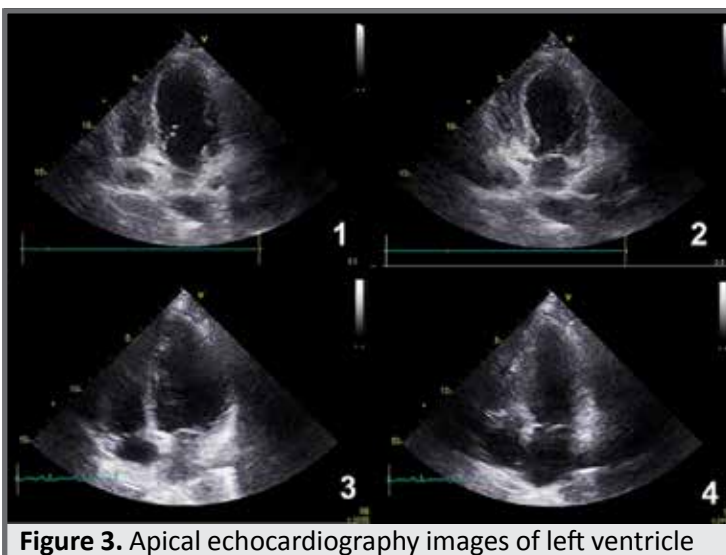


Figure 3. Apical echocardiography images of left ventricle

blocker for a year with complete recovery.

Discussion

We here report a case of a 39 year old woman who developed acute left ventricular dysfunction with same echocardiographic regional wall motion abnormality pattern as in Takotsubo syndrome after exposure to CO and emotional stress.

CO induced cardiotoxicity occurs approximately in 1/3 of moderate to severe CO poisoning cases¹⁵. Different clinical manifestations with diverse outcomes, even under similar exposure conditions¹⁶ can be seen. The clinical features and the pathophysiology of CO induced cardiac injury are not completely understood and several additional mechanisms were proposed. The cardiovascular effects induced by CO poisoning may be due to decreased cardiac output caused by cellular hypoxia, binding of carbon monoxide with myoglobin, and diminished oxygen release¹⁷. Ismail et al. found a link between CO exposures and oxidative stress as a possible mechanism of CO induced cardio-toxicity. When CO binds to cytochrome oxidase in the mitochondria, the electron-transport chain and consequent ATP production are interrupted, which result in anaerobic respiration and formation of lactate and free radicals. Other effects, such as relaxation of vessel smooth muscles, inflammation, and thrombotic tendency, contribute to further injury¹⁸⁻²⁰. Other additional mechanisms of cardiovascular toxicity may be reperfusion injury, and disruption of CO's physical functions^{21,8}.

Catecholamine surge was suggested as a most probable mechanism of CO induced cardiomyopathy (CMP) which results from acute CO poisoning²². Postmortem catecholamine levels of pericardial and cerebrospinal fluids were high in CO poisoned patients^{23,24}. Catecholamine level was found to be elevated also in Takotsubo syndrome²⁵.

Cha et al²² investigated the early incidence of CO-induced cardiomyopathy and its patterns and found that patients with CO poisoning and myocardial injury experienced cardiomyopathy, including reversible global, regional wall motion abnormality and a Takotsubo-like pattern²².

Younger patients were more prone to global left ventricular dysfunction while older ones with more risk factors for coronary artery disease (CAD) had regional wall motion abnormality. Several authors reported case reports with the description of cardiovascular manifestations of CO poisoning but none didn't develop takotsubo like wall motion abnormality. Colvin and Stearnes documented ECG changes after CO poisoning^{26,27}. Myocardial infarction has been reported in patients with underlying CAD²⁸ and in patient without preexisting CAD²⁹.

Lee et al⁷ investigated CO toxicity on large scale database (N=8381) and found that CO poisoning is associated with higher overall risk of subsequent development of arrhythmia and CAD, but no significant correlation was found between CO poisoning and development of chronic heart failure⁷.

Jung et al investigated cardiotoxicity in Six hundred and twenty-six patients with CO poisoning and found that CO induced CMP occurred in 3% of CO poisoned

patients. 6 patients had echocardiographic characteristics that resembled Takotsubo CMP and two resembled reverse Takotsubo CMP¹⁴.

There are several common factors between CO-induced CMP and takotsubo CMP, although the clinical features are not entirely the same.

In the Takotsubo syndrome there are a lot of unknowns in the etiology and pathogenesis that lead to this type of transient myocardial damage. The most common cause of Takotsubo syndrome is emotional stress, but the physical stress is may also cause this form of this cardiomyopathy³⁰. Considering the common factors between the CO-induced CMP and takotsubo syndrome, catecholamine surge might play a central role in the development of CO-induced CMP. Less commonly, the occurrence of Takotsubo syndrome is a consequence of a combination of various causes. In our case the involvement of a catecholamine mediated mechanism caused by CO poisoning and stress might caused this left ventricular dysfunction Takotsubo like syndrome in 39 year old woman. CO poisoning haven't yet been described as a trigger for Takotsubo syndrome.

We propose that acute catecholamine surge caused by CO poisoning and stress may have initiated the development of this specific condition.

In conclusion, cardiac injury is common and needs to be evaluated in every patient with CO poisoning. In the acute stage of CO poisoning prognosis is favorable if adequate treatment with 100% oxygen is initiated on time. Still, substantial risk for subsequent cardiovascular events is higher in this population and they should be closely observed.

References

1. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem* 2012; 45(16-17):1278-85.
2. Aslan S, Uzkeser M, Seven B, Gundogdu F, Acemoglu H, et al. The evaluation of myocardial damage in 83 young adults with carbon monoxide poisoning in the East Anatolia region in Turkey. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 439-446.
3. US Consumer Product Safety Commission, Non-Fire Carbon Monoxide Deaths, 2011 Annual Estimate
4. Smollin C, Olson K. Carbon monoxide poisoning (acute). *Clinical Evidence* 2008;07:2013-2019.
5. Piantadosi CA. Carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med*. 2004;31:167-177.
6. Blumenthal I. Carbon monoxide poisoning. *J R Soc Med* 2001 Jun;94(6):270-2.
7. Lee FY, Chen WK, Lin CL, Kao CHK. Carbon monoxide poisoning and subsequent cardiovascular disease risk: a nationwide population-based cohort study. *Medicine* 2015; 94 (10) :1-8
8. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, Locatelli C, Butera R, Priori S et al. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:35-44.
9. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: Systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 253-261.
10. McMeekin JD, Finegan BA. Reversible myocardial dysfunction following carbon monoxide poisoning. *Can J Cardiol* 1987; 3:118-121.
11. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:8-27.
12. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-

- segment elevation: A novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 448-455.
13. Redfors B, Shao Y, Omerovic E. Stress-induced cardiomyopathy (Takotsubo)--broken heart and mind? *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 149-154.
 14. Jung YS, Lee JS, Min YG, et al. Carbon Monoxide Induced Cardiomyopathy: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis. *Circulation Journal* 2014; 78:1437-44.
 15. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI et al. Cardiovascular Manifestations of Moderate to Severe Carbon Monoxide Poisoning. *JACC* 2005; 45(9):1513-6.
 16. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning--a public health perspective. *Toxicology* 2000; 145:1-14.
 17. Ismail MM, El-Ghamry H, Shaker OG, Fawzi MM, Ibrahim SF. Some Biomarkers in Carbon Monoxide-Induced Cardiotoxicity. *J Environ Anal Toxicol* 2013; 3: 176.
 18. Szponar J, Kolodziej M, Majewska M, et al. Myocardial injury in the course of carbon monoxide poisoning. *Przegl Lek.* 2012; 69:528-534.
 19. Grant M, Clay B. Accidental carbon monoxide poisoning with severe cardiorespiratory compromise in 2 children. *Am J Crit Care* 2002;11:128-131.
 20. Ryoo SM, Sohn CH, Kim HJ, et al. Intracardiac thrombus formation induced by carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2013;32:1193-1196.
 21. Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995; 76: 17B - 24B.
 22. Cha YS, Kim H, Hwang SO, Kim JY, Kim YK, Choi EH. Incidence and patterns of cardiomyopathy in carbon monoxide-poisoned patients with myocardial injury. *Clin Toxicol* 2016; 54(6): 481-487.
 23. Ishikawa T, Quan L, Michiue T, Kawamoto O, Wang Q, Chen JH, et al. Postmortem catecholamine levels in pericardial and cerebrospinal fluids with regard to the cause of death in medicolegal autopsy. *Forensic Sci Int* 2013; 228: 52 - 60.
 24. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Quan L, et al. Post-mortem serum catecholamine levels in relation to the cause of death. *Forensic Sci Int* 2007; 173: 122 - 129.
 25. Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Wilson PAP, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nature Reviews Cardiology* 2008, 5.1: 22.
 26. Colvin LT. Electrocardiographic changes in a case of severe carbon monoxide poisoning. *Am Heart J* 1928;3:484-8.
 27. Stearns WH, Drinker CK, Shaughnessy TJ. The electrocardiographic changes found in 22 cases of carbon monoxide (illuminating gas) poisoning. *Am Heart J* 1938;15:434-47.
 28. Varol E, Ozaydin M, Aslan SM, et al. A rare cause of myocardial infarction: acute carbon monoxide poisoning. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 320-30.
 29. Mokaddem A, Sdiri W, Semli K, Darghouth B, Mahjoub H, Bachraoui K, et al. A rare cause of myocardial infarction: carbon monoxide intoxication. *Tunis Med* 2004; 82: 320-3.
 30. Ono R, Falcão LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016; 209: 196-205.

Sažetak

Oštećenje miokarda uzrokovano kombinacijom emocionalnog stresa i trovanja ugljen monoksidom - prikaz slučaja

Tatjana Miljković^{1,2}, Aleksandra Milovančević¹, Ilija Srdanović^{1,2}, Maja Stefanović^{1,2}, Marija Bjelobrk^{1,2}, Aleksandra Ilić^{1,2}

¹Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

Uvod: Ugljen monoksid (CO) je vodeći uzrok trovanja širom sveta. Centralni nervni sistem i srce imaju najveće potrebe za kiseonikom i mogu biti teško oštećeni u trovanju CO.

Prikaz slučaja bolesnice starosti 39 godina koja je nakon snažnog emocionalnog stresa i trovanja CO upućena u Urgentni Centar. Pri inicijalnom pregledu ona je komatoznog stanja svesti, a u laboratorijskim vrednostima se registruju povišene vrednosti laktata (14.62), metHgb 0,3% i karboksihemoglobina 12,9%. U EKG-u registrovan sinusni ritam, srčane frekvencije 100/min, slab porast R talasa sa inverznim T talasima V1-V3 i bifaznim T talasima V5, V6. Transtorakalnom ehokardiografijom viđena je leva komora sa akinetičnim vrhom i svim apikalnim segmentima leve komore, snižene sistolne funkcije. Kardiospecifični enzimi su bili povišeni, urađena je koronarografija kojom se nađe uredan luminogram koronarnih krvnih sudova. Na osnovu svih parametara, postavljena je dijagnoza Takotsubo sindroma. Lečena je visokim dozama kiseonika na mehaničkoj ventilaciji, oralnim preparatima acetilsalicilne kiseline, inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, beta blokatorima i statinima uz potpuni oporavak. Kontrolnom ehokardiografijom, nakon mesec dana, opisuje se uredan nalaz.

Zaključak: Trovanje CO do sada nije opisano kao precipitirajući faktor za razvoj Takotsubo sindroma. Dva riziko faktora trovanje ugljen monoksidom i stres inicirala su buru kateholamina koja je mogla da pokrene razvoj ovog specifičnog sindroma.

Cljučne reči: trovanje ugljen monoksidom, kardiotoksičnost, takotsubo sindrom

Učestalost atrijalne fibrilacije u bolesnika sa koronarnom bolešću

Dušan Miljković

Dom zdravlja Varvarin

Sažetak

Uvod: Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća i najrasprostranjenija dugotrajna srčana aritmija kod odraslih osoba. Cilj rada je bio da se ispita učestalost AF u ambulantnih bolesnika sa angiografski potvrđenom koronarnom bolešću.

Metodi: Ispitivanjem su obuhvaćena 264 bolesnika ($57,5 \pm 9,4$ godina) sa koronarnom bolešću, 204 (77,3%) muškarca i 60 (22,7%) žena. Kod svih su obavljeni klinički pregledi, stalna elektrokardiografska kontrola, laboratorijska i ehokardiografska dijagnostika i koronarografija.

Rezultati: Učestalost AF u bolesnika sa koronarnom bolešću je 9,85%, paroksizmalne AF 4,17%, perzistentne i permanentne 5,68%.

Nije postojala značajna razlika u učestalosti lezija jednosudovne ($p > 0,05$), dvosudovne ($p > 0,05$), tro-sudovne bolesti ($p > 0,05$) i bolesti LM ($> 0,05$) između bolesnika sa koronarnom bolešću, sa i bez AF.

Bolesnici sa perzistentnom i permanentnom AF i koronarnom bolešću imaju značajno veću učestalost stenoza LCX ($p < 0,05$) i RCA ($p < 0,01$) u odnosu na one, bez AF.

Nije bilo značajne razlike u učestalosti stenoza proksimalnih segmenata LCX ($p > 0,05$) i RCA ($p > 0,05$) između bolesnika sa koronarnom bolešću, sa i bez AF.

Zaključak: Trosudovna koronarna bolest, niska ejeckiona frakcija leve komore i sekundarna ishemijska bolest srca, praćena srčanom insuficijencijom, su glavni faktori koji doprinose razvoju AF u stabilnoj koronarnoj bolesti.

Ključne reči atrijalna fibrilacija, koronarna bolest

Uvod

A trijalna fibrilacija (AF) je najčešća i najrasprostranjenija dugotrajna srčana aritmija kod odraslih osoba sa globalnim porastom incidencije i prevalencije^{1,2}. To je pretkomorski poremećaj srčanog ritma sa potpunim gubitkom usklađene električne i mehaničke aktivnosti pretkomora, tako da efikasna atrijalna kontrakcija ne postoji².

Bolesnici sa atrijskom fibrilacijom imaju petostruko povećan rizik od moždanog udara, dvostruko povećan rizik od infarkta miokarda i smrtnosti od svih uzroka, sa značajnim smanjenjem kvaliteta života³.

Procenjena prevalencija atrijske fibrilacije je 1,5% do 2,0% u opštoj populaciji, 0,5% u petoj deceniji života, 4,0% u starijih od 60 godina i 5% do 15% osoba starijih od 80 godina^{4,5}.

Koronarna bolest je faktor rizika za razvoj atrijske fibrilacije⁶. Mehanizmi razvoja atrijske fibrilacije uključuju ishemiju i redukovani protok krvi kroz pretkomoru, povećan enddiastolni pritisak leve komore, povećan pritisak u levoj pretkomori, disfunkciju leve komore i poremećen autonomni nervni sistem^{4,7}. Inflamacija i mehanizmi neurohumoralne aktivacije povezani su sa razvojem atrijske fibrilacije u bolesnika sa infarktom miokarda^{1,4}.

Dosadašnje studije su pokazale da je prevalencija koronarne bolesti u bolesnika sa atrijskom fibrilacijom 24% do 46,5%^{3,8}, prevalencija AF u bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću 0,2% do 5,0%^{9,10} i prevalencija AF u bolesnika sa infarktom miokarda 3% do 22%^{1,3,5,11}. Atrijska fibrilacija je uobičajena komplikacija posle koronarne bajpas hirurgije i javlja se u 15% do 45% bolesnika^{1,3,5,12,13}.

Atrijska fibrilacija je povezana sa kardiovaskularnim bolestima: arterijskom hipertenzijom, koronarnom bolešću, kardiomiopatijama i valvularnim stečenim i urođenim srčanim manama^{2,14}. Osim toga, povećanje životne dobi, muški pol, sedantarni način života, dijabetes i gojaznost su predisponirajući faktori za razvoj AF^{9,15}. Takođe ishemična kardiomiopatija i srčana insuficijencija imaju važnu ulogu u razvoju novonastale AF⁹.

Sva ova klinička stanja mogu dovesti do najčešćih proaritmickih patoanatomskih promena u miokardu i endokardu bolesnika sa AF praćenih zapaljenskim reakcijama i fibrozom pretkomora kao posledicom njene dilatacije sa aktivacijom sistema renin – angiotenzin – aldosteron, stvaranjem angiotenzina II, transformišućeg faktora rasta beta 1 (TGF beta 1) i faktora rasta vezivnog tkiva (CTGF)^{1,16,17}. Dolazi do urastanja fibroblasta, akumulacije amiloida, promene metabolizma i građe miocita, apoptoze i nekroze miocita i sledstvene zamene miocita fibroznim tkivom^{18,19}.

Tabela 1. Učestalost atrijalne fibrilacije i neke kliničke karakteristike bolesnika sa koronarnom bolešću i infarktom miokarda sa i bez atrijalne fibrilacije

Karakteristike	Bolesnici sa koronarnom bolešću (N=264)		p	Bolesnici sa infarktom miokarda (N=209)		p
	Sa atrijalnom fibrilacijom	Bez atrijalne fibrilacije		Sa atrijalnom fibrilacijom	Bez atrijalne fibrilacije	
Učestalost atrijalne fibrilacije	26 (9,8%)	238 (90,2%)		20 (9,6%)	189 (90,4%)	>0,05
Godine	56,8±9,3	58,4±10,8	>0,05	58,3±10,8	57,0±10,7	>0,05
Pohl						
Muškarci	21 (80,8%)	183 (76,9%)	>0,05	16 (80,0%)	152 (80,4%)	>0,05
Žene	5 (19,2%)	55 (23,1%)		4 (20,0%)	37 (19,6%)	
Faktori rizika						
Arterijska hipertenzija	18 (69,2%)	198 (83,2%)	>0,05	15 (75,0%)	156 (85,5%)	>0,05
Dijabetes melitus	14 (53,8%)	98 (41,2%)	>0,05	12 (60,0%)	79 (41,8%)	>0,05
Hiperlipidemija	19 (73,1%)	190 (79,8%)	>0,05	17 (85,0%)	147 (77,8%)	>0,05
Pušenje	9 (34,6%)	145 (60,9%)	<0,05	8 (40,0%)	116 (61,4%)	>0,05
Gojaznost	8 (30,7%)	55 (23,1%)	>0,05	8 (40,0%)	48 (25,4%)	>0,05
Hereditet	6 (23,1%)	92 (38,6%)	>0,05	5 (25,0%)	76 (40,2%)	>0,05
Višesudovna bolest	21 (80,7%)	173 (72,7%)	>0,05	17 (85,0%)	142 (75,1%)	>0,05
Ejekciona frakcija	41,8±10,7%	51,8±9,8%	<0,01	42,1±10,7%	50,5±9,4%	<0,01
CABG	13 (50,0%)	108 (45,4%)	>0,05	12 (60,0%)	82 (43,4%)	>0,05
PCI	10 (38,5%)	115 (48,3%)	>0,05	6 (30,0%)	94 (49,7%)	>0,05
Srčana insuficijencija	13 (50,0%)	33 (13,9%)	<0,01	11 (55,0%)	28 (14,8%)	<0,01

Aterosklerotična bolest atrijalnih koronarnih arterija i ishemija miokarda mogu uzrokovati početak razvoja AF¹. Zbog visoke prevalencije koronarne bolesti u bolesnika sa AF ona je označena kao glavni faktor rizika za razvoj AF²⁰.

Cilj rada je bio da se ispita učestalost atrijalne fibrilacije u ambulantnih bolesnika sa angiografski potvrđenom koronarnom bolešću i utvrde kliničke, laboratorijske, ehokardiografske i koronarografske karakteristike bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i mogući etiopatogenetski faktori rizika za njen nastanak.

Metodi

Ispitivanjem su obuhvaćena 264 bolesnika (57,5±9,4 godina) sa koronarnom bolešću, 204 (77,3%) muškarca i 60 (22,7%) žena. Sa prebolelim infarktom miokarda bilo je 209 (79,2%) (57,0±9,4 godine), a sa anginom pectoris 55 (20,8%) (59,5±9,2 godine) bolesnika.

Bolesnici su prospektivno uključivani u studiju posle bolničkog lečenja i redovno kontrolisani i praćeni od strane kardiologa u internističko-kardiološkoj ambulanti Doma zdravlja Varvarin, u periodu od 2005. do 2016. godine.

Kod svih bolesnika je uzimana detaljna lična i porodična anamneza, obavljeni klinički pregledi, stalna elektrokardiografska kontrola, laboratorijska, rentgenska i ehokardiografska dijagnostika i angiografija koronarnih arterija.

Kompletno kardiološko i hemodinamsko ispitivanje, kateterizacija srca sa selektivnom koronarografijom i revaskularizacijom miokarda, hirurškom (CABG) ili per-

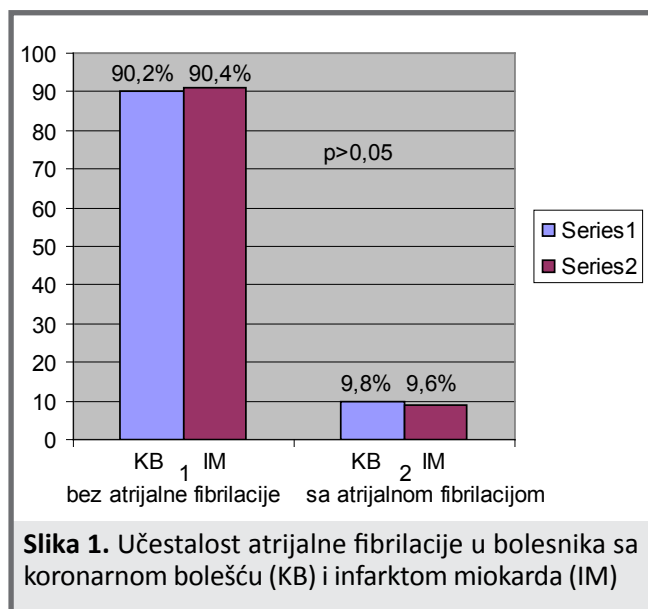
Tabela 2. Učestalost kliničkih oblika atrijalne fibrilacije u bolesnika sa koronarnom bolešću i infarktom miokarda

Atrijalna fibrilacija	Bolesnici sa koronarnom bolešću (N=264)		Bolesnici sa infarktom miokarda (N=209)	
	Broj	%	Broj	%
Paroksizmalna atrijalna fibrilacija	11	4,17	7	3,35
Perzistentna atrijalna fibrilacija	4	1,52	3	1,44
Dugotrajna perzistentna atrijalna fibrilacija	6	2,27	5	2,39
Permanentna atrijalna fibrilacija	5	1,89	5	2,39
Ukupno perzistentna i permanentna atrijalna fibrilacija	15	5,68	13	6,22
Ukupno sa atrijalnom fibrilacijom*	26	9,85	20	9,57
Bez atrijalne fibrilacije*	238	90,15	189	90,43

* p>0,05

Tabela 3. Učestalost jednosudovne, dvosudovne i trosudovne bolesti i pojedinačnih koronarnih arterija sa značajnom stenozom u bolesnika sa koronarnom bolešću i infarktom miokarda

Bolest koronarnih suudova	Bolesnici sa koronarnom bolešću (N=264)				p	Bolesnici sa infarktom miokarda (N=209)				p
	Sa atrijalnom fibrilacijom (N=26)	Bez atrijalne fibrilacije (N=238)	Broj	%		Sa atrijalnom fibrilacijom (N=20)	Bez atrijalne fibrilacije (N=189)	Broj	%	
Jednosudovna bolest	5	19,2	63	26,5	>0,05	3	15,0	47	24,9	>0,05
Dvosudovna bolest	5	19,2	70	29,4	>0,05	4	20,0	58	30,7	>0,05
Trosudovna bolest	16	61,5	103	43,3	>0,05	13	65,0	84	44,4	>0,05
Višesudovna bolest	21	80,8	173	72,7	>0,05	17	85,0	142	75,1	>0,05
LAD	20	76,9	194	81,5	>0,05	17	85,9	158	83,6	>0,05
LCX	18	69,2	117	49,2	<0,05	15	75,0	97	51,3	<0,05
RCA	16	61,5	168	70,6	>0,05	15	75,0	136	71,9	>0,05
LAD proksimalna stenoz	10	38,5	127	53,4	>0,05	9	45,0	106	56,1	>0,05
LCX proksimalna stenoz	13	50,0	85	35,7	>0,05	11	55,0	68	36,0	>0,05
RCA proksimalna stenoz	10	38,5	102	42,8	>0,05	10	50,0	81	42,8	>0,05
Bolest glavnog stabla (LM)	4	15,4	24	10,8	>0,05	4	20,0	17	9,0	>0,05



kutanom koronarnom intervencijom (PCI) obavljani su u Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije i Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje u Beogradu. Manji broj koronarografija i perkutanih koronarnih intervencija obavljen je u kliničkim centrima Niš i Kragujevac.

Dijagnoza AF postavljena je na osnovu prisustva AF na elektrokardiogramu tokom kontrolnih pregleda ili kao dijagnoza AF nađena u medicinskoj dokumentaciji.

Koronarna bolest je definisana kao prisustvo suženja lumena unutrašnjeg prečnika $\geq 50\%$ u jednoj ili više koronarnih arterija i klasifikovana kao jednosudovna, dvosudovna, trosudovna bolest i bolest glavnog stabla leve koronarne arterije (LM). Kriterijumi uključivanja u studiju bili su prisustvo najmanje jednosudovne koronarne bolesti.

Klinički oblici AF definisani su i klasifikovani prema Preporukama Evropskog kardiološkog društva (ESC) iz 2016. godine¹³ kao novonastala, paroksizmalna, perzistentna, dugotrajna perzistentna i permanentna AF. Perzistentna, dugotrajna perzistentna i permanentna AF svrstane su u jednu grupu ispitanika.

U statističkoj analizi podataka korišćeni su deskriptivni i analitički metodi. Od deskriptivnih metoda korišćeni su, srednja vrednost (SV) i standardna devijacija (SD). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su, Studentov t test i χ^2 test. Dobijeni rezultati prikazani su tabelarno i grafički.

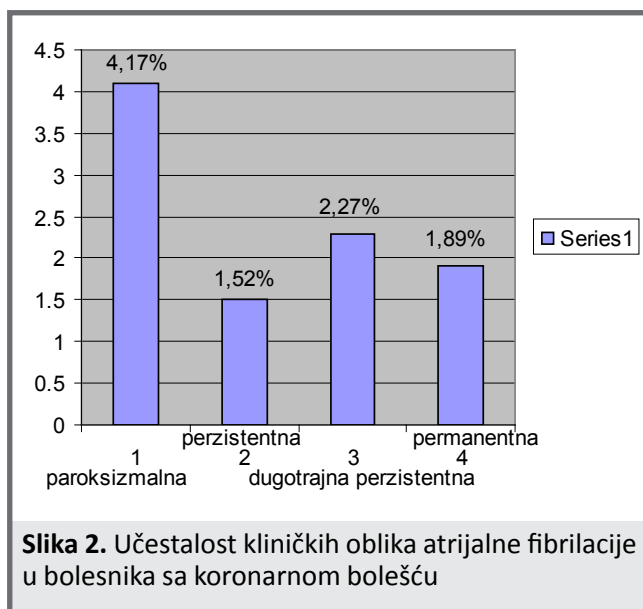
Rezultati

Učestalost AF i neke kliničke karakteristike bolesnika sa koronarnom bolešću (infarkt miokarda i angina pectoris) i infarktom prikazani su na tabelama 1 i 2 i grafikovima 1 i 2.

Učestalost muškaraca sa AF u bolesnika sa koronarnom bolešću bio je 10,3% a žena 8,3% ($p > 0,05$).

Učestalost muškaraca sa AF u bolesnika sa infarktom je 9,5%, a žena 9,7% ($p > 0,05$).

Učestalost AF u bolesnika sa anginom pectoris je 10,9% i nešto je veća od učestalosti AF bolesnika sa infarktom 9,6% ali to nije značajno ($p > 0,05$).



Učestalost jednosudovne, dvosudovne i trosudovne bolesti i učestalost značajnih stenoza pojedinačnih koronarnih arterija i bolesti LM, bolesnika sa koronarnom bolešću i infarktom, sa i bez AF, prikazani su na tabeli 3.

Nije postojala značajna razlika u učestalosti lezija jednosudovne ($p > 0,05$), dvosudovne ($p > 0,05$), trosudovne bolesti ($p > 0,05$) i bolesti LM ($p > 0,05$) između bolesnika sa koronarnom bolešću i infarktom, sa i bez AF.

Bolesnici sa perzistentnom i permanentnom AF i koronarnom bolešću imaju značajno veću učestalost stenoza leve cirkumfleksne arterije (LCX) ($p < 0,05$) i desne koronarne arterije (RCA) ($p < 0,01$) u odnosu na bolesnike bez AF. Nije bilo značajne razlike u učestalosti stenoza proksimalnih segmenata prednje descendente arterije (LAD) ($p > 0,05$), LCX ($p > 0,05$) i RCA ($p > 0,05$) između bolesnika sa infarktom, sa i bez perzistentne i permanentne AF.

Nije bilo značajne razlike u lokalizaciji infarkta miokarda (prednjeg i donjeg) i infarkta desne pretkomore, učestalosti infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI) i reinfarkta između bolesnika sa i bez AF. Dijametar leve pretkomore je bio značajno veći u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom ($4,49 \pm 0,47\text{cm}$ vs $4,22 \pm 0,43\text{cm}$; $p < 0,05$).

Ejekciona frakcija (EF) bolesnika sa infarktom i perzistentnom i permanentnom AF je $36,6 \pm 6,8\%$ i značajno je manja od EF bolesnika sa infarktom bez AF ($50,5 \pm 9,4\%$) ($p < 0,01$).

Ishemijsku kardiomiopatiju imala su 80% bolesnika sa perzistentnom i permanentnom AF.

Diskusija

Uprkos visoke prevalencije koronarne bolesti, u osoba sa atrijalnom fibrilacijom, prevalencija atrijalne fibrilacije, među bolesnicima sa dokazanom koronarnom bolešću je niska, do 5,0%²¹. Naši rezultati pokazuju veću ukupnu učestalost AF u koronarnih bolesnika (9,85%) u odnosu na druge studije (5,3-6,1%)^{6,22} i manju od procenjenih 34% učestalosti AF, koja bi se, prema nekim studijama, očekivano razvila u koronarnih bolesnika, tokom praćenja^{8,21}.

Slično našim nalazima su rezultati studije kojom su obuhvaćene osobe poslate na selektivnu koronarogra-

fiju koji pokazuju učestalost AF koja se kretala od niske 2,3% do znatne 24,6% s tim da je većina ispitanika imala neznatnu bolest koronarnih arterija^{10,23}.

Zielonka i saradnici²⁴ kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, nalaze da je AF prisutna kod 19%, što je dva puta veća učestalost od naših nalaza ali u starijoj populaciji.

Neka istraživanja, međutim, neočekivano zapažaju veću učestalost AF kod osoba bez koronarne bolesti (13,2%), u odnosu na one sa koronarnom (6,1%)⁶. Ovo je u saglasnosti sa nalazima koji pokazuju da oko 60% bolesnika sa AF nema ili ima neopstruktivnu koronarnu bolest^{25,26}.

Moguće je da bolesnici sa AF imaju ishemiju miokarda ali ne samo zbog koronarne stenozе već i zbog naglašenog simpatičkog tonusa koji uzrokuje pojačanu vazokonstrikciju^{10,27}. Osim toga, dokazano je da postoje i uticaji srčane ishemije indukovane bolestima malih koronarnih arterija nezavisno od koronarnih stenozа velikih sudova²⁰.

Naše istraživanje je pokazalo manju učestalost paroksizmalne AF u odnosu na ukupnu učestalost perzistentne i permanentne AF, što je suprotno nalazima većine drugih studija^{1,9}, a što objašnjavamo njenim kraćim trajanjem koje onemogućava pravovremeno javljanje bolesnika i dijagnostikovanje u ambulantnim uslovima.

Jedan od mogućih razloga niže učestalosti AF naših bolesnika je u visokom procentu njih koji su tretirani trombolitičkom terapijom, jer je pokazano da rana reperfuziona terapija, tromboliticima, ima povoljan efekat na prevenciju AF posle infarkta miokarda^{4,11,28}.

Naša studija je pokazala da ne postoji značajna razlika u učestalosti jednosudovne i dvosudovne koronarne bolesti između bolesnika, sa i bez AF. Jedino su bolesnici sa perzistentnom i permanentnom AF imali značajno veću učestalost trosudovne bolesti, u odnosu na one bez AF, što pokazuje da je dugotrajna AF, povezana sa težom koronarnom bolešću²⁰. Teža koronarna bolest uslovljava značajno nižu ejekcionu frakciju leve komore srca i veću učestalost srčane insuficijencije i potvrđuje indirektnu patofiziološku ulogu koronarne bolesti i miokardne ishemije u razvoju AF. I druge studije su pokazale da je srčana insuficijencija predisponirajući faktor razvoja AF u bolesnika sa infarktom miokarda^{1,15,17,20,23}. Posle infarkta, disfunkcija leve komore, hronična neurohumoralna stimulacija i srčana insuficijencija mogu biti pokretač strukturnog remodelovanja pretkomora sa nastankom AF^{1,15,17}.

Zbog toga što su leva i desna pretkomora vaskularizovane pretkomorskim granama leve cirkumfleksne arterije (LCX) i desne koronarne arterije (RCA), posebna pažnja, našeg istraživanja, usmerena je na lezije LCX i RCA i stenozе njihovih proksimalnih segmenata. Često se pretpostavlja da atrijska ishemija igra važnu patofiziološku ulogu u razvoju AF i da zbog toga značajna proksimalna stenozа RCA i LCX treba da poveća verovatnoću nastanka AF kod ovih osoba^{9,29}.

Naši rezultati su pokazali da bolesnici sa perzistentnom i permanentnom AF imaju značajno veću učestalost stenozа LCX i RCA, u odnosu na one bez AF. Konstanta naših nalaza bilo je postojanje značajno češće stenozе LCX u svim posmatranim grupama sa AF, u odnosu na one bez AF, nasuprot drugih koji nalaze češće lezije RCA^{20,28}.

Međutim, nije bilo značajnih razlika u učestalosti proksimalnih stenozа LCX, RCA i LAD između bolesnika, sa infarktom sa perzistentnom i permanentnom AF i bez AF, što isključuje značajnu i neposrednu atrijsku ishemiju i njen uticaj na razvoj AF.

Visoka učestalost značajnih stenozа LCX i RCA i njihovih proksimalnih segmenata u odnosu na značajno manju prevalencu AF ukazuje da ne postoji direktna zavisnost ovih pojava i da su za nastanak AF potrebni složeniji mehanizmi, a da je koronarna bolest samo jedan od predisponirajućih faktora za njen nastanak.

I druge studije ne nalaze značajne razlike u učestalosti proksimalnih lezija LCX i RCA, pre ili posle odvajanja pretkomorskih grana, i značajnih stenozа koronarnih arterija, između bolesnika, sa i bez AF^{20,23}.

Ovo je u saglasnosti sa ranijim istraživanjima koja su pokazala da je samo 43% bolesnika sa koronarnom bolešću i AF imalo leziju RCA i/ili LCX, a kod samo 65% ovih bolesnika koronarna stenozа je bila lokalizovana pre odvajanja atrijskih grana⁹.

Takođe, nije nađena povezanost između lokalizacija akutnih okluzija proksimalne RCA ili LCX između bolesnika sa infarktom, sa i bez AF^{20,28}. Jeong i saradnici³⁰ su, međutim, pokazali da akutna okluzija proksimalnog segmenta RCA može uzrokovati razvoj AF sa uspostavljanjem sinusnog ritma posle mehaničke revaskularizacije RCA²⁹.

Studije su pokazale da ne postoji veza između anatomske karakteristike koronarne bolesti i AF i da anatomska distribucija stenozа koronarnih arterija ne predisponira nastajanje AF, već je povezana sa težom koronarnom bolešću i razvojem ishemijske bolesti srca sa promenom funkcije leve komore²⁰.

Pretpostavlja se da sekundarne posledice ishemijske bolesti srca kao što su redukovane performanse leve komore ili mitralna regurgitacija mogu dovesti do AF kod bolesnika sa koronarnom bolešću, a ne atrijska ishemija²⁰.

To je pokazano i u drugim studijama u kojima bolesnici sa AF i koronarnom bolešću imaju češće hroničnu srčanu insuficijenciju, bolest mitralnih zalistaka uzrokovanih uglavnom ishemijskom bolešću srca ili dilatacijom mitralnog prstena zbog ishemijske srčane insuficijencije^{1,10,20,31}.

Ovo je potvrđeno istraživanjima na umrlim bolesnicima sa AF i pretpostavljenom atrijskom ishemijom koja nisu pokazala postojanje značajnih lezija glavnih koronarnih ili atrijskih arterija i ukazala da je u bolesnika, sa koronarnom bolešću, insuficijencija leve komore srca glavni faktor razvoja AF što je u saglasnosti sa našim rezultatima²⁰.

Da je učinak koronarne bolesti na razvoj AF indirektan, ukazuje relativno niska prevalenca infarkta miokarda u ovih bolesnika, a da ishemija ima etiopatogenetski učinak na razvoj AF pokazuje značajna incidenca AF u akutnom infarktu.

Zapažena značajna diskrepancija između učestalosti infarkta miokarda u bolesnika sa AF i učestalosti AF u bolesnika sa infarktom može se objasniti povećanom inflamacijom, hiperkoagulabilnošću i endotelnom disfunkcijom u AF kao dodatnih i značajnih faktora rizika za nastanak infarkta miokarda⁸.

Naši rezultati nisu pokazali značaj i uticaj lokalizacije infarkta na razvoj AF. Neke studije nalaze veću učestalost

AF u bolesnika sa dijafragmalnim infarktom i infarktom desne pretkomore što naše istraživanje nije potvrdilo²⁸.

Istraživanje je pokazalo značajno veći dijametar leve pretkomore u bolesnika sa AF, što je zapaženo i u većini drugih studija^{8,16,28}. Neki nalaze normalne dimenzije leve pretkomore u bolesnika sa AF što ukazuje da jedan broj AF može nastati bez srčanih oboljenja i zbog promena praćenih starenjem³².

Naši bolesnici sa infarktom i perzistentnom i permanentnom AF bili su značajno češće podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji miokarda u odnosu na one sa infarktom, bez AF. Visoko učešće trosudovne bolesti i CABG kod naših bolesnika predstavljaju značajne faktore rizika za nastanak AF.

I u drugim studijama je trosudovna bolest označena kao nezavisni faktor predviđanja pojave AF posle CABG, dok je u nekim, prethodna stenoza RCA identifikovana kao nezavisni faktor predviđanja pojave AF posle CABG²⁰.

Ovo je suprotno nalazima koji pokazuju značajno veću učestalost AF posle CABG u bolesnika sa jednosudovnom i dvosudovnom bolešću i koja prisustvo RCA okluzije sa proksimalom stenozom LAD ne identifikuje kao faktor rizika za razvoj AF³².

Veći broj studija nalazi da je učestalost AF veća kod muškaraca. Naši rezultati nisu pokazali značajne razlike u učestalosti AF između polova. AF je 1,24 puta češća kod muškaraca nego kod žena u ukupnoj populaciji koronarnih bolesnika ali je učestalost žena sa AF u infarktu nešto veća. Ovi rezultati su upravo u skladu sa suprotstavljenim nalazima drugih studija koje pokazuju da AF prevladava kod muškaraca²³ ali i nekih koji nalaze da žene češće imaju AF^{1,10,33}.

I pored visoke učestalosti faktora rizika, u bolesnika sa AF, naši rezultati nisu pokazali značajne razlike između bolesnika sa koronarnom bolešću, sa i bez AF, u faktorima rizika, kao ni sinergično dejstvo koronarne bolesti, hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije i gojaznosti kao predisponirajućih faktora za razvoj AF koji bi se ispoljili u većoj učestalosti AF, a što ukazuje na složene i multifaktorijske, etiopatogenetske mehanizme nastanka AF, kao i unapređenje načina lečenja koronarne bolesti. Ovo je u saglasnosti sa mišljenjima da koronarna bolest i AF mogu postojati zajedno ali ne zbog samih bolesti već zbog zajedničkih faktora rizika^{34,35}.

Mnogobrojna istraživanja prevalencije i geneze AF su pokazala nekonzistentnost i nekoherentnost u nalazima, što može biti posledica razlika u populacionim grupama podvrgnutih ispitivanju, bolničkim ili ambulantnim bolesnicima, načinu lečenja, dužini praćenja. Naše istraživanje AF, u ambulantnim uslovima, pokazuje najpribližnije stvarno stanje njene učestalosti u koronarnoj bolesti i kliničke i angiografske karakteristike bolesnika sa AF u svakodnevnoj, kliničkoj praksi.

Zaključak

Učestalost AF u bolesnika sa koronarnom bolešću je 9,85%, paroksizmalne AF 4,17%, perzistentne i permanentne AF 5,68%.

Učestalost AF u bolesnika sa infarktom miokarda je 9,57%, paroksizmalne AF 3,35%, perzistentne i permanentne AF 6,22%.

Bolesnici sa perzistentnom i permanentnom AF imaju značajno češće stenoze cirkumfleksne arterije i desne koronarne arterije, trosudovnu bolest, srčanu insuficijenciju i nižu ejekcionu frakciju leve komore u odnosu na bolesnike bez AF.

Anatomska distribucija stenoza koronarnih arterija i lokalizacija infarkta miokarda nemaju neposredan uticaj na nastanak AF.

Trosudovna koronarna bolest, niska ejekciona frakcija leve komore i sekundarna ishemijska bolest srca, praćene srčanom insuficijencijom, su glavni faktori koji doprinose razvoju AF u stabilnoj koronarnoj bolesti.

Literatura

1. Batra G. Atrial Fibrillation in the setting of Coronary Artery Disease. Risk and outcomes with different treatment options. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1332. 86 pp. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. ISBN 978-91-554-9917-4, 2017.
2. Potpara T, Grujić M, Petrović M, Vujisić-Tešić B, Polovina M, Ostojić M. Epidemiologija i klinički značaj atrijalne fibrilacije. *Balneoclimatologia* 2009; 33:109-117.
3. Martin RIR, Bates MGD. Management of atrial fibrillation and concomitant coronary artery disease. *Continuing Cardiology Education* 2017; 3:47-55.
4. Foussas S. Acute coronary syndromes and atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2016;57:141-142.
5. Violi F, Soliman E, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e003347.
6. Murakami N, Tanno M, Kokubo N, et al. Distinct risk factors of atrial fibrillation in patients with and without coronary artery disease: a cross-sectional analysis of the BOREAS-CAG Registry data. *Open Heart* 2017; 4:e000573.
7. Mulder BA. Optimizing therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure (Groningen). University of Groningen 2015, 171.
8. Chong E, Chang YH, Chen YY, et al. When Atrial Fibrillation Co-Exists with Coronary Artery Disease in Patients with Prior Coronary Intervention-Does Ablation Benefit? *Heart Lung Circulation* 2016; 25:538-550.
9. Kravlev S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggreffe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE* 2011; 6:e24964.
10. Elabbassi W, Chowdhury MA, Brano Liska, Hatala R. Clinical Profile and Angiographic Findings among Patients with Atrial Fibrillation Presenting for Selective Coronary Angiography. *Angiol* 2013; 1:116.
11. Gorenk B, Blomström Lundquist C, Brugada Terradellas J, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA and EAPCI task force. *EuroIntervention* 2015;10:1109-1125.
12. Omer S, Cornwell L, Bakshi A, Rachlin E, Preventza O, Rosengart T. Incidence, Predictors and Impact of Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting in Military Veterans. *Texas Heart Inst J* 2016; 43:397-403.
13. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37:2893-2962.
14. Alghamry A, Hanna J, Pelacanos A, Kyranis S, Khelgy V, O'Rourke P. Predictors of significant coronary artery disease in atrial fibrillation: Are cardiac troponins a useful measure. *Int J Cardiol* 2016; 223:744-749.
15. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Outcomes. *Circ Res* 2017; 120:1501-1517.
16. Zlatar M, Matić D, Zlatar B, Marjanović M, Jelić D. Hipertenzija kao faktor rizika za nastanak atrijalne fibrilacije. *Srce i krvni sudovi* 2015; 34:2-3.

17. Bradić Ž, Ivanović B, Marković D, Tutuš V, Stojanović M, Šoškić Lj. Patofiziološki osnovi atrijalne fibrilacije od značaja za lečenje i prevenciju komplikacija. *SJAIT* 2013; 35:289-294.
18. Lovrić Benčić M. Fibrilacija atrija-najčešća postojana aritmija. *Medicus* 2016; 25:167-176.
19. Ogunsua AA, Shaikh YA, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic and Treatment Parallels. *Metodist Debaque Cardiovasc J* 2015; 11:228-234.
20. Motloch L, Reda S, Larbig R, et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J Cardiol* 2017; 58:204-212.
21. Michniewicz E, Miodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease-Double trouble. *Adv Med Sci* 2017;63:30-35.
22. Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularization with-eluting stents. *Eurointervention* 2013; 8:1061-1071.
23. Loksyn S, Mewis C, Kuhlikamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2000; 72:133-136.
24. Zielonka A, Tkaczyszyn M, Mende M, et al. Atrial fibrillation in outpatients with stable coronary artery disease: results from the multicenter RECENT study. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125:162-171.
25. Nucifora G, Schuijef J, Tops L, et al. Prevalence of Coronary Artery Disease by Multislice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients with Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2:100-106.
26. Theodorakis G. Coronary artery disease and atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2017; 58:213-214.
27. Kohli P, Waters D. Looking the Coronary Disease in Patients With Atrial Fibrillation. *Canadian J Cardiol* 2014;30:861-863.
28. Alasady M, Abhayaratna W, Leong D, et al: Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2011; 8:955-960.
29. Alvarez-Garcia J, Vives-Borras M, Gomis P, et al. Electrophysiological Effects of Selective Atrial Coronary Artery Occlusion in Humans. *Circulation* 2016; 133:2235-2242.
30. Jeong A, Kim SS, Kim S, Kcing GD, Lee WS, Cho KS. Sinus conversion of Atrial Fibrillation by Restoration of Atrial Perfusion in Patients with Chronic Total Occlusion. *Int J Arrhythmia* 2016; 17:158-162.
31. Potpara T, Grujić M, Vujisić-Tešić B, Petrović M, Polovina M, Ostojić M. Srčana insuficijencija je nezavisni prediktor permanentne atrijalne fibrilacije u prvih godinu dana od uspešne konverzije u sinusni ritam. *Balneoclimatologia* 2009; 33:35-45.
32. Beikmohammadi S, Sanati RH, Peighambari M, et al. Coronary Artery Anatomy and the Occurrence of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass surgery. *Res Cardiovasc Med* 2017; 6:e40682 doi: 10.512/cardiovascmed.40682.
33. Gorenek B, Kudaiberdieva G. Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction: Clinical and Prognostic Features. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8:281-289.
34. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AI. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res* 2018; 128:322-326.
35. Proietti R, Russo V, Wu MA, Maggioni AP, Marfella R. Diabetes mellitus and atrial fibrillation:evidence of a pathophysiological, clinical and epidemiological beyond the thromboembolic risk. *G Ital Cardiol (Rome)* 2017; 18:199-2017.

Abstract

The incidence of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease

Dušan Miljković

Health Center Varvarin

Introduction: Atrial fibrillation(AF) is the most common and widespread long-term cardiac arrhythmia in adults.The aim was to examine the frequency of AF in ambulatory patients with coronarography confirmed coronary disease.

Methods: The trial included 264 patients (57.5±9.4 years) with coronary artery disease, 204(77,3%) men and 60(22.7%) women. All clinical examinations were performed, continuous ECG control, laboratory, echocardiographic diagnostics and coronarography.

Results: The incidence of AF in patients with coronary artery disease is 9.85%, paroxysmal AF 4.17%, persistent and permanent AF 5.68%. There was no significant difference in the incidence of single-vessel disease ($p>0.05$), two-vessel disease ($p>0.05$), three-vessel disease ($p>0.05$) and LM disease ($p>0.05$) among patients with coronary artery disease and without AF. Patients with persistent AF and coronary disease have significantly higher incidence of LCX ($p<0.05$) and RCA ($p<0.01$) than those without AF. There was no significant difference in the incidence of proximal segments of LCX ($p>0.05$) and RCA ($p>0.05$) between patients with and without AF with coronary artery disease.

Conclusion: Three-vessel coronary disease, low ejection fraction left ventricle and secondary ischemic heart disease followed by cardiac insufficiency are major factors contributing to the development of AF in stable coronary disease.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery disease

Clinical response to cardiac resynchronisation therapy

Željko Delić¹, Slavica Ćirković²

¹General hospital Vrbas, ²General hospital Požarevac

Abstract

Introduction: Cardiac resynchronisation therapy (CRT) improves symptoms of systolic heart failure (HF), functional ability and quality of life, reduces mortality and increases life expectancy.

Objective: The aim of this study was to present results in the treatment of systolic HF using CRT, at least 12 months after the implantation.

Methods: The analysis was retrospective and presents the effects of CRT therapy in 105 patients, mean age 63 ± 8.7 , with QRS width 159.1 ± 23.1 msec in NYHA HF II, III and ambulatory class IV, with optimal medical therapy. Among the patients, 36 of them had HF as a result of ischemic cardiomyopathy (ICM) - previous myocardial infarction had 25 patients (23.8%), and 69 of them had heart failure of non-ischemic origin.

Results: A year after CRT stimulation, there was a statistically significant reduction of the QRS width, reduction in NYHA HF class, extension of the distance by 6MHW, improvement of LVEF, and number of hospitalizations after procedure. In this study, 60% of patients were responders to CRT, 15% belong to the group of super responders, and 25% in this analysis were non-responders to CRT.

Conclusion: In our population, CRT treatment reduced mortality, clinical condition improved, as well as the quality of life in patients with symptomatic systolic HF.

Key words heart failure, cardiac resynchronization therapy

The first and fundamental task of the cardiologist is to get acquainted with the diagnosis and treatment of heart failure.

Sir Thomas Lewis, 1913.

Introduction

Cardiac transplantation is the „gold standard” for treating patients with terminal cardiac insufficiency, with significant improvement in survival, tolerance of physical effort and quality of life. The disadvantages of method are small donors numbers, side effects of immunosuppressive therapy (infection), arterial hypertension, renal insufficiency, malignancies and coronary arterial vasculopathy.¹ The disadvantages of transplantation, especially the small number of donors, led to the advancement of the device for mechanical circulatory support, as well as the resynchronization pacemakers, which are now considered as reliable alternative in the treatment of these patients in terms of „Bridging” the period to the heart transplantation. In addition, today it is increasingly used as treatment modality for systolic heart failure (HF) with wide QRS complexes.

Resynchronization therapy of heart failure (CRT), as established as a form of non-pharmacological approach

for the treatment of resistant to medications HF with proven asynchrony, with improvement in symptoms, reduced mortality, longer duration, and better quality of life.² The CRT challenge is still a high rate of patients with an inadequate response to the CRT, as well as the choice of optimum position and number of implanted electrodes on the left ventricle.

The aim of the analysis was to present the results for the treatment of systolic HF, using a CRT, by evaluating clinical response a clinical response to this therapy at least 12 months after implantation.

Methods

By random selection from the computer database of the Pacemaker Center, Clinical center Serbia in Belgrade, 105 patients were included: 77 men and 28 women. The average age of the patient was 63 ± 8.7 years. The youngest respondent had 32 and the oldest 81 years, all of them had systolic left ventricular dysfunction with an average left ventricular ejection fraction (EFLV) before the intervention $26.0 \pm 5.9\%$, with the left bundle branch block (LBBB) in 103, and the right bundle branch block (RBBB) in 2 subjects, a QRS complex with an average width of 159.1 ± 23.1 msec, belonged to the New York Heart Association (NYHA) HF functional class II, III and ambulatory HF class IV with one subject, who were on

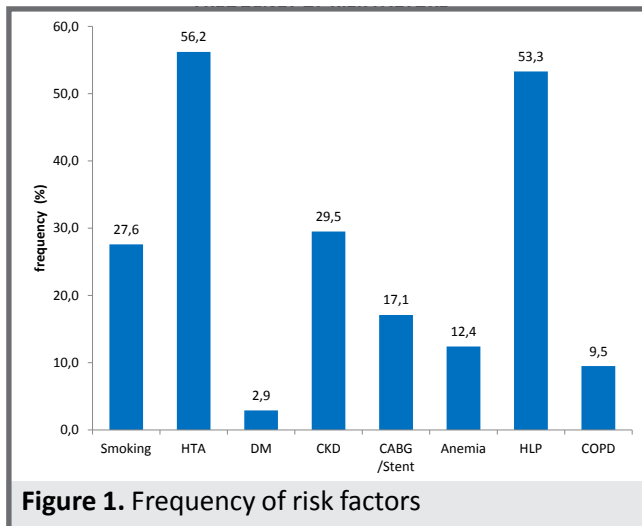


Figure 1. Frequency of risk factors

optimal medication therapy before implantation of CRT. 36 of them had HF as a result of ischemic cardiomyopathy- previous myocardial infarction had 25 patients (23.8%), and 69 of them had cardiac weakness of non-ischemic genesis. Of all respondents involved in the study, smokers were 29 (27.6%), HTA had 59 (56.2%) DM had 3 (2.9%) subjects. CKD had 31 (29.5%) subjects, CABG / or STENT had 18 (17.1%) subjects. Anemia has been reporting among 13 (12.4%) subjects. HLP had 56 (53.3%) subjects, COPD were noticed among 10 (9.5%) respondents.

As parameters of positive clinical response to CRT, following parameters were included:

- Reduction of the functional NYHA class of HF by 1 or more
- Increase the distance traveled to 6MHWt by more than 20%
- Reducing the use of diuretics
- Reduction of hospitalization and death in the observed period)
- Improvement of LVEF > 5%

In all patients, a 12-channel ECG, a routine laboratory treatment, and a 6MHWt /length walk along a flat corridor for a six-minute time period/, as well as an ECHO cardiographic examination, were performed prior to CRT implantation. Retrospective analysis was achieved by insight in to disease history, control chart and ECHO database, and data obtained in telephone contact with respondents resulted in the following results:

Results

In this analysis, a statistically significant improvement in the clinical and echo- cardiographic parameters after the implementation of CRT was observed.

One year after a CRT stimulation:

- The duration of the QRS complex is reduced.

QRS width was reduced by 15.5 msec (159.1 VS 143.6 $\pm$ 20.6 msec)- statistically significant difference ($t = 7.461$; $p < 0.001$). The most significant reduction in the duration of the QRS complex was 45 msec. In one respondent whose duration of QRS complex before stimulation was 110 msec, a positive response to pacemaker stimulation was not obtained. The result in accordance

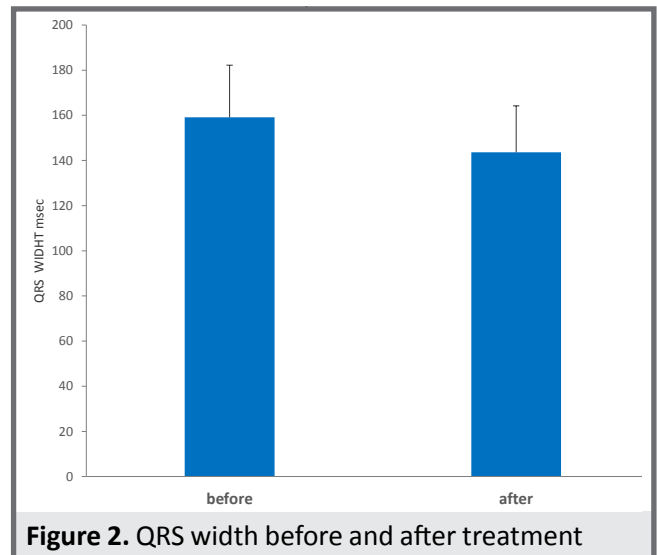


Figure 2. QRS width before and after treatment

with the ESC recommendation that benefits from CRT stimulation is not expected in RBBB.

- Improved in NYHA HF class

The highest number of respondents after the intervention was in functional NYHA class II 51 (48.6%), and prior to intervention in NYHA III class 62 (59%), with a statistically significant difference in the NYHA class before and after intervention ($Z = -7.587$; $p < 0.001$). After a year of stimulation, 30.5% of the subjects were in the functional NYHA class I, and non in the functional NYHA class IV.

Table 1. NYHA class before and after treatment

NYHA CLASS	NYHA		NYHA	
	Before		After	
	n	%	n	%
I	0	0,0	32	30,5
II	42	40,0	51	48,6
III	62	59,0	22	21,0
IV	1	1,0	0	0,0

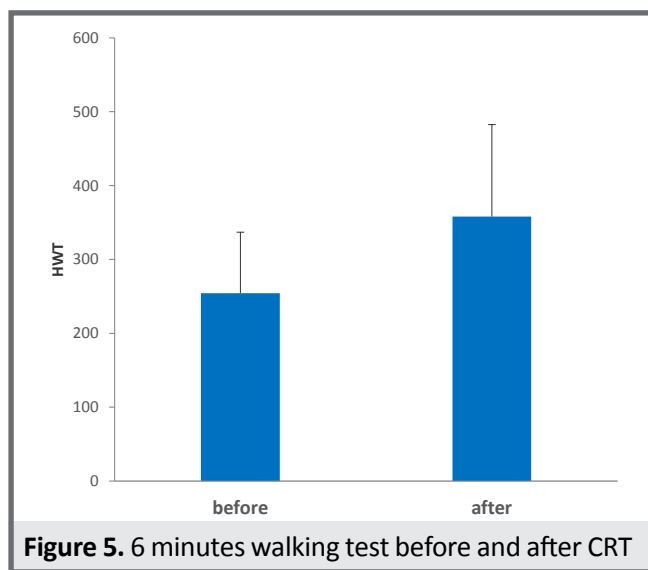
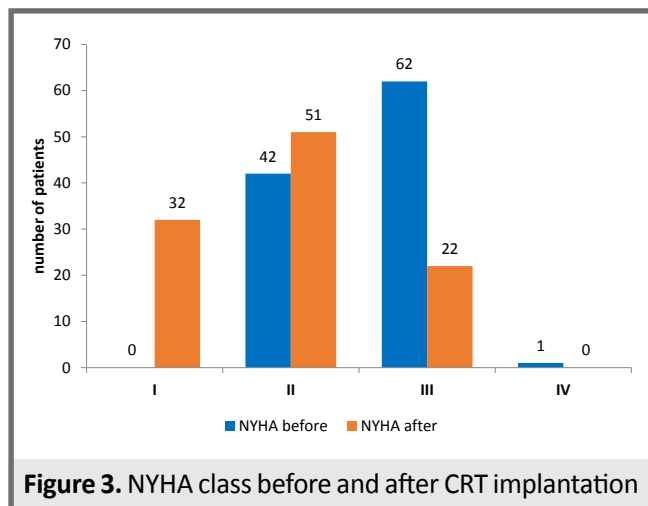
- Increased distance passed in 6MHWt.

The distance traveled over a 6-minute walk in a corridor on a flat surface was 358.1 + 124.5 m after the intervention, which is a statistically significant difference from 154.3 + 82.6 m preimplantation distance ($t = 11.320$; $p < 0.001$).

- Global systolic functions of the left ventricle have been improved.

EFLV increased on average by 10.9% and after intervention it was 36.9 $\pm$ 10.9%, which was statistically significant improvement compared to baseline EFLV, which was 26.0 $\pm$ 5.9% ($t = 10.477$; $p < 0.001$).

Among the 105 patients covered by the analysis, 60% were responders, 15% were super responders and 25% were non-responders to CRT.



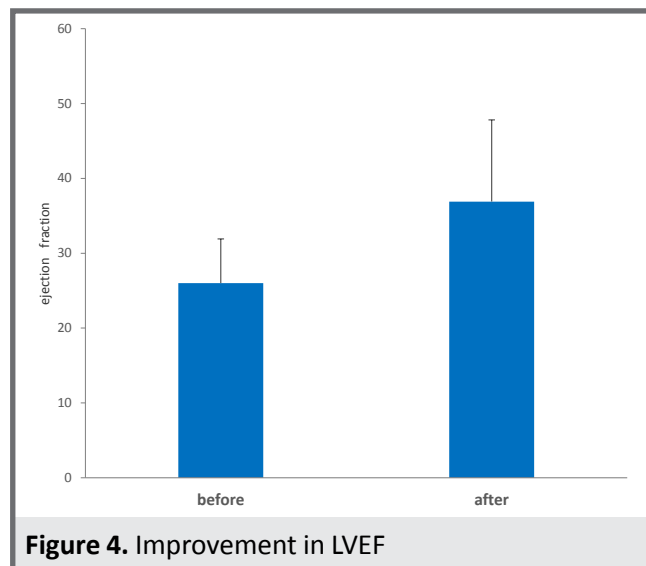
- **A statistically significant difference in the number of hospitalizations** before and after intervention. Prior to interventions, the respondents most often had 1 hospitalization (35.2%), while after the intervention, they were most often without hospitalization (62.9%). There is a statistically significant difference in the number of hospitalizations before and after intervention ($Z = -6.847$; $p < 0.001$).

- **Reduction in the frequency of diuretic administration** after implantation of CRT were recording in 62.4%.

- **The death** in the observed period was observed in 4 patients, or 5% of the examined group.

Discussion

By analyzing baseline data for 105 patients included in this study, all of them had symptomatic systolic HF despite optimal medication therapy involving Beta blockers, ACE inhibitors or ARB, MRA. A large number of subjects daily used diuretics, more times during the year prior to the implementation of the CRT was hospitalized. The majority of the patients were in the functional NYHA class II and III, and one respondent in the functional NYHA class IV. The implementation of CRT in patients with moderate HF in the NYHA I-II class, which was carried out in several of our respondents, confirms the results of several ran-



domized studies that the CRT should not be delayed, but started earlier, until there was a pronounced change in the LV geometry. If the expected survival time for patients is over a year, if they are in the sinus rhythm with a QRS complex of > 150 ms width in LBBB, and EFLV $< 35\%$, regardless of the symptoms, CRT treatment is indicated also in these patients.

Although all of our respondents had an ECHO proven chamber asynchrony, the percentage of non-responders confirms the results of the first PROSPECT study, that echocardiography is unable to identify a reliable and safe predictive marker for the response to the CRT. However, echocardiography is now inevitable in assessing the mechanical asynchrony and optimization of A-V and V-V times.

The duration of the QRS complex remains the most practical and most valid parameter for patient selection, since its predictive value stems from a strong correlation with mechanical asynchronization, which is again emphasized in the ESC recommendations. All of our respondents (except one) had QRS duration > 120 msec, LBBB morphology, except for two patients who had RBBB. Both respondents with RBBB were CRT responders, which confirms the fact that patients with RBBB can benefit from the use of this method, although, according to the ESC guidelines, in patients with QRS morphology by type.

RBBB, it is generally not expected benefit from CRT. The decision on the use of CRT should be individualized on these patients based on other clinical and image criteria. A QRS width of 160 msec in one patient with a right branch block, and a positive response to the CRT, confirms the fact that the QRS morphology of RBBB, 150 ms wide, also covers LBBB. In our group, left ventricular stimulation was realized by endovenous positioning (except for two surgical seizures) of epicardial electrodes via the lateral and posterolateral CS veins on the basal or middle part of the lateral LV wall, which in all CRT studies were the optimal sites of canulation and stimulation. In all patients in our analysis, apical place of LV stimulation was avoided, which is in line with the results of the MADIT-CRT study on the harmfulness of LV

stimulation from the apex region, primarily due to a small interelectrode distance and poor resynchronization, which can result in deterioration of the LV symmetry, and even fatal outcome. It should be noted that the optimal hemodynamic response to the CRT depends not only on the site of stimulation of LV, but also on the optimization of A-V and V-V intervals³ Some of the latest studies indicate positive effects of CRT and in the non-ambulatory NYHA IV class, but more confirmation studies are needed.⁴ The positioning of the electrode for LV as well as the number of electrodes is still often a compromise between theoretical, optimal pacing, and technical possibilities, with the suggestion of many authors that the optimal position and number of electrodes for stimulating the LK can be different from patients to patients.⁵

Conclusion

Over the past more than two decades, CRT has evolved from concept to clinical application. Due to CRT clinical application, mortality has been reduced, clinical condition improved, as well as quality of life. A small positive change in the quality of life of these patients is further impetus for the improvement of this method.

Some of the latest studies indicate positive effects of CRT in NYHA IV heart failure functional class, but more studies are needed to confirm these results. Finally, CRT has shown significant symptomatic improvements as well as a strong positive effect on slowing progression of the disease.

Učitelju i mentoru Prof dr Goranu Milašinoviću, od koga sam naučio da kraj puta ne postoji, već da je završetak prethodnog samo početak novog. Beskrajni plavi krug. U njemu zvezda.

References

1. Sefereovic PM, et al. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije 2012.
2. Aurichio A, et al. Cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2008;51:1463-1465.
3. Milašinović G. Dodatna elektroda za stimulaciju LK kod bolesnika sa implantiranim resinhronizacionim pejsmejkerima i defibrilatorima Rad uže specijalizacije, 2010:7-12.
4. Yamashita S, et al. The effectiveness of cardiac resynchronization therapy for patients with New York Heart Association class IV non-ambulatory heart failure. J Arrhythmia 2015;314:221-225.
5. Alonso C. In the field of cardiac resynchronization therapy is left ventricular pacing via the coronary sinus a mature technique. Europace 2009;11: 544-545.

Sažetak

Rezultati lečenja srčane slabosti resinhronizacionom pejsmejker terapijom

Ž.Delić¹, S.Ćirković²

¹Opšta bolnica Vrbas, ²Opšta bolnica Požarevac

Uvod: Resinhronizaciona terapija sistolne srčane slabosti, (CRT), poboljšava simptome sistolne srčane slabosti, funkcionalnu sposobnost i kvalitet života, smanjuje smrtnost i produžava očekivani životni vek.

Cilj: Cilj ove studije bilo je praćenje rezultata lečenja sistolne srčane slabosti, pomoću CRT-a, najmanje 12 meseci posle implantacije.

Metode: Analiza je bila retrospektivna i prikazuje efekte terapije CRT om kod 105 pacijenata (77 muškaraca), srednje starosti $63 \pm 8,7$, godina, širine QRS kompleksa $159,1 \pm 23,1$ msec, NYHA klase II, III i ambulatorne klase IV, sa optimalnom medikamentoznom terapijom. 36 ispitanika je imalo srčanu slabost kao posledicu ishemijske kardiomiopatije / prethodni infarkt je imalo 25 pacijenata (23,8%), a 69 ispitanika sistolnu srčanu slabost neishemijske geneze. Retrospektivnom analizom ostvarenom uvidom u istorije bolesti, kartone kontrolnih pregleda i EHO bazu Pejsmejker centra KCS u Beogradu, te podatke dobijene u telefonskom kontaktu sa ispitanicima, poređeni su rezultati efikasnosti ove terapije. Kao parametre pozitivnog kliničkog odgovora na CRT uzeli smo:

- Smanjenje NYHA klase srčane slabosti za 1 klasu ili više
- Povećanje pređene distance u 6/minutnom testu hodanja po ravnom za više od 20%
- Smanjenje doze diuretika u terapiji
- Smanjenje broja hospitalizacija
- Porast EFLK za više od 5 %

Rezultati: 12 meseci posle implantacije CRT-a, postojalo je statistički značajno smanjene širine QRS kompleksa, NYHA funkcionalne klase, kao i produženje pređene distance u šestominutnom testu hoda po ravnom 6MHW, poboljšanje ejekcione frakcije leve komore (LVEF%). Postignuta je statistički značajna razlika u broju hospitalizacija pre i posle intervencije, značajno smanjena potreba za uzimanjem diuretika. 60% pacijenata je odgovorilo na CRT, 15% pripada grupi super-respondera, a 25 % su bili neresponderi na CRT.

Zaključak: Zahvaljujući primeni CRT-a, poboljšao je klinički status, smanjena je smrtnost, poboljšao kvalitet života bolesnika sa simptomatskom sistolnom srčanom slabošću.

Ključne reči: srčana slabost, resinhronizaciona pejsmejker terapija



2016 ESC/EAS Preporuke za lečenje dislipidemija

Izvršna grupa za dijagnostiku i lečenje dislipidemija Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Evropskog društva za aterosklerozu (EAS)

Izrađeno sa specijalnim doprinosom Evropskog udruženja za kardiovaskularnu prevenciju i rehabilitaciju (EACPR)
Authors/Task Force Members: Alberico L. Catapano (Chairperson) (Italy), Ian Graham* (Chairperson) (Ireland), Guy De Backer (Belgium), Olov Wiklund (Sweden), M. John Chapman (France), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (The Netherlands), Catriona S. Jennings (UK), Ulf Landmesser (Germany), Terje R. Pedersen (Norway), Željko Reiner (Croatia), Gabriele Riccardi (Italy), Marja-Riita Taskinen (Finland), Lale Tokgozoglu (Turkey), W. M. Monique Verschuren (The Netherlands), Charalambos Vlachopoulos (Greece), David A. Wood (UK), Jose Luis Zamorano (Spain)*

Additional Contributor: Marie-Therese Cooney (Ireland)

Document Reviewers: Lina Badimon (CPG Review Coordinator) (Spain), Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (France), Stefan Agewall (Norway), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Jan Borén (Sweden), Eric Bruckert (France), Alberto Cordero (Spain), Alberto Corsini (Italy), Pantaleo Giannuzzi (Italy), Francois Gueyffier (France), Goran Krstajić (Croatia), Maddalena Lettino (Italy), Christos Lionis (Greece), Gregory Y. H. Lip (UK), Pedro Marques-Vidal (Switzerland), Davor Milicic (Croatia), Juan Pedro-Botet (Spain), Massimo F. Piepoli (Italy), Angelos G. Rigopoulos (Germany), Frank Ruschitzka (Switzerland), José Tunón (Spain), Arnold von Eckardstein (Switzerland), Michal Vrablik (Czech Republic), Thomas W. Weiss (Austria), Bryan Williams (UK), Stephan Windecker (Switzerland), and Reuven Zimlichman (Israel)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) and National Cardiac Society Reviewers can be found in the Appendix. ESC entities having participated in the development of this document:

Associations: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA)

Councils: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension

Working Groups: Atherosclerosis & Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Coronary Pathophysiology & Microcirculation, E-cardiology, Myocardial and Pericardial Diseases, Peripheral Circulation, Thrombosis.

The content of these European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC (journals.permissions@oup.com).

Disclaimer. The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge and the evidence available at the time of their publication. The ESC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy and/or ambiguity between the ESC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the ESC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies; however, the ESC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the ESC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines.

Online publish-ahead-of-print 28 August 2016

Keywords dyslipidaemias † cholesterol † triglycerides † low-density lipoproteins † high-density lipoproteins † apolipoprotein B † lipoprotein remnants † total cardiovascular risk † treatment, lifestyle † treatment, drugs † treatment, adherence

Corresponding authors: Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS (MI) Italy. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, E-mail: alberico.catapano@unimi.it; Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, Ireland. Tel: +353 1 6459715, Fax: +353 1 6459714, E-mail: ian@grahams.net

Sadržaj

Spisak skraćenica

Preambula

1. Šta je prevencija kardiovaskularnih bolesti?

- 1.1 Definicija i obrazloženje
- 1.2 Izrada smernica zajedničke radne grupe
- 1.3 Odnos cene i efikasnosti prevencije

2. Ukupan kardiovaskularni rizik

- 2.1 Ukupna procena kardiovaskularnog rizika
 - 2.1.1 Obrazloženje za procenu ukupnog rizika kardiovaskularnih bolesti
 - 2.1.2 Kako koristiti grafikone za procenu rizika
- 2.2 Nivoi rizika
 - 2.2.1 Strategije intervencije zasnovane na riziku

3. Evaluacija parametara laboratorijskih lipida i apolipoproteina

- 3.1 Našte ili ne?
- 3.2 Među-individualne varijacije
- 3.3 Analiza lipida i lipoproteina
 - 3.3.1 Ukupni holesterol
 - 3.3.2 Lipoprotein niske gustine
 - 3.3.3 Lipoprotein nevisoke gustine
 - 3.3.4 Lipoprotein visoke gustine
 - 3.3.5 Trigliceridi
 - 3.3.6 Apolipoproteini
 - 3.3.7 Lipoprotein (a)
 - 3.3.8 Veličina lipoproteinske čestice
 - 3.3.9 Genotipizacija

4. Ciljevi tretmana

5. Modifikacije načina života za poboljšanje profila lipida u plazmi

- 5.1 Uticaj načina života na nivo ukupnog holesterola i lipoproteina niske gustine
- 5.2 Uticaj načina života na nivo triglicerida
- 5.3 Uticaj načina života na nivo lipoproteina visoke gustine
- 5.4 Preporuke za promenu načina života radi poboljšanja lipidnog profila u plazmi
 - 5.4.1 Telesna težina i fizička aktivnost
 - 5.4.2 Dijetalna mast
 - 5.4.3 Dijetalni ugljeni hidrati i vlakna
 - 5.4.4 Alkohol
 - 5.4.5 Pušenje
- 5.5 Dijetetski suplementi i funkcionalna hrana za lečenje dislipidemija
 - 5.5.1 Fitosteroli
 - 5.5.2 Monakolin i crveni pirinač
 - 5.5.3 Dijetalna vlakna
 - 5.5.4 Sojin protein
 - 5.5.5 Polikosanol i berberin
 - 5.5.6 n-3 nezasićene masne kiseline
- 5.6 Ostale osobine zdrave ishrane koja doprinosi prevenciji kardiovaskularnih bolesti

6. Lekovi za lečenje hiperholesterolemije

- 6.1 Statini
 - 6.1.1 Mehanizam dejstva
 - 6.1.2 Efikasnost prevencije kardiovaskularnih bolesti u kliničkim studijama
 - 6.1.3 Neželjeni efekti statina
 - 6.1.4 Interakcije
- 6.2 Sekvestrati žučne kiseline
 - 6.2.1 Mehanizam dejstva
 - 6.2.2 Efikasnost u kliničkim studijama
 - 6.2.3 Neželjeni efekti i interakcije
- 6.3 Inhibitori apsorpcije holesterola
 - 6.3.1 Mehanizam dejstva
 - 6.3.2 Efikasnost u kliničkim studijama
 - 6.3.4 Neželjeni efekti i interakcije
- 6.4 PCSK9 inhibitori
 - 6.4.1 Mehanizam dejstva
 - 6.4.2 Efikasnost u kliničkim studijama
 - 6.4.3 Neželjeni efekti i interakcije
- 6.5 Nikotinska kiselina
- 6.6 Kombinacije lekova
 - 6.6.2 Statini i inhibitori apsorpcije holesterola
 - 6.6.3 Statini i sekvestrati žučne kiseline
 - 6.6.4 Druge kombinacije

7. Lekovi za lečenje hipertrigliceridemije

- 7.1 Trigliceridi i rizik od kardiovaskularnih bolesti
- 7.2 Definicija hipertrigliceridemije
- 7.3 Strategije kontrole triglicerida u plazmi
- 7.4 Statini
- 7.5 Fibrati
 - 7.5.1 Mehanizam dejstva
 - 7.5.2 Efikasnost u kliničkim studijama
 - 7.5.3 Neželjeni efekti i interakcije
- 7.6 Nikotinska kiselina
 - 7.6.1 Mehanizam dejstva
 - 7.6.2 Efikasnost u kliničkim studijama
- 7.7 n-3 masne kiseline
 - 7.7.1 Mehanizam dejstva
 - 7.7.2 Efikasnost u kliničkim studijama
 - 7.7.3 Sigurnost i interakcije

8. Lekovi koji utiču na lipoprotein visoke gustine (Tabela 20)

- 8.1 Statini
- 8.2 Fibrati
- 8.3 Nikotinska kiselina
- 8.4 Inhibitori holesterol estar transfer proteina
- 8.5 Buduće perspektive

9. Upravljanje dislipidemijom u različitim kliničkim uslovima

- 9.1 Porodične dislipidemije
 - 9.1.1 Porodična kombinovana hiperlipidemija
 - 9.1.2 Porodična hiperholesterolemija
 - 9.1.2.1 Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija
 - 9.1.2.2 Homozigotna familijarna hiperholesterolemija
 - 9.1.2.3 Porodična hiperholesterolemija kod dece
 - 9.1.3 Porodična disbetalipoproteinemija

- 9.1.4 Genetski uzroci hipertrigliceridemije
 - 9.1.4.1 Preventivno delovanje na nastanak akutnog pankreatitisa u teškim hipertrigliceridemijama
 - 9.1.5 Ostali genetski poremećaji metabolizma lipoproteina (Tabela 23)
 - 9.2 Deca
 - 9.3 Žene
 - 9.3.1 Primarna prevencija
 - 9.3.2 Sekundarna prevencija
 - 9.3.3 Nestatinski lekovi za sniženje lipida
 - 9.3.4 Hormonska terapija
 - 9.4 Starije osobe
 - 9.4.1 Primarna prevencija
 - 9.4.2 Sekundarna prevencija
 - 9.4.3 Neželjeni efekti, interakcije i aderenza
 - 9.5 Dijabetes i metabolički sindrom
 - 9.5.1 Specifične karakteristike dislipidemije kod rezistencije na insulin i dijabetesa tipa 2 (Tabela 25)
 - 9.5.2 Dokazi za terapiju snižavanja lipida
 - 9.5.2.1 Lipoprotein niske gustine
 - 9.5.2.2 Trigliceridi i lipoprotein visoke gustine
 - 9.5.3 Strategije lečenja osoba sa dijabetesom tipa 2 i metabolički sindrom
 - 9.5.4 Dijabetes tip 1
 - 9.6 Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom i pacijenti planirani za perkutanu koronarnu intervenciju
 - 9.6.1 Specifični problemi vezani za lipide kod akutnog koronarnog sindroma
 - 9.6.2 Rešavanje lipidnog statusa kod pacijenata planiranih za perkutanu koronarnu intervenciju
 - 9.7 Srčana slabost i valvularne bolesti
 - 9.7.1 Prevencija naglo nastale srčane slabosti kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca
 - 9.7.2 Hronična srčana slabost
 - 9.7.3 Valvularna bolest
 - 9.8 Autoimune bolesti
 - 9.9 Hronična bolest bubrega
 - 9.9.1 Profil lipoproteina kod hronične bolesti bubrega
 - 9.9.2 Dokazi regulacije lipida kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću
 - 9.9.3 Bezbednost regulacije lipida kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega
 - 9.9.4 Preporuke za lečenje lipida kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega
 - 9.10 Transplantacija (Table 31)
 - 9.11 Periferna arterijska bolest
 - 9.11.1 Arterijska bolest donjih ekstremiteta
 - 9.11.2 Arterijska bolest karotida
 - 9.11.3 Vaskularna bolest mrežnjače
 - 9.11.4 Sekundarna prevencija kod pacijenata sa aneurizmom abdominalne aorte
 - 9.11.5 Renovaskularna ateroskleroza
 - 9.12 Moždani udar
 - 9.12.1 Primarna prevencija moždanog udara
 - 9.12.2 Sekundarna prevencija moždanog udara
 - 9.13 Pacijenti sa humanim imunodeficijentnim virusom
 - 9.14 Mentalni poremećaji
- 10. Monitoring lipida i enzima kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida (Tabela 36).**
- 11. Strategije za podsticanje usvajanja promena životnih navika i pridržavanja terapije za lipide**
- 11.1 Promena životnih navika-postizanje i održavanje
 - 11.2 Medikamentozna terapija-pridržavanje
- 12. Uraditi ili ne uraditi - poruke iz preporuka**
- 13. Dodatak**
- 14. Reference**

Spisak skraćenica

ART	antiretroviralni tretman	IM	infarkt miokarda
ASSIGN	CV risk estimation model from the Scottish Inter-collegiate Guidelines Network	IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin EfP-cacy International Trial
ASTRONOMER	Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin	JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
AURORA	A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention study	KV	kardiovaskularne
BMI	indeks telesne mase	KVB	kardiovaskularne bolesti
CABG	hirurška revaskularizacija	LAL	lysosomal acid lipase
CAC	koronarni arterijski kalcijum	LCAT	lecithin cholesterol acyltransferase
CAD	koronarna arterijska bolest	LDL-C	lipoprotein niske gustine holesterol
CARE	Cholesterol and Recurrent Events	LDLR	receptor za lipoprotein niske gustine
CETP	holesterol ester transfer protein	LEAD	lower extremities arterial disease
CHD	koronarna bolest srca	LIPID	Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
CIMT	carotid intima-media thickness	LPL	lipoprotein lipase
CK	kreatin kinaza	Lp	lipoprotein
CTT	studije o lečenju holesterola	MetS	metabolički sindrom
CYP	cytochrome P450	MTP	microsomal triglyceride transfer protein
4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse	MUFA	monozasićene masne kiseline
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
DGAT-2	diacylglycerol acyltransferase-2	NNRTI	akutni koronarni sindrom bez ST elevacije
DHA	docosahexaenoic acid	NNT	number needed to treat
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network	NPC1L1	Niemann-Pick C1 -like protein 1
EAS	Evropsko udruženje za ateroskleroza	NSTE-AKS	non-ST elevation acute coronary syndrome
EMA	Evropska agencija za lekove	NYHA	New York Heart Association
EPA	eicosapentaenoic acid	PAD	peripheral arterial disease
ER	produženo oslobođanje	PCI	perkutana koronarna intervencija
ESC	Evropsko udruženje kardiologa	PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
ESRD	end-stage renal disease	PPAR-α	peroxisome proliferator-activated receptor-α
EU	Evropska unija	PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster Study
FACE-BD	Fondamental Academic Centers of Expertise in Bipolar Disorders	PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
FATS	Familial Atherosclerosis Treatment Study	PUFA	poluzasićene masne kiseline
FCH	porodična kombinovana hiperholesterolemija	RAAS	renin - angiotensin - aldosterone system
FDA	US Food and Drug Administration	REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
FDC	fixed-dose combination	REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial
FH	porodična hiperholesterolemija	REVEAL	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification RR
FIELD	Feno Fibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes	RKS	randomizovane kontrolisane studije
FOCUS	Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention	RYS	red yeast rice
GFR GISSI	glomerular filtration rate Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico	4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
GP	lekar opšte prakse	SALTIRE	Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression
GWAS	genome-wide association studies	SAGE	Studies Assessing Goals in the Elderly
HAART	highly active antiretroviral treatment	SCORE	Systemic Coronary Risk Estimation
HATS	HDL-Atherosclerosis Treatment Study	SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
HBI	hronična bubrežna insuficijencija	SFA	zasićena masna kiselina
HbA1C	glikozilisani hemoglobin	SHARP	Study of Heart and Renal Protection
HeFH	heterozigotna porodična hiperholesterolemija	SI	srčana insuficijencija
HDL-C	lipoprotein visoke-gustine holesterol	SLE	systemic lupus erythematosus
HHS	Helsinki Heart Study	SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
HIV	virus humane imunodeficijencije	STEMI	infarkt sa ST elevacijom
HMG-CoA	hydroxymethylglutaryl-coenzyme A	STRENGTH	Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpiNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia
HPS	Heart Protection Study	SZO	Svetska Zdravstvena Organizacija
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2 0 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events	TIA	tranzitorni ishemijski atak
HoFH	homozigotna porodična hiperholesterolemija	T2DM	type 2 diabetes mellitus
HTG	hipertrigliceridemia	TG	trigliceridi
HR	hazard ratio	TNT	Treatment to new targets
hs-CRP	visoko senzitivni CRP	TRL	trigliceridi bogati lipoproteinima
ICD	Internacionalna klasifikacija bolesti	UC	ukupni holesterol
IDEAL	Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial	ULN	gornja granica normale
IDL	lipoproteini srednje gustine	UMPIRE	Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events
ILLUMINATE	Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events	VA-HIT	Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial
		VLDL	lipoprotein veoma niske gustine

Preporuke i usaglašena dokumenta eksperata sumiraju i ocenjuju sve trenutno raspoložive dokaze o određenom pitanju sa ciljem da pomognu lekarima u izboru najbolje strategije u individualnom lečenju pacijenta, uzimajući u obzir njen uticaj na ishod, kao i odnos „rizik/korist” pojedinih dijagnostičkih ili terapijskih procedura. Preporuke nisu zamene za udžbenike. O pravnim implikacijama medicinskih preporuka diskutovano je ranije.

Veliki broj uputstava i usaglašanih stručnih dokumenata izdato je u poslednjih nekoliko godina od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC i Evropskog udruženja za aterosklerozu (EAS)), kao i od strane drugih društava i organizacija. Zbog uticaja na kliničku praksu ustanovljeni su kriterijumi kvaliteta za razvoj preporuka kako bi sve odluke bile transparentne za korisnika. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC vodiča mogu se naći na sajtu ESC <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>). Smernice predstavljaju stav ESC-a na datu temu i redovno se ažuriraju.

Članovi ove radne grupe izabrani su od strane ESC-a, uključujući predstavnike Evropskog udruženja za prevenciju i rehabilitaciju kardiovaskularnih bolesti (EACPR). Izabrani eksperti iz odgovarajućih oblasti izvršili su sveobuhvatni pregled objavljenih publikacija u oblasti raspoloživih dijagnostičkih i terapijskih procedura, u skladu sa Politikom razvoja smernica Odbora za kliničke vodiče (CPG). Članovi radne grupe sprovedi su kritičku evaluaciju dijagnostičkih i terapijskih procedura, uključujući i procenu odnosa „rizik/korist” za određene strategije. Procene očekivanih zdravstvenih ishoda za veće populacije bile su uključene tamo gde su postojali podaci. Nivo dokaza i snaga preporuka, za konkretne terapijske opcije, mereni su i ocenjivani prema predefinisanim skalama, navedenim u Tabelama 1 i 2.

Eksperti u pisanju i odborima za reviziju izveštaja mogu imati realan ili potencijalni sukob interesa. Izveštaji o tome su prikupljeni i čuvaju se u sedištu ESC. Sve promene u vezi sa sukobom interesa koje se dese tokom pisanja moraju biti prijavljene ESC. Izveštaj Radne grupe je u celini finansijski podržan od strane ESC, izrađen je bez ikakvog učešća farmaceutskih kompanija i proizvođača medicinske ili hirurške opreme. ESC Odbor za CPG nadzire i koordinira pripremom novih vodiča i usaglašenjem stručnih dokumenata od strane radnih i ekspertskih grupa, ili komisija za usaglašavanje. Odbor je takođe odgovoran za proces usvajanja ovih vodiča i usaglašanih stručnih dokumenata ili saopštenja. Kada je dokument završen i odobren od strane svih stručnjaka koji su uključeni u Radne grupe, dostavlja se spoljnim ekspertima na pregled. Nakon adekvatne revizije odobravaju ga svi eksperti uključeni u Radnu grupu.

Zadatak pisanja preporuka i usaglašanih stručnih dokumenata obuhvata ne samo integraciju najnovijih istraživanja, već i stvaranje obrazovnih sredstava i programa za sprovođenje donetih preporuka. Da bi se primenile smernice, proizvedene su kondenzovane verzije džepnih vodiča, skraćeni slajdovi, brošure s osnovnim porukama, rezime i za lekare opšte prakse i elektronska verzija za digitalne aplikacije (pametne telefone itd.). Ove verzije su skraćene i prema tome, ako je potrebno, treba uvek konsultovati punu verziju teksta koja je slobodno dostupna na veb sajtu ESC-a. Nacionalna društva ESC-a se

podstiču da podržavaju, prevedu i primene sve ESC smernice. Programi implementacije su potrebni jer se pokazalo da primena kliničkih preporuka ima pozitivan ishod na tok i ishod bolesti.

Tabela 1. Klase Preporuka

Klase preporuka	Definicija	Predloženi izrazi za korišćenje
Klasa I	Dokazi i/ili uopštena saglasnost da je dotično lečenje ili procedura korisna, efikasna.	Preporučuje se/indikivano je
Klasa II	Konfrontirajući dokazi i/ili različita mišljenja o koristi/efikasnosti datog lečenja ili procedure.	
Klasa IIa	Težina dokaza /mišljenja je u korist efikasnosti.	Treba razmotriti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost je manje zasnovano na dokazima/mišljenjima.	Može se razmotriti
Klasa III	Dokazi ili generalne saglasnosti da dato lečenje ili procedura nije korisna/ efikasna i da u nekim slučajevima može biti štetna.	Nije preporučljivo.

Zdravstveni stručnjaci treba da u potpunosti primene preporuke ESC i Evropskog udruženja za aterosklerozu (EAS) prilikom pravljenja kliničke procene, kao i u određivanju i primeni individualnih preventivnih, dijagnostičkih ili terapijskih medicinskih strategija. Međutim, smernice ESC i EAS takođe, ne isključuju potrebu zdravstvenih radnika da propisuju terapiju u skladu sa individualnim zdravstvenim stanjem pacijenta, uvek poštujući zahteve pacijenata. Takođe je profesionalna odgovornost da se lečenje sprovodi u skladu sa pravilima i propisima vezanim za lekove i medicinska sredstva.

1. Šta je prevencija kardiovaskularnih bolesti?

1.1. Definicija i obrazloženje

Kardiovaskularne bolesti (KVB) svake godine su odgovorne za smrt 4 miliona ljudi u Evropi. Iako umire više žena [2,2 miliona (55%)] nego muškaraca [1,8 miliona (45%)], smrt pre 65 godine starosti češća je kod muškaraca (490 000 naspram 193 000).¹ Preventiva podrazumeva skup aktivnosti, na nivou populacije ili onih usmerenih na pojedinca, koje se sprovode radi iskorenjivanja, eliminacije ili minimiziranja KVB. KVB su i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u Evropi, uprkos napretku koji je ostvaren u njihovoj kontroli. Pored toga, rasprostranjenost nekih faktora rizika, naročito dijabetesa i gojaznosti, je u porastu. Značaj prevencije KVB-i ostaje neosporan i treba ga ostvarivati na različitim nivoima: (i) u opštoj populaciji promovisanjem zdravog načina života² i (ili) na individualnom nivou, kod ljudi sa postojećim KVB ili rizikom od KVB-i kroz poboljšanje načina života (npr. nezdruve dijeta, fizička neaktivnost, pušenje) i smanjenjem fak-

tora rizika kao što su povećani lipidi ili krvni pritisak. Prevencija je efikasna u smanjivanju KVB-a i potencijalno može sprečiti 80% bolesti u određenoj populaciji.^{3,4}

Tabela 2. Nivoi dokaza

Nivo dokaza A	Podaci izvedeni iz multiplih randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
Nivo dokaza B	Podaci izvedeni iz jedne randomizovane kliničke studije ili velikih nerandomizovanih studija
Nivo dokaza C	Saglasnost mišljenja stručnjaka i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

1.2 Izrada smernica zajedničke Radne grupe

Ove smernice predstavljaju konsenzus Evropske radne grupe ESC-a i EAS-a koji je zasnovan na dokazima.

Ovaj dokument je napravljen za zdravstvene radnike kako bi se olakšala komunikacija o rizicima od KVB i motivisalo usvajanje zdravog načina života i rano modifikovanje rizika od KVB. Pored toga, smernice omogućavaju zdravstvenim radnicima da promovišu savremene strategije intervencije i integrišu ove strategije u nacionalne ili regionalne inicijative u skladu sa preporukama Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO), koje se nalaze u Izveštaju globalnog statusa o hronicnim bolestima 2010.⁵

1.3. Troškovi i efikasnost prevencije

Ključne poruke:

Prevencija KVB, bilo promenom životnog stila ili uz pomoć lekova, je u najvećem broju scenarija isplativa na nivou populacije i u individualnim intervencijama kod osoba sa visokim rizikom.

Isplativost zavisi od nekoliko faktora, uključujući bazični rizik od KVB, cenu lekova i drugih intervencija, organizaciju zdravstvenog sistema i obim u kojem se primenjuju preventivne strategije.

U 2009. godini troškovi zdravstvene zaštite KVB u Evropi iznosili su 106 milijardi evra, što predstavlja 9% ukupnih izdataka za zdravstvenu zaštitu širom Evropske unije (EU).⁸ U SAD-u se očekuje utrostručenje direktnih godišnjih troškova za KVB između 2010 i 2030.⁹ KVB predstavlja značajno ekonomsko opterećenje za društvo. Postoji konsenzus da je u cilju smanjenja finansijskog opterećenja KVB-i neophodno kombinovanje strategija za poboljšanje zdravlja KVB na nivou populacije počevši od detinjstva, sa akcijama za poboljšanje zdravlja KVB kod pojedinaca sa povećanim rizikom od KVB-i ili sa utvrđenom KVB.

Većina studija koje procenjuju isplativost prevencije KVB-i zasnivaju se na publikovanim studijama.^{7,10,11} Rezultati o isplativosti zavise od parametara koji su specifični za zemlje u kojima su studije rađene, i zavise od demografskih i drugih osobina populacije (npr. starosne dobi, ukupnog rizika od KVB), i troškova intervencija. Prema tome, rezultati dobijeni u jednoj zemlji ne moraju važiti u drugoj. Osim toga, određene intervencije, kao što je uvođenje generičkih lekova, mogu značajno promeniti ekonomičnost intervencija.¹² Generalno, promene u načina života mogu biti ekonomičnije na nivou populacije nego farmakološko lečenje (Tabela 3)

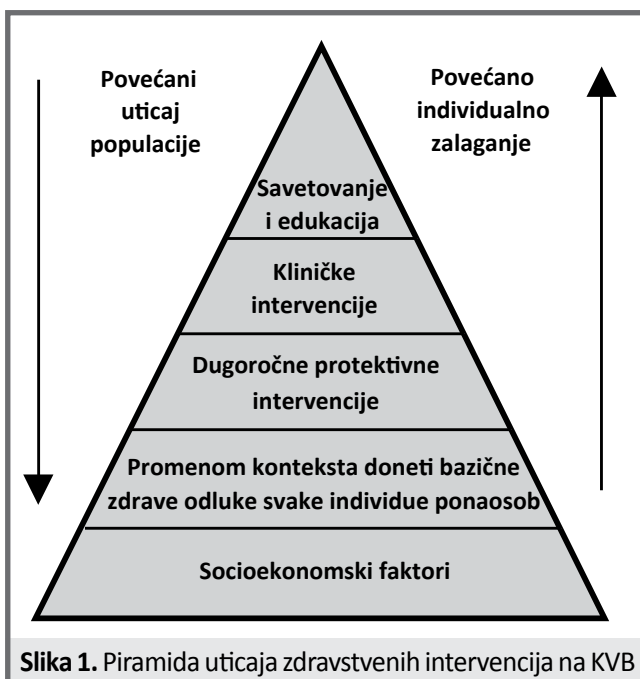
Tabela 3. Sugestije za implementaciju zdravijeg načina života

Preporuka	Klasa	Nivo	Referenca
Mere koje imaju za cilj implementaciju mera za poboljšanje načina života imaju veći isplativost od farmakoloških intervencija na nivou populacije	Ila	B	7

Više od polovine smanjenja smrtnosti KVB u poslednje tri decenije se može pripisati promenama u faktorima rizika KVB na nivou populacije, prvenstveno smanjenjem holesterola, kontrolom krvnog pritiska i smanjenjem pušenja.¹³⁻¹⁶ Ovaj povoljni trend je delimično ugrožen povećanjem drugih faktora rizika, kao što su gojaznost i dijabetes tipa 2.¹³⁻¹⁶ Starenje populacije takođe doprinosi povećanju apsolutnog broja KVB.¹⁷

Nekoliko intervencija na nivou populacije se pokazalo efikasnim u menjanju individualnih loših životnih navika. Povećanje svesti i znanja o tome kako faktori rizika životnog stila dovode do povećanja KVB u prethodnim decenijama nesumnjivo su doprineli padu pušenja i boljoj kontroli holesterola u Evropi. Osim toga, zakonodavstvo koje promoviše zdrav način života, kao što je smanjenje unosa soli i zabrana pušenja na javnim mestima se pokazalo efikasnim u sprečavanju KVB.¹⁸⁻²² Inicijativa da se celokupna populacija starija od 55 godina leči uzimanjem jedne pilule koja sadrži kombinaciju kardiovaskularnih lekova (polipil) takođe je ocenjena da može doprineti ekonomičnom sprečavanju čak 80% KVB događaja u Evropi.^{33, 34, 35}

Prema podacima SZO, promene politike i životne sredine mogu značajno smanjiti KVB u svim zemljama, dok su intervencije na pojedinačnom nivou znatno skuplje.³⁷ U izveštaju Nacionalnog instituta za zdravlje i zaštitu zdravlja (NICE) Ujedinjenog Kraljevstva, procenjeno je da bi nacionalni program za smanjenje KVB u populaciji za 1% mogao sprečiti 25000 KVB slučajeva i godišnje uštedeo 40 miliona evra.³⁸



Slika 1. Piramida uticaja zdravstvenih intervencija na KVB

Relativni troškovi i intervencije potrebne za poboljšanje zdravlja populacije se mogu prikazati piramidalnim dijagramom (Slika 1), gde intervencije koje mogu uticati na celu populaciju predstavljaju bazu, dok se intervencije fokusirane na pojedinca nalaze na vrhu.³⁶ Postoji saglasnost da se intervencije trebaju obavljati na svim nivoima piramide, sa naglaskom na drugi nivo. Intervencije na nižim nivoima piramide imaju cilj da smanje socio-ekonomsku razliku u KVB, koje se nisu smanjile i pored značajnih uspeha u lečenju KVB u poslednjih nekoliko decenija.^{9,10}

2. Ukupan kardiovaskularni rizik

2.1 Ukupna procena kardiovaskularnog rizika

KV rizik u kontekstu ovih preporuka predstavlja verovatnoću da će osoba dobiti aterosklerotski KV događaj u definisanom vremenskom periodu.

2.1.1 Obrazloženje za procenu ukupnog rizika od KVB

Sve važeće preporuke za prevenciju KVB u kliničkoj praksi savetuju merenje ukupnog rizika za koronarnu bolest ili ukupnog KV rizika, pošto kod većine osoba aterosklerotske KVB su proizvod brojnih faktora rizika. Mnogi sistemi za procenu rizika su dostupni, i detaljno su validirani, uključujući Framingham, SCORE (System Coronary Risk Estimation), ASSIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study),⁴⁵ Reynolds,^{46,47} CUORE,⁴⁸ kolaborativne jednačine⁴⁹ i Globorisk.⁵⁰ Većina smernica koristi jedan od ovih sistema procene rizika.^{50 52}

Jedna od prednosti sistema SCORE je to što se može prilagoditi upotrebi u različitim populacijama prilagođavanjem indikatora smrtnosti od KVB-a i prevalencije faktora rizika. Kalibrisane tabele postoje za Belgiju, Kipar, Češku Republiku, Nemačku, Grčku, Poljsku, Slovačku, Španiju, Švajcarsku, Bosnu i Hercegovinu, Hrvatsku, Estoniju, Francusku, Rumuniju, Rusku Federaciju i mogu se naći na <http://www.heartscore.org>. Drugi sistemi procene rizika se takođe mogu adaptirati za korišćenje u određenim populacijama, ali je proces lakši za procenu smrtnost nego za KVB. Evropska uputstva za prevenciju KVB-a u kliničkoj praksi (verzija 2012)⁶ preporučuju upotrebu SCORE sistema jer se zasniva na velikim, reprezentativnim evropskim studijama.

Tabele rizika kao što je SCORE imaju za cilj da se olakša procena rizika kod klinički nesimptomatskih osoba bez dokumentovane KVB-e. Kod pacijenta koji su već imali klinički događaj poput akutnog koronarnog sindroma (AKS) ili moždanog udara i imaju visok rizik za ponavljanje KV događaja, potrebno je uvek izvršiti procenu faktora rizika (Tabela 6). Jednostavni principi procene rizika, razvijeni u ovim vodičima, su predstavljeni na sledeći način:

(1) Osobe sa:

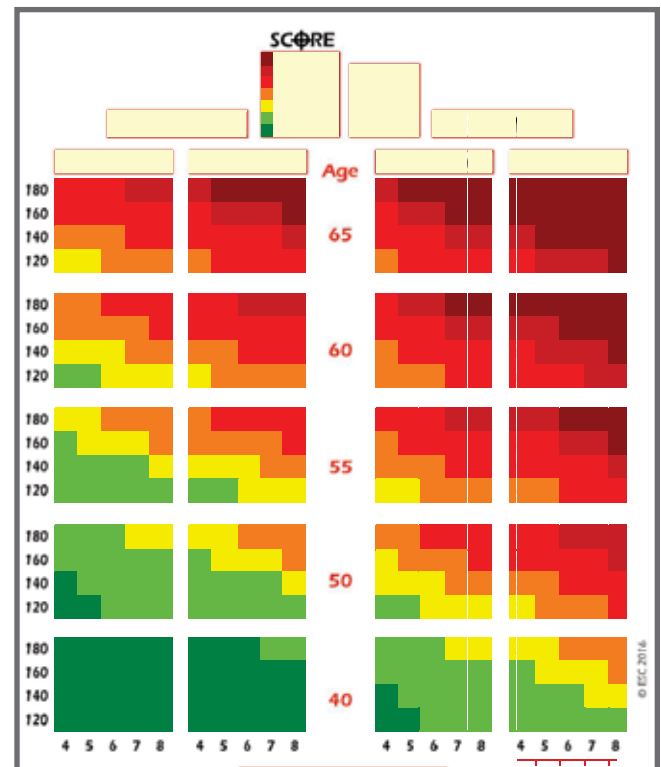
- dokumentovanom KVB,
- dijabetesom tip 1 ili tipa 2,
- veoma visokim nivoom individualnih faktora rizika i
- hroničnom bolešću bubrega

se automatski svrstavaju u grupu visokog rizika od KVB i zahtevaju aktivno kontrolisanje svih faktora rizika.

(2) Za ostale, preporučuje se korišćenje tabela procene rizika poput SCORE jer mnogi imaju nekoliko faktora rizika koji u kombinaciji mogu rezultirati neočekivano visokim nivoom ukupnog rizika.

Sistem SCORE služi za procenu desetogodišnjeg kumulativnog rizika od fatalnog aterosklerotskog događaja, bilo srčanog udara, moždanog udara ili druge okluzivne arterijske bolesti, uključujući iznenadnu srčanu smrt. Procena rizika predstavljena je tabelama za regije visokog i niskog rizika u Evropi (slike 2 i 3). Uključene su sve međunarodne oznake klasifikacije bolesti (ICD) koje se odnose na smrt od vaskularnog porekla izazvane aterosklerozom.

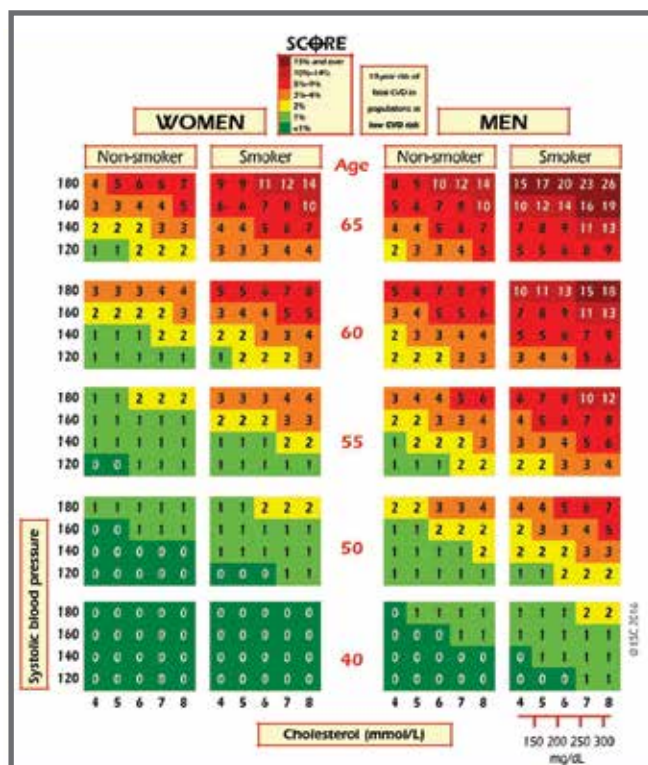
Razlozi za korišćenje sistema koji procenjuje samo rizik od smrti i ne uzima u obzir ne fatalne događaje su ti što ne fatalni događaji zavise uveliko od vrste dijagnostičkih testova i metoda koje variraju u zemljama Evrope. Osim toga, tabele ukupnih ne fatalnih događaja, za razliku od onih zasnovanih na mortalitetu, se ne mogu lako kalibrirati i samim tim prilagoditi različitim populacijama. Naravno, kliničari često traže da se rizik od ukupnih fatal-



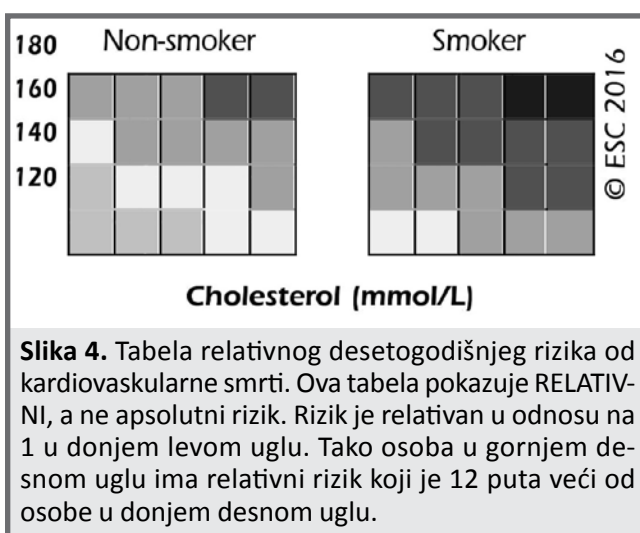
Slika 2. SCORE tabela desetogodišnjeg rizika za fatalno kardiovaskularno oboljenje u populaciji sa visokim kardiovaskularnim rizikom, zasnovano na sledećim faktorima rizika: starost, pol, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol. Za konverziju fatalnih u ukupna (fatalna + ne fatalna) kardiovaskularna oboljenja pomnožiti vrednost sa 3 za muškarce, odnosno sa 4 za žene, nešto je manji rizik kod starih osoba. Upozorenje: SCORE tabela se koristi kod osoba bez manifestnog kardiovaskularnog oboljenja, dijabetesa, hronične bubrežne insuficijencije i bez izrazito visokih pojedinačnih faktora rizika, pošto su ove osobe već pod visokim rizikom i zahtevaju intenzivne savete/korekciju.

nih i ne fatalnih događaja kvantifikuje. Podaci SCORE sugeriraju da je ukupan rizik od KVB oko tri puta veći nego rizik od smrtonosnog KVB za muškarce, tako da rizik od 5% SCORE-a odgovara 15% ukupnog KVB rizika (fatalni i ne fatalni događaji); multiplikator je 4 kod žena i manji kod starijih osoba. Kliničari takođe često traže i da se utvrdi prag za primenu određenih intervencija. Ovo je problematično jer je rizik kontinuum i nema praga na kome se, na primer, lek može automatski prepisati. To važi za sve kontinuirane faktore rizika kao što su plazma, holesterol ili sistolni krvni pritisak. Zbog toga smernice predložene u ovom dokumentu podržavaju ovaj koncept.

Poseban problem odnosi se na mlade ljude sa visokim nivoima faktora rizika. Nizak apsolutni rizik može sakriti veoma visok relativni rizik koji zahteva intenzivno savetovanje o promenama životnog stila. Da bi motivisali mlade ljude, preporučuje se korišćenje slike 4 u kojoj se vidi kako promene u životnom stilu mogu znatno smanjiti relativni rizik od KVB. Takođe, još jedan način je i korišćenje starosne dobi kod vizuelizacije rizika od KVB. Na primer, 40-godišnja osoba sa velikim brojem faktora rizika može imati isti relativni rizik kao i osoba ≥ 60 godina sa manjim bro-



Slika 3. SCORE tabela desetogodišnjeg rizika za fatalno kardiovaskularno oboljenje u populaciji sa niskim kardiovaskularnim rizikom, zasnovano na sledećim faktorima rizika: starost, pol, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol. Za konverziju fatalnih u ukupna (fatalna + ne fatalna) kardiovaskularna oboljenja pomnožiti vrednost sa 3 za muškarce, odnosno sa 4 za žene, nešto je manji rizik kod starijih osoba. Upozorenje: SCORE tabela se koristi kod osoba bez manifestnog kardiovaskularnog oboljenja, dijabetesa, hronične bubrežne insuficijencije i bez izrazito visokih pojedinačnih faktora rizika, pošto su ove osobe već pod visokim rizikom i zahtevaju intenzivne savete/korekciju faktora rizika.



jem faktora rizika. Određivanje starosti prema vrsti i broju faktora rizika je intuitivan i lako razumljiv način koji ilustruje verovatno smanjenje očekivanog trajanja života u slučaju ne usvajanja preventivnih mera. Doba rizika se može vizuelno proceniti posmatranjem SCORE grafikona (slika 5). Na ovom grafikonu je prikazano izračunavanje starosne grupe rizika u poređenju sa idealnim profilom faktora, tj. osobe koja je nepušač, ima ukupni holesterol od 4 mmol / (155 mg / dL) i sistolni krvni pritisak od 120 mmHg. Kardiovaskularna starost se takođe može automatski izračunati korišćenjem aplikacije HeartScore na <http://www.HeartScore.org>.

Pokazano je da je starost rizika nezavisna od tipa KV ishoda.^{51,52} Starosni rizik se može koristiti u bilo kojoj populaciji, bez obzira na osnovni rizik ili promene u mortalitetu određenog stanovništva. Korišćenje ovih tabela se preporučuje samo za olakšavanje komunikacije o riziku, posebno u razgovoru sa mlađim osobama sa niskim apsolutnim rizikom, i ne treba ih koristiti prilikom odlučivanja o intervenisanju farmakološkim sredstvima.

Drugi problem se tiče starih ljudi. U pojedinim starosnim kategorijama velika većina, naročito muškaraca, imaće rizik od KV smrti koji prelazi 5–10 %, samo zahvaljujući godinama starosti, čak i kada je nivo pojedinačnih faktora rizika relativno nizak. Ovo može dovesti do preterane upotrebe lekova kod starih osoba, te svaku takvu situaciju kliničari moraju pažljivo proceniti. Nedavna istraživanja ukazuju da SCORE previše procenjuje rizik kod starijih osoba.⁵⁴ Ovaj članak uključuje ilustrativne grafikone kod osoba starijih od 65 godina. Dok ove osobe imaju koristi od prestanka pušenja i kontrole hipertenzije i hiperlipidemije, neophodno je adekvatno kliničko tumačenje ukupnog stanja pacijenta kako bi se izbegli neželjeni efekti od prekomerne upotrebe lekova.

Grafikoni SCORE postoje za ukupni holesterol (TC) i HDL holesterol (HDL-C). HDL-C može značajno doprineti proceni rizika ako se unosi kao posebna varijabla, a ne kao odnos sa ukupnim holesterolom. Na primer, HDL holesterol modifikuje rizik na svim nivoima, što se može proceniti na osnovu SCORE tabela za holesterol.¹⁰ Dodatno, ovaj efekat se zapaža kod oba pola i u svim starosnim grupama, uključujući i starije žene. Ovo je naročito značajno kada je nivo rizika baš ispod granice od 5 % (granica koja zahteva intenzivnu modifikaciju faktora rizika); mnoge od

ovih osoba zahtevaju intervenciju ako je njihov HDL-C nizak. Tablice koje uključuju HDL-C su dostupne kao Dodatak 1 u ovim preporukama ili na ESC web stranici (www.escardio.org/guidelines). Dodatni uticaj HDL-holesterola na procenu rizika je ilustrovan na slikama 6 i 7.

U zaključku, HDL-C ima skroman, ali koristan uticaj pri likom procene rizika.⁵⁶ Ipak to nije univerzalno, jer se njegov uticaj ne može videti kod nekih niskorizičnih populacija, posebno sa relativno visokim srednjim nivoom HDL-C.⁵⁷

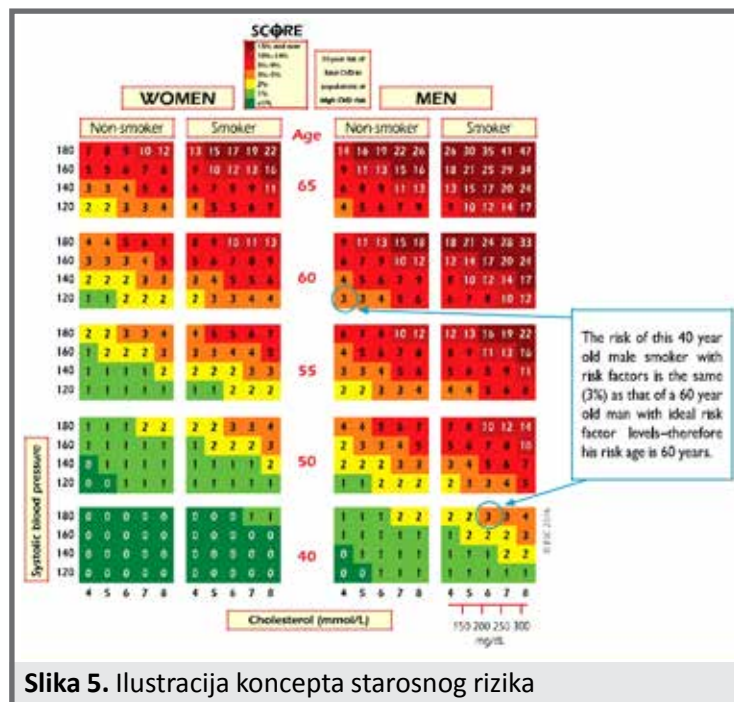
2.1.2 Kako koristiti grafikone procene rizika

Kada su u pitanju evropske zemlje, grafikone sa niskim rizikom treba koristiti u Austriji, Belgiji, Kipru, Češkoj, Danskoj, Finskoj, Francuskoj, Nemačkoj, Grčkoj,

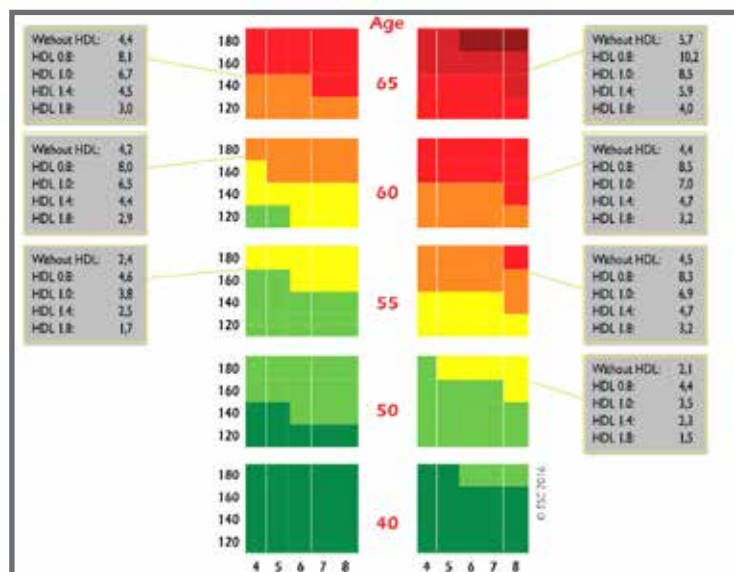
Islandu, Irskoj, Italiji, Luksemburgu, Malti, Holandiji, Norveškoj, Portugalu, San Marinu, Sloveniji, Španiji, Švedskoj, Švajcarskoj i Velikoj Britaniji.

Grafikon visokog rizika treba razmotriti u svim drugim zemljama koje se smatraju zemljama sa visokom stopom smrtnosti od KVB-i, tj. zemlje koje imaju bar dvostruko veću smrtnost od zemalja sa niskim rizikom (prema statistikama SZO-a iz 2012, $\geq 450 / 100.000$ za muškarce ili $\geq 350 / 100.000$ za žene). Ovde spadaju Albanija, Alžir, Jerermenija, Azerbejdžan, Belorusija, Bugarska, Egipat, Gruzija, Kazahstan, Kirgistan, Latvija, BJR Makedonija, Republika Moldavija, Ruska Federacija, Sirijska Arapska Republika, Tadžikistan, Turkmenistan, Ukrajina i Uzbekistan. Preostale visoko rizične zemlje su Bosna i Hercegovina, Hrvatska,

Estonija, Mađarska, Litvanija, Crna Gora, Maroko, Poljska, Rumunija, Srbija, Slovačka, Tunis i Turska.



Slika 5. Ilustracija koncepta starosnog rizika



Slika 6. Funkcija rizika bez HDL holesterola (HDL-C) za žene iz populacije sa visokim kardiovaskularnim rizikom, sa primerima promene rizika kada se različite vrednosti HDL-C uključe u analizu.

Box 3. Kako se koriste tablice za procenu rizika:

Kako bi se procenio 10-godišnji rizik od KV smrti neke osobe, potrebno je naći odgovarajući pol, starost i pušački status. Unutar tabele naći vrednost TC i krvnog pritiska najbliže vrednostima za datog bolesnika. Procenjeni rizik treba pomeriti naviše kada se osoba približava sledećoj starosnoj kategoriji

Rizik se inicijalno određuje shodno nivou TC i sistolnog pritiska pre uvođenja lekova, ukoliko je to poznato. Što je lečenje duže i efektnije, tim je smanjenje rizika veće. Generalno, ovo smanjenje rizika neće biti veće od trećine bazičnog rizika. Na primer, kod osobe na antihipertenzivnoj terapiji kod koje je nepoznat sistolni pritisak pre uvođenja terapije, ukoliko je ukupni SCORE rizik 6%, pretpostavka je da je oroginalni rizik bio 9%.

Osobe sa niskim rizikom je potrebno savetovati kako da održe nisko rizični status.

Tablice mogu dati neke naznake o efektima smanjenja rizika, ali treba imati u vidu vremensko kašnjenje do smanjenja rizika, tako da rezultati randomizovanih studija, u suštini, daju bolju procenu efekata terapije. Smatra se da kod osoba koje prekinu pušenje rizik od KVB se prepolovljava.

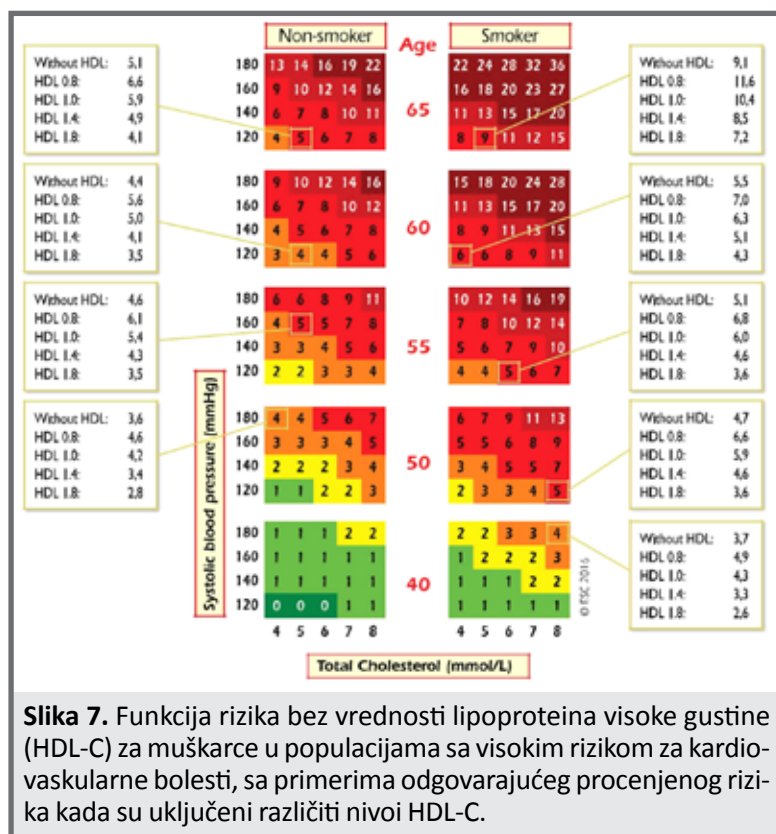
Box 4. Kvalifikatori

Tablice mogu pomoći u proceni i terapiji rizika, ali se moraju interpretirati u svetlu kliničkog znanja i iskustva i imajući u vidu pre-test verovatnoću za prisustvo KV bolesti.

Rizik će biti precenjen u zemljama sa opadajućim KV mortalitetom, a potcenjen u zemljama sa rastućim KV mortalitetom.

Procene rizika deluju niže kod žena nego kod muškaraca. Kod žena je ovaj rizik samo odložen; rizik kod žene od 60 godina je sličan muškarcu od 50 godina.

Relativni rizik može biti neočekivano visok kod mlađih osoba, i pored niskog absolutnog rizika. Slike 4 i 5 mogu biti od pomoći da se ovaj rizik pojasni.



Box 5. Faktori koji modifikuju SCORE rizike

Socijalna deprivacija - poreklo mnogih uzroka KVB-a.

Gojaznost i centralna gojaznost, mereno signifikantno indeksom telesne mase i obimom struka.

Psihosocijalna neaktivnost.

Psihosocijalni stres uključujući vitalnu iscrpljenost.

Porodična istorija rane KVB (muškarci < 55 godina; žene < 60 godina).

Autoimuni i drugi zapaljenski poremećaji.

Značajni psihijatrijski poremećaji.

Tretmani humane imunodeficientne virusne (HIV) infekcije.

Atrijalna fibrilacija.

Hipertrofija leve komore.

Hronična bolest bubrega.

Sindrom opstruktivne sleep apnee.

Imajte na umu da su neke države uradile izmene vrednosti na nacionalnom nivou, kako bi se bolje predstavila raspodela smrtnosti i faktora rizika kroz vreme. takvi grafikoni će verovatno bolje predstaviti trenutni nivo rizika.

Socijalna deprivacija i psihosocijalni stres doprinose porastu rizika.

Za osobe u kategoriji srednjeg rizika, drugi faktori, poput metaboličkih faktora (npr. povećan apolipoprotein B (ApoB), lipoprotein (a) (Lp (a)), trigliceridi (TGs) ili visokosenzitivni C-reaktivni protein (hs-CRP) ili prisustvo albuminurije), mogu poboljšati klasifikaciju rizika. Mnogi drugi biomarkeri su takođe povezani sa povećanim rizikom od KVB, mada mali broj njih se pokazao kao dovoljno

značajan za reklasifikaciju osoba sa srednjim rizikom od KVB. Ukupni KV rizik će biti veći nego što je naznačeno u SCORE tabelama u slučaju asimptomatskih osoba sa abnormalnim markerima subkliničkog aterosklerotskog vaskularnog oštećenja, poput koronarnog arterijskog kalcijuma (CAC), ABI indeksa, ubrzanog pulsno talasa ili nepovoljne karotidne ultrasonografije.^{58 60} Ove markere treba uzeti u obzir prilikom kategorizacije osoba sa srednjim SCORE rizikom. (klasa IIa, nivo dokaza B). Granične vrednosti CAC su preko 400 Agaston jedinica, ABI manji od 0.9 ili veći od 1.40, brzina aortnog pulsno talasa 10 m/s i prisustvo plakova na ultrazvuku karotidne arterije. Neki faktori kao što je visok HDL-C ili apoA1 i porodična istorija koja ukazuje na dugovečnost mogu smanjiti rizik.

Box 6. Ključne poruke

Kod očigledno zdravih osoba, rizik za nastanak KVB je najčešće rezultat interakcije višestrukih faktora rizika. Ovo je osnova za procenu i upravljanje ukupnim KV rizikom.

Kod skrininga faktora rizika morali bi obuhvatiti i lipidni status kod muškaraca >40 godina starosti i kod žena >50 godina starosti ili nakon menopauze.

Sistem za procenu rizika kao što je SCORE može doprijeti kod donošenja logičnih odluka u lečenju da bi se izbeglo sub- ili predoziranje.

Određene individue prezentovane sa visokim ili veoma visokim rizikom za razvoj KVB ne zahtevaju procenu rizika već hitno zbrinjavanje svih faktora rizika.

Ovo važi za pacijente sa dokazanom KVB, dijabetesom ili HBI.

Svi sistemi za procenu rizika su prilično kruti i zahtevaju dodatnu pažnju prilikom izrade završnih rezultata.

Dodatni faktori koji utiču na procenu rizika svrstani su u elektronskom sistemu za procenu kao što je Heart Score (www.heartscore.org).

Pristup ukupnoj proceni rizika dozvoljava fleksibilnost, ukoliko se ne može dostići najbolji rezultat sa jednim faktorom rizika, rizik se svakako može sniziti sa jačim delovanjem na ostale faktore rizika.

2.2 Nivo rizika

Granične vrednosti koje su korišćene da bi se definisao visok rizik su delimično arbitrarne i zasnovane su na nivoima faktora rizika, na kojima je ustanovljena korist u kliničkim studijama. U kliničkoj praksi treba razmatrati prak-

tična pitanja u skladu sa lokalnom zdravstvenom politikom i postojećim sistemom zdravstvenog osiguranja.

Ne treba identifikovati i lečiti samo one sa visokim rizikom, oni sa umerenim rizikom takođe treba da dobiju profesionalni savet o promeni načina života, a u pojedini

nim slučajevima biće neophodna i medikamentna terapija, kako bi se kod njih regulisao nivo lipida u plazmi.

Kod tih osoba treba:

- sprečiti dalji porast ukupnog KV rizika;
- povećati svest o opasnostima od KV rizika;

Tabela 4. Kategorije rizika

Vrlo visok rizik	Osobe sa jednim od sledećeg: • Potvrđena kardiovaskularna bolest (KVB), klinički ili određenim testovima i metodama. Potvrđena kardiovaskularna bolest uključujući prethodni infarkt miokarda (MI), akutni koronarni sindrom (ACS), koronarnu revaskularizaciju (perkutanu koronarnu intervenciju (PCI), hiruršku revaskularizaciju miokarda (CABG)) i druge procedure revaskularizacija arterija, šlog i tranzitorni isemijski atak (TIA) i perifernu arterijsku bolest (PAD). Dijagnostičkim procedurama dokumentovana CVD, što se pokazalo kao jaka predispozicija za klinički događaj, kao što je značajan plak na koronarnoj angiografiji ili ultrazvuku karotida. • Invazivnim ili ne invazivnim testovima (kao što je koronarna angiografija, nuklearne tehnike, stres ehokardiografija, karotidni plakovi na ultrazvuku) dokumentovana KVB, prethodni infarkt miokarda (IM), akutni koronarni sindrom, koronarna revaskularizacija (perkutanu koronarnu intervenciju ili hiruršku revaskularizaciju miokarda) i ostale arterijske procedure za revaskularizaciju, ishemijski moždani udar, PAB. • Osobe sa dijabetesom tipa 2, osobe sa dijabetesom tipa 1 i oštećenjem ciljnih organa (kao što je mikroalbuminurija) • Osobe sa dijabetes melitusom i oštećenjem ciljnih organa, kao što je proteinurija ili sa značajnim faktorima rizika, kao što je pušenje, hipertenzija ili dislipidemija $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). • Izračunat 10-godišnji SCORE rizik $\geq 10 \%$.
Visok rizik	Osobe sa jednim od sledećeg: • Značajno povišen nivo pojedinačnih faktora, posebno holesterol $>8 \text{ mmol/L}$ ($>310 \text{ mg/dL}$, na primer kod porodične hiperholesterolemije) ili krvni pritisak od $>180/110 \text{ mmHg}$. • Osobe sa umerenim hroničnim oboljenjem bubrega (glomerularna filtracija $30\text{--}59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). • Izračunat SCORE $\geq 5 \%$ i $<10 \%$ za 10-godišnji rizik od fatalne KVB.
Srednji rizik	SCORE $\geq 1\%$ i $<5\%$ za 10-godišnji rizik od fatalne KVB.
Nizak rizik	SCORE $<1\%$ za 10-godišnji rizik od fatalne KVB.

Tabela 5. Strategije za intervencije zasnovane na ukupnom kardiovaskularnom riziku i nivou LDL-C

Ukupan KV rizik (SCORE) %	LDL-C nivou				
	$<70 \text{ mg/dL}$ $<1.8 \text{ mmol/L}$	$70 \text{ do } <100 \text{ mg/dL}$ $1.8 \text{ do } <2.6 \text{ mmol/L}$	$100 \text{ do } <155 \text{ mg/dL}$ $2.6 \text{ do } <4.0 \text{ mmol/L}$	$155 \text{ do } <190 \text{ mg/dL}$ $4.0 \text{ do } <4.9 \text{ mmol/L}$	preko i 190 mg/dL preko i 4.9 mmol/L
<1	Bez intervencije lekovima	Bez intervencije lekovima	Bez intervencije lekovima	Bez intervencije lekovima	Izmena životnog stila, uzeti u razmatranje uvođenje lekova u slučaju neefikasnosti ove strategije
Klasa /Nivo	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
od 1 do <5	Bez intervencije lekovima	Bez intervencije lekovima	Izmena životnog stila, uzeti u razmatranje uvođenje lekova u slučaju neefikasnosti ove strategije	Izmena životnog stila, uzeti u razmatranje uvođenje lekova u slučaju neefikasnosti ove strategije	Izmena životnog stila, uzeti u razmatranje uvođenje lekova u slučaju neefikasnosti ove strategije
Klasa /Nivo	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
od 5 do <10 , ili visok rizik	Bez intervencije lekovima	Izmena životnog stila, uzeti u razmatranje uvođenje lekova u slučaju neefikasnosti ove strategije	Izmena životnog stila uz istovremeno uvođenje lekova	Izmena životnog stila uz istovremeno uvođenje lekova	Izmena životnog stila uz istovremeno uvođenje lekova
Klasa /Nivo	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
Više od 10, ili veoma visok rizik	Izmena životnog stila, uzeti u razmatranje uvođenje lekova u slučaju neefikasnosti ove strategije ^a	Izmena životnog stila uz istovremeno uvođenje lekova	Izmena životnog stila uz istovremeno uvođenje lekova	Izmena životnog stila uz istovremeno uvođenje lekova	Izmena životnog stila uz istovremeno uvođenje lekova
Klasa /Nivo	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

^a Kod pacijenta sa infarktomiokarda, terapija statinima treba da bude uzeta u obzir nezavisno od nivoa ukupnog holesterola nedostaje donja crta na tabeli i objašnjenje tabele: KV=kardiovaskularni, LDL-C= low-density lipoprotein cholesterol, SCORE=Systematic Coronary Risk Estimation, a - Klasa preporuka, b - Nivo dokaza, c - Kod pacijenata sa infarktomiokarda, terapija statinima treba da bude uzeta u obzir, bez obzira na ukupni nivo holesterola

- poboljšati informisanost o riziku;
- promovisati mere primarne prevencije.

Osobama sa niskim rizikom treba dati savet kako da održe taj status. Prema tome, intenzitet preventivnih mera treba uskladiti sa bolesnikovim ukupnim KV rizikom.

Najsnažniji faktor rizika u ukupnom riziku od KVB je starost, koja se može posmatrati i kao vreme tokom kojeg je osoba izložena određenom faktoru rizika. Time se nameće pitanje da li starije ljude koji puše i koji žive u zemljama visokog rizika treba smatrati kandidatima za lečenje hipolipemicima, čak i ako imaju zadovoljavajući nivo krvnog pritiska. Preporučuje se da se u svim slučajevima koristi pojedinačna klinička procena.

Imajući ovo u vidu mogu se predložiti sledeći nivoi ukupnog KV rizika: (Tabela 4.).

2.2.1 Strategije intervencije zasnovane na riziku

U Tabeli 5. prikazane su predložene strategije intervencije kao funkcija ukupnog KV rizika i LDL-C. Ovaj pristup je baziran na dokazima iz više meta-analiza i pojedinačnih kliničkih studija, koje pokazuju konzistentno smanjenje rizika od KVB-i kao odgovor na smanjenje nivoa TC i LDL-C.^{61 71} Ove studije su takođe pokazale da što je početni nivo LDL-C viši, veće je apsolutno smanjenje rizika, dok relativno smanjenje rizika ostaje konstantno na bilo kom datom osnovnom nivou LDL-C. Saveti za individualne tretmane lekovima dati su u odeljku 6.

Tabela 6. Preporuke za procenu rizika

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Procena ukupnog rizika upotrebljava sistem procene rizika kao što je SCORE, preporučeno je za asimptomatske, odrasle >40 godina, bez dokazanih KVB, dijabetesa, HBI ili porodične hiperholesterolemije.	I	C
Visoki i veoma visoki individualni rizik može biti postavljen na osnovu dokazanih KVB, dijabetesa melitusa, umerene ili ozbiljne bubrežne slabosti, veoma velikog nivoa individualnih faktora rizika, porodične hiperholesterolemije ili visokog SCORE rizika koji su razlog za intenzivne savete u vezi sa svim faktorima rizika.	I	C

KVB= koronarnavaskularna bolest, SCORE= sistematska procena koronarnog rizika, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza.

3. Evaluacija parametara laboratorijskih lipida i apolipoproteina

Skrining za dislipidemiju je uvek indikovano kod pacijenata sa kliničkim manifestacijama KVB, u kliničkim stanjima povećanog KV rizik i kad god se ukaže potreba za skriningom faktora rizika. U nekoliko kliničkih stanja, dislipidemija može doprineti povećanju rizika za razvoj KVB. Autoimuna hronična inflamatorna stanja kao što su reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus (SLE) i psorijaza se smatraju stanjima u kojima je povećan KV rizik. Pored toga, kod žena, dijabetes i hipertenzija tokom trudnoće su rizični indikatori, a kod muškaraca, erektilna disfunkcija. Pacijenti sa hroničnom bubrežnom slabošću takođe imaju uvećan KV rizik i kod njih je

indikovan skrining za dislipidemiju. Uvek je potrebno identifikovati kliničke manifestacije genetskih dislipidemija, kao što su ksantomi, ksantelazme i rani arcus cornealis (pre 45 godina), jer su oni indikatori ozbiljne lipoproteinske bolesti, pre svega porodične hiperholesterolemije (FH), koja je najčešće uzrok monogenetskih poremećaja i udružena je prematurim KVB.

Skrining za dislipidemiju je takođe indikovano kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću (PAB) ili u prisustvu povećanja debljine intima-medija karotida (IMK) ili karotidnih plakova.

Skrining za dislipidemiju bi trebalo razmotriti kod svih odraslih muškaraca ≥40 godina ili kod žena ≥50 godina ili u postmenopauzi, posebno u prisustvu ostalih faktora rizika (vidi sekciju 2.2). Takođe, je indikovano za skrining potomaka pacijenata sa ozbiljnom dislipidemijom i njihovo praćenje u specijalizovanim klinikama ako je potrebno. Takođe, preporučuje se skrining i članova porodica pacijenata sa preuranjenim KVB (vidi sekciju 10) (Tabela 7).

Tabela 7. Preporuke za analize lipida u proceni rizika za kardiovaskularne bolesti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Koristiti ukupni holesterol (TC) za procenu totalnog KV rizika preko SCORE sistema.	I	C
LDL-holesterol je preporučeno da se koristi kao primarna lipidna analiza za skrining, procenu rizika, dijagnozu i menadžment.		
HDL- holesterol je snažan nezavistan faktor rizika i preporučeno je da se koristi u HeartScore algoritmu.	I	C
Trigliceridi (TG) daju informacije o riziku i indikovani su za procenu rizika.	I	C
Non-HDL- holesterol je snažan nezavisni faktor rizika i trebalo bi ga razmatrati kao marker rizika, posebno kod osoba sa visokim TG.	I	C
ApoB trebalo bi razmatrati kao alternativni faktor rizika kad god je dostupan, posebno kod osoba sa visokim TG.	Ila	C
Lp(a) trebalo bi razmotriti u posebnim slučajevima visokog rizika kod pacijenata sa porodičnom istorijom preuranjenih KVB, i za reklasifikaciju kod osoba sa graničnim rizikom.	Ila	C
Odnos apoB/apoA1 može biti razmotren kao alternativna analiza za procenu rizika.	IIb	C
Odnos non-HDL-C/HDL-C može biti razmotren kao alternativa, ali HDL-C koji se koristi u HeartScore daje bolju procenu rizika.	IIb	C

Apo - apolipoprotein; CKD - hronična bubrežna bolest; CVD - kardiovaskularna bolest; HDL-C-HDL-holesterol; LDL-C-LDL - holesterol; Lp - lipoprotein; SCORE - Systemic Coronary Risk Estimation; TC - ukupni holesterol; TG - trigliceridi, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza.

Predložene analize koje se koriste za procenu lipida su TC, TGs, HDL-C, LDL-C, izračunate sa Friedewald formulom osim ako su povišeni TGs (4.5 mmol/L ili 400 mg/dL) ili sa direktnom metodom i non-HDL- holesterolom. Kada je dostupan apoB može biti razmotren kao ekvivalent non-HDL- holesterolu. Kao dodatne plazma lipid analize mogu biti razmotrene i Lp(a), apoB/apoA1 odnos i non-HDL-holesterol/HDL-holesterol odnos (Tabele 7 i 8).

Direktne metode za utvrđivanje HDL-holesterola i LDL-holesterola su trenutno široko korišćene i one su pouzdane kod pacijenata sa normalnim vrednostima lipida. Međutim u hipertrigliceridemiji (HTG) mogu biti nepouzdanе, i rezultati mogu varirati među komercijalnim testovima. Zbog toga, pod ovim uslovima, vrednosti dobijene koristeći direktne metode mogu preceniti ili potceniti nivo LDL-holesterola i HDL-holesterola. Utvrđivanjem non-HDL-holesterola se mogu prevazići neki od ovih problema, ali ova analiza zavisi od tačnosti analiza HDL-holesterola. Alternativa za non-HDL-holesterol može biti apoB analiza. Analiza apoB je precizna, sa malim varijacijama, i preporučeno je njegovo korišćenje kad god je dostupna. Brze analize kroz korišćenje suvih hemijskih metode daju okvirnu procenu, i treba ih uvek potvrditi u verifikovanim laboratorijama.

Tabela 8. Preporuke za analize lipida za karakteristične dislipidemije pre lečenja

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
LDL-holesterol se može koristiti kao primarna analiza.	I	C
Preporučljivo je uraditi analizu HDL-holesterola pre lečenja.	I	C
Trigliceridi (TG) daju dodatne informacije o dijagnozi i izboru lečenja.	I	C
Non-HDL-holesterol je preporučen da bude izračunat, posebno kod osoba sa visokim trigliceridima.	I	C
Ako je dostupan, apoB bi trebalo koristiti kao alternativu za non HDL-holesterol.	IIa	C
Lp(a) trebalo bi preporučiti u posebnim slučajevima visokog rizika, za reklasifikaciju graničnog rizika, i kod osoba sa porodičnom istorijom preuranjene KVB. (vidi Box 7)	IIa	C
Ukupni holesterol (TC) može biti razmotren, ali obično nije dovoljan za karakterisanje dislipidemije pre započinjanja lečenja.	IIb	C

Apo—apolipoprotein; CVD—kardiovaskularna bolest; HDL-C—HDL-holesterol; LDL-C—LDL-holesterol; Lp—lipoprotein; Lp—lipoprotein; TC—ukupni holesterol; TG – trigliceridi, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza.

3.1 Našte ili ne

Nedavno je dokazano da uzorci uzeti nakon gladovanja i oni nakon obroka daju slične rezultate za totalni holesterol (TC), LDL-holesterol i HDL-holesterol. Trigliceridi (TGs) su uslovljeni hranom, i rezultuju u proseku za 0.3 mmol/L (27 mg/dL) viši nivo u plazmi, zavisno od sastava i vremena od poslednjeg obroka. Za procenu rizika, ne pošćenje ima sličnu snagu predviđanja kao pošćenje, i nivo lipida kod ne pošćenja može se koristiti u skriningu i u opštoj proceni rizika. Ipak treba naglasiti da ovaj rizik može biti potcenjen kod pacijenata sa dijabetesom, jer u jednoj studiji, pacijenti sa dijabetesom imali su više od 0.6 mmol/L snižen LDL-holesterol, od onih koji nisu postili.⁷⁷ Pored toga, za dalje opisivanje ozbiljnih dislipidemija i praćenje pacijenata sa hipertrigliceridemijom (HTG), preporučuju se uzorci prilikom pošćenja.

3.2 Među-individualne varijacije

Postoji značajna unutar-pojedinačna varijacija kod serumskih lipida. Varijacije od 5-10% za TC i >20% TG, posebno kod pacijenata sa hipertrigliceridemijom (HTG), nisu retkost. Ovo je donekle zbog analitičke varijacije, ali je takođe i zbog spoljnih faktora poput ishrane, intenziteta fizičke aktivnosti, i sezonskih varijacija poput povišenog nivoa TC i HDL-holesterola tokom zime.⁷⁸

3.3. Analize lipida i lipoproteina

Važno je istaći da najveći broj Sistema za procenu KV rizika koriste TC i LDL-holesterol, i da upotreba ostalih mera, poput apoB, i non-HDL-holesterola, mada deluje logično, je zasnovana na post hoc analizama. Upotreba non-HDL-holesterola je tek u skorije vreme bila predložena za korišćenje u QRISK2 risk kalkulatoru.^{79,80} Dok se alternativne mere ne uspostave, tradicionalno korišćene mere kao što su TC, LDL-holesterol i HDL-holesterol su osnova najvećeg broja kalkulatora. Pored toga, višestruka klinička ispitivanja su dokazala da, bar kod visoko-rizičnih osoba, smanjenje TC ili LDL-holesterola je udruženo sa statistički i klinički značajnim smanjenjem KV događaja i smrtnosti. Zbog toga, TC i LDL-holesterol ostaju primarni ciljevi lečenja, dok non-HDL-holesterol i apoB su identifikovani kao sekundarni ciljevi. Kod pacijenta sa povišenim nivoom TG, dodatni rizik nose TG bogati lipoproteini koji se moraju uzeti u obzir.

3.3.1 Totalni holesterol

TC se preporučuje za procenu totalnog KV rizika uz pomoć SCORE sistema. Međutim, u pojedinačnim slučajevima, TC može biti obmanjujući. To se posebno odnosi na žene, koje često imaju povišen nivo HDL-holesterola, i kod osoba obolelih od dijabetesa ili sa povišenim vrednostima TG koji često imaju snižen nivo HDL-holesterola. Za adekvatnu analizu, trebalo bi najmanje uzeti u obzir vrednosti LDL-holesterola i HDL-holesterola. Procena ukupnog rizika nije potrebna kod osoba sa porodičnom hiperlipidemijom (uključujući i FH) ili one sa TC >7.5mmol/l (290mg/ml). Ovi pacijenti su uvek sa visokim rizikom i trebalo bi im ukazati posebnu pažnju.

3.3.2. LDL holesterol

U većini kliničkih studija LDL-holesterol je izračunat pomoću Friedewald-ove formule, u mmol/L: LDL-C = TC - HDL-C - TG / 2.2; u mg/dL: LDL-C = TC - HDL-C - TG/5.

Izračunata vrednost LDL-holesterola je zasnovana na nizu pretpostavki.

Metodološke greške se mogu akumulirati jer se oslanjaju na 3 analize: za ukupni holesterol (TC), trigliceride (TGs) i HDL-holesterol.

Stalni holesterol: odnos triglicerida (TG) kod VLDL je pretpostavljen; u slučajevima visokih vrednosti TG (4.5 mmol/L ili 400 mg/dL), formula se ne može koristiti.

Friedewald-ova formula može biti nepouzdana kada je uzeta krv posle jela.

Uprkos ovim ograničenjima, izračunata vrednost LDL-holesterola još uvek se široko koristi. Kod veoma niskog LDL-holesterola ili kod pacijenata sa visokim TG, Friedewald-ova formula može biti nepouzdana kada je uzeta krv posle jela.

dewald-ova formula može potceniti LDL-holesterol, čak dajući i negativne vrednosti. Direktne metode za određivanje LDL-holesterola su dostupne i one se sada široko koriste. Generalno, direktne i indirektne (izračunate) vrednosti LDL-holesterola pokazuje dobro slaganje. Neka od ograničenja za Friedewald-ovu formulu mogu biti prevaziđena sa korišćenjem direktnih metoda merenja. Međutim, utvrđeno je da direktne metode mogu biti nepouzdanе kod pacijenata sa hipetrigliceridemijom (HTG) i trebalo bi ih oprezno koristiti u ovim slučajevima⁷²; takođe one mogu potceniti veoma niske vrednosti LDL-holesterola. Non-HDL-holesterol ili apoB trebalo bi, pod određenim okolnostima razmotriti kao alternativu.

3.3.3. Non-HDL-holesterol

Non-HDL-holesterol se koristi za procenu totalnog iznosa aterogenih lipoproteina u plazmi (VLDL, VLDL ostataka, holesterola srednje gustine (IDL), LDL, Lp(a)) i ima visoku korelaciju sa nivoima apoB. Non-HDL-holesterol je lako izračunati iz TC – HDL-holesterol. Neki skorašnji vodiči preporučuju non-HDL-holesterol kao bolji indikator rizika od LDL-holesterola.⁸²

U nekoliko objavljenih analiza Sistema za procenu rizika, non-HDL-holesterol je u odnosu na druge mere pokazao kao superioran, dok u drugim, LDL-holesterol i non-HDL-holesterol daju slične informacije.^{83 - 85}

U poređenju sa non-HDL-holesterolom, korišćenje LDL-holesterola u određenim situacijama ima prednosti. Non-HDL-holesterol se jednostavno izračunava i ne zahteva dodatne analize. Friedewald-ova formula i direktne procene LDL-holesterola imaju ograničenja kod osoba sa hipertrigliceridemijom (HTG) i kod osoba sa veoma niskim LDL-holesterolom. Non-HDL-holesterol takođe uključuje aterogene lipoproteine bogate trigliceridima (VLDL, IDL i ostatke), koji su od suštinskog značaja s obzirom na skorašnje informacije iz genetskih studija (GWASs),^{6,86-89} koje podržavaju zapažanja da TG igraju značajnu ulogu u aterogenezi.

Sva ispitivanja koriste LDL-holesterol, mi još preporučujemo ovo kao primarni cilj lečenja. Međutim, non-HDL-holesterol bi trebalo koristiti kao sekundarni cilj kada je LDL-ciljana vrednost dostignuta. Ciljana vrednost za non-HDL-holesterol se lako izračunava kao zbir LDL-holesterol ciljane vrednost na koju se doda 0.8 mm/L (30 mg/dL).

3.3.4 Lipoprotein visoke gustine – holesterol (HDL-holesterol)

Nizak HDL-holesterol se pokazao kao veoma značajan i nezavistan faktor rizika u nekoliko studija i koristi se u većini Sistema za procenu rizika, uključujući HeartScore. Veoma visoke vrednosti HDL-holesterola nisu udružene sa ateroprotekcijom.⁹⁰ Na osnovu epidemioloških studija, nivo HDL-holesterola koji je asociran sa povećanim rizikom je za muškarce < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) i za žene < 1.2 mmol/L (48 mg/dL). Uzročna uloga HDL-holesterola za zaštitu protiv kardiovaskularnih oboljenja (CVD) dovedena je u pitanje u nekoliko studija koristeći Mendelian randomizaciju.^{87,89,91,92} Skorašnje studije ukazuju da disfunkcionalni HDL može biti više relevantan za razvoj ateroskleroze od nivoa HDL-holesterola.⁹³⁻⁹⁵ Većina dostupnih testova su visokog kvaliteta, ali metode koje su ko-

rišćene bi trebalo ponovo proceniti i kontrolisati po međunarodnim programima kvaliteta. To bi trebalo da se odnosi na to da hipertrigliceridemija (HTC) može da interferira sa direktnim testovima za HDL-holesterol.⁷²

3.3.5 Trigliceridi

Vrednosti triglicerida (TGs) su precizne enzimске tehnike. Retke greške se dešavaju kod pacijenata sa hiperglicerolemijom, gde su detektovane greške kod veoma visokih vrednosti TGs.

Visoki nivoi TGs su često udruženi sa niskim HDL-holesterolom i visokim nivoima LDL čestica male gustine. U brojnim meta analizama TGs mogu se pokazati kao nezavistan faktor rizika.^{96,97} Pored toga, skoriji podaci o genetskim uzrocima podržavaju tvrdnju da visoki nivoi TGs su direktno uzroci kardiovaskularne (CV) bolesti.^{76,88}

Skorašnje studije sugerišu da vrednosti TGs prilikom ne-pošćenja mogu da nose informacije u pogledu lipoproteinskih ostataka udruženih sa povećanim rizikom.^{76,86,98,99} Za opšti skrining i procenu rizika, ne-pošćenje bi se moglo upotrebljavati.

3.3.6 Apolipoproteini

Sa tehničkog stanovišta, postoje prednosti u odlučivanju za vrednosti apoB i apoA1. Dobre imunohemijske metode su dostupne i lako se dobijaju u konvencionalnim autoanalizatorima. Analitička performansa je dobra i analize ne zahtevaju uslove pošćenja i nisu osetljive na povišene nivoe triglicerida (TG).

Apolipoprotein B. ApoB je glavni apolipoprotein iz aterogenetske porodice lipoproteina (VLDL, IDL i LDL). ApoB je dobar za procenu velikog broja ovih čestica u plazmi. Ova karakteristika je veoma važna u slučaju visoke koncentracije lipoproteina male gustine LDL. Nekoliko prospektivnih studija je pokazalo je da apoB jednak LDL-holesterolu i non-HDL-holesterolu prilikom predviđanja rizika. ApoB nije ocenjen kao primarni cilj za lečenje u kliničkim ispitivanjima, ali nekoliko post hoc analiza kliničkih ispitivanja predlaže da apoB može da se koristi ne samo kao marker rizika, već i kao cilj lečenja.¹⁰⁰ Glavni nedostatak apoB je taj što nije uključen u algoritme za računanje globalnog rizika, i nije bio predodređen u cilj lečenja u kontrolisanim ispitivanjima. Poslednji podaci iz meta-analiza^{83,90} ukazuju da apoB ne obezbeđuje neku korist van non-HDL-holesterola ili tradicionalnih odnosa lipida.¹⁰¹ Na sličan način apoB ne obezbeđuje korist van tradicionalnih markera lipida kod ljudi sa dijabetesom u Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) studiji.¹⁰² Sa druge strane, u drugim meta-analizama LDL-holesterola, non-HDL-holesterola i apoB, poslednji je bio superioran kao marker kardiovaskularnog (CV) rizika.

Apolipoprotein A1. ApoA1 je glavni protein HDL-holesterola i obezbeđuje zadovoljavajuće procene koncentracije HDL-holesterola. Međutim, svaka čestica HDL može da nosi jednu do pet ApoA1 molekula. Nivo serumskog apoA1, 120 mg/dL za muškarce i 140 mg/dL za žene odgovara približno onome što se smatra kao nisko za HDL-holesterol.

Odnos apolipoproteina B: apolipoproteina A1, odnos totalnog holesterola : HDL-holesterola i odnos non-HDL-holesterola : HDL-holesterola. Odnos između aterogenih

lipoproteina i HDL-holesterola ili apoA1 (TC : HDL-holesterol, non-HDL-holesterol : HDL-holesterol, apoB : apoA1) su korisni za procenu rizika, ali ne za dijagnostikovanje ili u cilju lečenja. Komponente odnosa moraju biti razmatrane odvojeno.

Apolipoprotein CIII. Apo CIII je prepoznat kao potencijalno važan novi faktor rizika.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Apo CIII je ključni regulator za metabolizam TG i visoki nivoi serumskog apo CIII su udruženi sa visokim nivoima serumskih VLDL i serumskih TGs. Pored toga, gubitak funkcije mutacijama je udružen sa niskim nivoima TGs kao i sa smanjenim rizikom za kardiovaskularne bolesti (CVD).^{106,107} Apo CIII je bio prepoznat kao novi potencijalni terapijski cilj koji se i dalje proučava, ali da li će imati ulogu u kliničkoj praksi još uvek je nepoznato i njegova rutinska merenja nisu pouzdana.¹⁰⁸

3.3.7 Lipoprotein (a)

LP(a) u nekoliko studija je pronađen kao dodatni nezavisni faktor rizika; zaista, genetski podaci pokazuju da je on uzročnik u patofiziologiji aterosklerotskih vaskularnih bolesti i u aortnoj stenozi.¹⁰⁹⁻¹¹¹ LP (a) ima zajednička svojstva sa LDL, ali on sadrži jedinstven protein, apolipoprotein (a) - apo(a), koji je strukturno homolog plazminogenu. Nivo serumskog Lp(a) je u velikoj meri genetski određen. Nekoliko metoda za određivanje LP(a) su dostupne, ali standardizacija između analiza je neophodna.¹¹² Merenja LP (a) su posebno stabilna tokom vremena. Serumski LP (a) nije preporučen za skrining rizika u opštoj populaciji; međutim, merenje LP (a) bi trebalo da se razmatra sistematično kod ljudi sa visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti (CVD) ili snažnom porodičnom istorijom preuranjene aterosklerotične bolesti (Box 7).¹⁰⁹ Rizik se smatra značajnim kad je LP(a) iznad 80% (50mg/dL).¹⁰⁹ Uključujući Lp (a) u procenu rizika pokazalo se da daje tačnu reklasifikaciju^{113,114} i trebalo bi ga razmotriti kod graničnih pacijenata sa visokim i umerenim rizikom.

Box 7. Pojedinci za koje bi trebalo razmotriti skrining lipoprotein (a)

Pojedinci sa:

- Preuranjenim kardiovaskularnim bolestima (CVD)
- Porodična hiperholesterolemija
- Porodična anamneza za preuranjene kardiovaskularne bolesti (CVD) i/ili povišen Lp(a)
- Ponovljene kardiovaskularne bolesti (CVD) uprkos optimalnom lečenju snižavanja lipida
- ≥5% 10-godišnji rizik za fatalne kardiovaskularne bolesti (CVD) u skladu sa SCORE

Smanjenje LP (a) prikazano je upotrebom nekoliko novootkrivenih lekova za spuštanje lipida. Proprotein konvertaza subtilizin / keksin tip 9 (PCSK9) inhibitori i nikotinska kiselina snižavaju Lp(a) oko 30%¹¹⁵⁻¹¹⁷. Uticaj na kardiovaskularne (CVD) događaje koji ciljaju Lp (a) gen nije dokazan. Lekovi koji utiču na Lp (a) gen snižavaju nivo ovih cirkulišućih proteina za preko 80%. Razumna opcija za rizične pacijente sa visokim Lp(a) je intenzivno lečenje radi modifikovanja faktora rizika, uključujući i LDL-holesterol.

3.3.8 Lipoprotein veličine čestica

Lipoproteini su heterogeni, a dokazi ukazuju da potklase LDL i HDL mogu doprineti različitoj proceni rizika za kardiovaskularne bolesti (CVD).¹¹⁸ Međutim, uzročna veza potklase za aterosklerozu nije jasna. Određivanje LDL male gustine može se smatrati kao novi faktor rizika i može se koristiti u budućnosti, ali trenutno nije preporučen za procenu rizika.¹¹⁹

3.3.9 Genotipizacija

Nekoliko gena je udruženo sa kardiovaskularnim bolestima (CVD). Velika GWAS studija je bila objavljena za koronarne srčane bolesti (CHD), kao i za povezane biomarkere i faktore rizika. U ovom trenutku, upotreba s obzirom da poznati lokusi rizika zauzimaju mali deo u proporciji procene rizika.¹²⁰ Za dijagnozu specifične genetske hiperlipidemije, trebalo bi razmotriti genotipizaciju apolipoproteina E (apo E) i gena udruženih sa porodičnom hiperlipidemijom (FH) (receptori za LDL (LDLRs), apoB i PCSK9)). U porodičnoj hiperlipidemiji (FH), genetska ispitivanja za postavljanje dijagnoze su važna za skrining u porodici, za postavljanje dijagnoze kod pacijenata sa graničnim LDL-holesterolom i poboljšava pacijentovo pridržavanje terapiji.¹²¹

Apo E je prisutan u tri izofomre (apoE2, apoE3 i apoE4). ApoE genotipizacija se koristi primarno za dijagnozu disbetalipoproteinemije (apoE2 homozigoti) i indikovana je u slučajevima sa ozbiljnim kombinovanim hiperlipidemijama. Sa povećanjem znanja za uobičajene polimorfizme i lipoproteine, važnost poligenetskog nasleđa za porodičnu hiperlipidemiju je naglašeno.^{67,122}

Tabela 7 lista preporuka za lipidne analize kod procene rizika za CVD, Tabela 8 lista preporuka za lipidne analize za karakteristične dislipidemije pre lečenja i Tabela 9. lista preporuka za lipidne analize radi ciljanog lečenja u prevenciji CVD.

Tabela 9. Preporuke za lipidne analize kao ciljeve lečenja u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (CV)

Preporuke	Klasa ^a	nivo ^b	Ref ^c
LDL-C je preporučen kao primarni cilj lečenja.	I	A	64, 68
TC bi trebalo razmotriti kao cilj lečenja ako ostale analize nisu dostupne.	IIa	A	64, 123
Non-HDL-C bi trebalo razmotriti kao sekundarni cilj lečenja.	IIa	B	103
ApoB treba da bude razmotren kao sekundarni cilj lečenja, kada je dostupan.	IIa	B	103, 124
HDL-C se ne preporučuje kao cilj za lečenje.	III	A	92, 93
Odnos apoB/apoA1 i non-HDL-C/HDL-C nisu preporučeni kao cilj za lečenje.	III	B	103

Apo = apolipoprotein; HDL-C = lipoprotein visoke gustine-holesterol; LDL-C = ¾ lipoprotein niske gustine -holesterol; TC = ukupni holesterol, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

4. Ciljevi lečenja

U oba vodiča iz 2011 EAS/ESC za rukovođenje dislipidemijama¹²⁵ i u vodičima American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) za lečenje serumskog holesterola radi smanjenja aterosklerotskih CV rizika kod odraslih,⁷¹ važnost snižavanja LDL-holesterola za prevenciju CVD je snažno naglašeno. Pristupi koji su predloženi radi dostizanja smanjenja LDL-holesterola su različiti. Radna grupa se obavezala za razvoj poboljšanih vodiča za dislipidemije do 2016 EAS/ESC i ovo pitanje je podrobno razmotrila. Bilo je preporučeno na panelu eksperata iz US da se to jednostavno ograniči, kao izvor dokaza korišćeni su rezultata iz RTC studije. Uprkos tome, RCT studija nije podržala preporuke AHA/ACC za korišćenje visokih doza statina kod svih visoko rizičnih ljudi bez obzira na vrednosti LDL-holesterola. Evropska radna grupa smatra da ograničavanje postojećih saznanja za kardiovaskularnu (CV) prevenciju samo na osnovi rezultata RCT studije smanjuje korišćenje potencijala, koji je dostupan za prevenciju od CVD. To je u saglasnosti sa zaključcima iz mnogih različitih prilaza (iz bazičnih nauka, kliničkih opservacija, genetike, epidemiologije, RCT studije, i td.), tako da doprinosi razumevanju uzročnika kardiovaskularnih bolesti (CVD) kao i potencijalne prevencije. Radna grupa je svesna ograničenja nekih izvora dokaza i prihvata da RCT studija nije ispitivala različite LDL- ciljne vrednosti sistematično, ali smatra da je prikladno posmatrati sve dokaze. Zaista, radna grupa prihvata da se o izboru bilo koje date ciljne vrednosti LDL-holesterola može otvoreno raspravljati s obzirom na korelaciju između smanjenja LDL-holesterola i smanjenja rizika. Posebno treba razmotriti rezultate sistematskih pregleda, koji potvrđuju da je dozno-zavisno, smanjenje kardiovaskularnih bolesti (CVD) pri spu-

štanju LDL-holesterola; veće smanjenje LDL-holesterola dovodi do većeg smanjenja kardiovaskularnog rizika (CV).^{65,66} Benefiti koji se odnose na smanjenje LDL holesterola nisu specifični za terapiju statinima.⁶³ Nijedan nivo LDL-holesterola koji ukazuje na prestanak benefita ili nanošenja štete nije definisan. Postoji znatna individualna varijabilnost za vrednosti LDL-holesterola kao odgovor na ishranu i medikamentni tretman,⁶¹ koji se tradicionalno koristi za podršku prilagođenog pristupa lečenja. Totalno smanjenje kardiovaskularnog (CV) rizika trebalo bi individualno prilagoditi, i moglo bi da bude više specifično ako se definišu ciljne vrednosti. Upotreba ciljne vrednosti može pomoći u odnosu između pacijenta i lekara. Procenjuje se da bi pristup sa ciljnim vrednostima mogao olakšati prihvatanje lečenja, mada ovakvo jednoglasno mišljenje nije u potpunosti testirano. Iz svih ovih razloga Evropska radna grupa zadržala je ciljani pristup za određivanje vrednosti lipida, definisala ciljano lečenje prilagođeno ukupnom nivou kardiovaskularnog (CV) rizika. Postoji takođe dokaz, koji predlaže da se snižava LDL-holesterol ispod ciljnih vrednosti, koje su bile u prethodnim vodičima EAS/ESC i da je udružen sa manjim brojem kardiovaskularnog (CDV) događaja. Zbog toga, čini se da je prikladno sniženje LDL-holesterola na najniži mogući nivo, barem kod pacijenata sa vrlo visokim kardiovaskularnim (CV) rizikom.

Ciljevi terapije dislipidemija su deo sveobuhvatne strategije za redukciju rizika za nastanak CV bolesti i predstavljene su u Tabeli 10. Ciljevi startegije koja se ne odnosi na lipide su dati u ESC Smernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti iz 2016.⁴⁸⁵

Ciljani pristup u lečenju dislipidemija je primarno usmeren ka redukciji LDL-C. Za pacijente sa vrlo visokim ukupnim CV rizikom, cilj je postizanje vrednosti LDL-C < 1.8mmol/L (70mg/dL). Takođe, trebalo bi postići sma-

Tabela 10. Ciljevi terapije u prevenciji kardiovaskularnih oboljenja

Pušenje	Ne izlagati se duvanskom dimu u bilo kojoj formi.
Ishrana	Zdrava ishrana sa niskim sadržajem zasićenih masti i fokusom na žitarice od celog zrna, povrće, voće i ribu.
Fizička aktivnost	2.5h nedeljno fizičke aktivnosti umerenog intenziteta, ili 30-60min dnevno tokom većeg dela nedelje.
Telesna masa	BMI 20-25 kg/m ² ; obim struka <94cm (muškarci) i <80cm (žene).
Krvni pritisak	<140/90mmHg ^a
Lipidi LDL-C je primarni cilj	Vrlo visok rizik: LDL-C <1.8 mmol/L (70mg/dL) ili redukcija za najmanje 50% ako su početne vrednosti ^b između 1.8 i 3.5 mmol/L (70 i 135mg/dL).
	Visok rizik: LDL-C <2.6 mmol/L (100mg/dL) ili redukcija za najmanje 50% ako su početne vrednosti ^b između 2.6 i 5.2 mmol/L (100 i 200mg/dL).
	Nizak do umereni rizik: LDL-C <3.0 mmol/L (115mg/dL).
	Non-HDL-C: sekundarni ciljevi su <2.6, 3.4 i 3.8mmol/L (100, 130 i 145 mg/dL) za vrlo visok, visok i nizak do umeren rizik za KV bolesti.
	HDL-C: bez određenih ciljnih vrednosti, ali vrednost >1.0 (40mg/dL) kod muškaraca i >1.2mmol/L (48mg/dL) kod žena označava niži rizik.
	TG: bez određenih ciljnih vrednosti, ali vrednost <1.7mmol/L (150mg/dL) označava niži rizik, a više vrednosti ukazuju na potrebu da se razmotre i drugi faktori rizika.
Dijabetes	HbA1c: <7 % (< 53 mmol/mol)

BMI = Indeks telesne mase (body mass index); HbA1c = glikozilirani hemoglobin; HDL-C=holesterol visoke gustine (high-density lipoprotein cholesterol); LDL-C = holesterol niske gustine (low-density lipoprotein cholesterol); TG= trigliceridi, ^aCiljne vrednosti krvnog pritiska mogu biti niže kod nekih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 ¹²⁷ i kod nekih visoko rizičnih pacijenata koji tolerišu višestruku antihipertenzivnu terapiju, ^bTermin „početne vrednosti LDL-C“ odnosi se na vrednosti LDL-C kod osoba koje ne uzimaju lekove za snižavanje vrednosti lipida.

njenje za najmanje 50% od početne vrednosti (ako je $>1.8\text{mmol/L}$). Za osobe koje imaju visok ukupni rizik za CV bolesti, cilj je vrednost LDL-C $<2.6\text{mmol/L}$ (100mg/dL). Redukcija od najmanje 50% od početne vrednosti (ako je ona $>2.6\text{mmol/L}$) bi takođe trebalo da se ostvari. Kod osoba sa umerenim ukupnim CV rizikom, ciljna vrednost LDL-C je $<3.0\text{mmol/L}$ (115mg/dL). (Tabela 11)

Prilog 8. Preporuke za terapijske ciljne vrednosti za holesterol niske gustine (LDL-C) – primeri

Pacijent A	Vrlo visok rizik, LDL-C $>1.8\text{mmol/L}$ ($>70\text{mg/dL}$) na terapiji statinom: cilj je i dalje $<1.8\text{mmol/L}$ (70mg/dL).
Pacijent B	Visok rizik, LDL-C $>2.6\text{mmol/L}$ ($>100\text{mg/dL}$) na terapiji statinom: cilj je i dalje $<2.6\text{mmol/L}$ (100mg/dL).
Pacijent C	Vrlo visok rizik, LDL-C $1.8\text{--}3.5\text{mmol/L}$ ($70\text{--}135\text{mg/dL}$) bez farmakološke terapije: cilj je redukcija za najmanje 50%.
Pacijent D	Visok rizik, LDL-C $2.6\text{--}5.2\text{mmol/L}$ ($100\text{--}200\text{mg/dL}$) bez farmakološke terapije: cilj je $<1.8\text{mmol/L}$ (70mg/dL).
Pacijent E	Vrlo visok rizik, LDL-C $>3.5\text{mmol/L}$ (135mg/dL) bez farmakološke terapije: cilj je $<1.8\text{mmol/L}$ (70mg/dL).
Pacijent F	Visok rizik, LDL-C $>5.2\text{mmol/L}$ (200mg/dL) bez farmakološke terapije: cilj je $<2.6\text{mmol/L}$ (100mg/dL).

Tabela 11. Preporuke za terapijske ciljne vrednosti za holesterol niske gustine (LDL-C)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Kod bolesnika sa VRLO VISOKIM KV rizikom ^d , preporučene ciljne vrednosti LDL-C su $<1.8\text{mmol/L}$ (70mg/dL) ili smanjenje LDL-C za najmanje 50% ako su početne vrednosti LDL-C ^e između 1.8 i 3.5mmol/L (70 i 135mg/dL)	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
Kod bolesnika sa VISOKIM KV rizikom ^d , preporučuje se ciljna vrednost LDL-C od $<2.6\text{mmol/L}$ (100mg/dL), ili smanjenje za najmanje 50% ako su početne vrednosti LDL-C ^e između 2.6 i 5.2mmol/L (100 i 200mg/dL)	I	B	65, 129
Kod osoba za NISKIM ili UMERENIM rizikom ^d treba razmotriti ciljnu vrednost LDL-C $<3.0\text{mmol/L}$ ($<115\text{mg/dL}$).	Ila	C	-

KV = kardiovaskularni; LDL-C = holesterol niske gustine (low density lipoprotein cholesterol); ^aKlasa preporuka; ^bNivo dokaza; ^cReferenca(e) koje podržavaju preporuke; ^dZa definiciju pogledati odeljak 2.2; ^eTermin „početne vrednosti LDL-C“ odnose se na vrednosti LDL-C kod osoba koje ne uzimaju lekove za snižavanje vrednosti lipida.

Ako se koriste sekundarni ciljevi onda su preporuke: non-HDL-C $<2.6\text{mmol/L}$ (100mg/dL) i $<3.4\text{mmol/L}$ (130mg/dL) kod osoba sa vrlo visokim i visokim ukupnim KV rizikom (Klasa IIa, Nivo B),^{100, 130} apoB $<80\text{mg/dL}$ i $<100\text{mg/dL}$ kod osoba sa vrlo visokim i visokim uku-

pnim KV rizikom (Klasa IIa, Nivo B).^{100, 131}

Sekundarni ciljevi su takođe definisani zaključcima za non-HDL-C i za apoB; ovi ciljevi imaju umereni značaj obzirom da nisu ispitivani u randomizovanim kontrolisanim studijama. Kliničari koji upotrebljavaju apoB u svojoj praksi mogu da koriste ciljne vrednosti od $<100\text{mg/dL}$ i $<80\text{mg/dL}$ za osobe sa visokim i vrlo visokim KV rizikom. Specifičan cilj za non-HDL-C bi trebalo da bude za 0.8mmol/L (30mg/dL) veći od odgovarajuće ciljne vrednosti LDL-C; podešavanje terapije za snižavanje lipida u saglasnosti sa ovakvim sekundarnim ciljevima bi trebalo razmotriti nakon što su postignute ciljne vrednosti LDL-C kod pacijenata sa vrlo visokim KV rizikom, iako kliničke prednosti ovakvog pristupa u pogledu ishoda treba tek da budu ispitane. Do danas, kliničkim studijama nisu određeni specifični ciljevi za HDL-C i TG, iako sa povećanjem HDL-C se predviđa regresija ateroskleroze, a niske vrednosti HDL-C su udružene sa povećanim brojem KV događaja i mortalitetom kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću, čak i kada je LDL-C $<1.8\text{mmol/L}$ (70mg/dL). Ipak, nedostaju dokazi u kliničkim studijama o efikasnosti promena ovih varijabli u dopunskoj redukciji KV rizika.

Kliničari bi trebalo da koriste kliničku procenu pri razmatranju intenziviranja terapije kod pacijenata sa vrlo visokim i visokim KV rizikom.

5. Promene načina života za poboljšanje lipidnog profila u plazmi

Uloga ishrane u prevenciji KVB je detaljno ispitivana.¹³²⁻¹³⁴ Postoje snažni dokazi koji pokazuju da faktori ishrane mogu uticati na aterogenezu direktno ili kroz efekte na tradicionalne faktore rizika kao što su lipidi, krvni pritisak ili nivo glukoze.

Proučavani su rezultati iz randomizovanih kontrolisanih studija koji se bave odnosom i uticajem načina ishrane na KVB.¹³² Neke intervencije su rezultirale značajnom prevencijom KVB, dok neke druge nisu. Da bi se dobila sveobuhvatna procena uticaja modifikacija u ishrani na KV rizik, sprovedene su različite meta analize, ponekad sa protivrečnim rezultatima.^{135,136} To nije posledica samo metodoloških problema, naročito neadekvatne veličine uzorka ili kratkog trajanja velikog broja studija koje su uključene u sistematsku reviziju, već i teškoće da se ispita uticaj pojedinačnog faktora ishrane nezavisno od drugih promena u ishrani. Takve studije retko omogućavaju pripisivanje smanjenja KV rizika samo jednoj komponenti ishrane. Ova ograničenja sugerisu da je potreban oprez u tumačenju rezultata meta analiza randomizovanih kontrolisanih studija u odnosu na uticaj pojedinačne promene u ishrani na KVB, posebno tamo gde su u sukobu sa postojećim globalnim istraživanjima, uključujući kliničke studije o faktorima rizika i epidemiološka opažanja. U tom pogledu, relevantno je da su meta-analize o odnosu između poboljšanja lipoproteinskog profila u plazmi i stope KV događaja pokazale da snižavanje non-HDL-C direktno utiče na smanjenje rizika, nezavisno od mehanizma koji je uključen (statini, rezini, ishrana ili ilealni bajpas).¹³¹

Ukratko, trenutno dostupni dokazi iz randomizovanih kontrolisanih studija koji se bave pitanjem kako modifikovati uobičajeni način ishrane, u cilju doprinosa preven-

Tabela 12. Uticaj specifičnih promena načina života na nivo lipida.

	Veličina efekta	Nivo dokaza	Reference
Uticaj promene načina života na smanjenje nivoa TC i LDL-C			
Smanjenje trans masti u ishrani	+++	A	136,139
Smanjenje zasićenih masti u ishrani	+++	A	136,137
Povećanje dijetalnih vlakana	++	A	140,141
Upotreba funkcionalne hrane obogaćene fitosterolima	++	A	142,143
Upotreba suplemenata od fermentisanog crvenog pirinča	++	A	144-146
Smanjenje prekomerne telesne težine	++	A	147,148
Smanjenje holesterola u ishrani	+	B	149
Povećanje redovne fizičke aktivnosti	+	B	150
Upotreba proizvoda od sojinih proteina	+/-	B	151
Uticaj promene načina života na smanjenje nivoa lipoproteina bogatih TG			
Smanjenje prekomerne telesne težine	+++	A	147,148
Smanjenje unosa alkohola	+++	A	152,153
Povećanje redovne fizičke aktivnosti	++	A	150,154
Smanjenje ukupnog unosa ugljenih hidrata u ishrani	++	A	148,155
Upotreba suplemenata sa n-3 polinezasićenim mastima	++	A	156,157
Smanjenje unosa mono- i disaharida	++	B	158,159
Zamena zasićenih masti sa mono- ili polinezasićenim mastima	+	B	136,137
Uticaj promene načina života na povećanje nivoa HDL-C			
Smanjenje trans masti u ishrani	+++	A	136,160
Povećanje redovne fizičke aktivnosti	+++	A	150,161
Smanjenje prekomerne telesne težine	++	A	147,148
Smanjenje ugljenih hidrata u ishrani i njihova zamena nezasićenim mastima	++	A	148,162
Umereno konzumiranje alkohola	++	B	152
Prestanak pušenja	+	B	163
Pri izboru hrane bogate ugljenim hidratima dati prednost onoj sa niskim glikemijskim indeksom i visokim sadržajem vlakana	+/-	C	164
Smanjiti unos mono- i disaharida	+/-	C	158,159

TC = ukupni holesterol (total cholesterol); LDL-C = holesterol niske gustine (low-density lipoprotein cholesterol); TG = trigliceridi; HDL-C = holesterol visoke gustine (high-density lipoprotein cholesterol), Veličina efekta (+++ = značajni efekti, ++ = manje izraženi efekti, + = mali efekti, - = bez efekta) i nivo dokaza se odnose na uticaj svake promene u ishrani na nivo specifične klase lipoproteina u plazmi.

ciji KVB, pokazuju da najviše proučavani načini ishrane kao što su *Dijetetski pristupi za zaustavljanje hipertenzije* (Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH) posebno u pogledu kontrole krvnog pritiska, i *mediteranski način ishrane* su dokazano efikasni u redukciji KV faktora rizika i da, verovatno, doprinose i prevenciji KVB.¹³³ Odlikuje ih veliki unos voća, povrća, proizvoda od celog zrna žitarica; čest unos leguminoza, koštunjavog voća, ribe, živine, mlečnih proizvoda sa niskim sadržajem masti i ograničen unos slatkiša, pića zaslađenih šećerom i crvenih mesa. U DASH dijeti i mediteranskoj dijeti veliki deo dijetetske masti potiče iz ulja netropskih biljaka, a ne iz životinjskih izvora; najvažnija razlika između njih je naglasak na ekstra devičanskom maslinovom ulju koji se koristi u mediteranskoj ishrani. U randomizovanim kontrolisanim studijama je dokazana efikasnost ovakvog dijetetskog režima u smanjenju KV bolesti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji.^{137,138} Naročito studija PREDIMED, multicentrična randomizovana studija intervencije sprovedena u Španiji, istraživala je uticaj mediteranskog tipa ishrane dopunjenog bilo ekstra devičanskim maslinovim uljem ili mešovitim orašastim plodovima, na stopu velikih KV događaja (infarkt miokarda - IM, moždani udar ili

smrt od KV uzroka) kod pojedinaca sa visokim kardiovaskularnim rizikom, ali bez postojeće KV bolesti pri uključenju u studiju. Mediteranska ishrana koja je dopunjena ekstra devičanskim maslinovim uljem ili orašastim plodovima značajno je smanjila pojavu velikih KV događaja za skoro 30%.¹³⁷ Međutim, uprkos snažnoj podršci promeni životnog stila u prevenciji KVB, koja proizilazi iz PRE-DIMED-a i drugih studija uticaja sa KV bolestima kao krajnjim ishodom, većina dokaza koji povezuju ishranu sa KVB bazira se na studijama opservacije i ispitivanja efekata promene ishrane na KV faktore rizika.

Uticaj promena u životnom stilu, kao i funkcionalne hrane na lipoproteine, su prikazane i sumirane u Tabeli 12; u ovoj tabeli veličina efekata i nivoi dokaza odnose se na uticaj modifikacija ishrane na određenu klasu lipoproteina, a ne na krajnji ishod KVB.

5.1 Uticaj načina života na ukupni holesterol i LDL-holesterol

Zasićene masne kiseline (ZMK) su faktor u ishrani sa najvećim uticajem na nivo LDL holesterola (porast LDL-C od 0.02-0.04 mmol/L ili 0.8-1.6 mg/dL za svaki 1% po-

rasta energije koja se dobija iz zasićenih masti).¹⁶⁵ Stearinska kiselina, za razliku od ostalih ZMK (laurinske, miristinske i palmitinske) ne povećava vrednosti ukupnog holesterola. Trans-nezasićene masne kiseline mogu se naći u ograničenim količinama (uobičajeno <5% od ukupnih masnoća) u mlečnim proizvodima i mesu preživara. „Parcijalno hidrogenizovane masne kiseline” industrijskog porekla predstavljaju najveći izvor trans masnih kiselina u ishrani; prosečan unos trans masnih kiselina se kreće između 0.2% i 6.5% od ukupnog energetskeg unosa u različitim populacijama.¹⁶⁶ Kvantitativno, trans masne kiseline u ishrani imaju sličan uticaj na povećanje LDL-C kao i ZMK; međutim, dok ZMK povećavaju nivoe HDL-C, trans masti ga snižavaju.¹³⁷ Ako se 1% energije dobijene iz ZMK u ishrani zameni sa n-6 polinezasićenim masnim kiselinama (polyunsaturated fatty acid -PUFA), LDL-C će se se sniziti za 0.051 mmol/L (2.0 mg/dL); ako se zameni sa mononezasićenim masnim kiselinama (monounsaturated fatty acid - MUFA) smanjenje bi iznosilo 0.041 mmol/L (1.6 mg/dL); a ako se zameni ugljenim hidratima, iznosilo bi 0.032 mmol/L (1.2 mg/dL). Polinezasićene masne kiseline iz n-3 grupe nemaju hipoholesterolemijski efekat; naprotiv, kada se koriste u velikim dozama (>3g/dan), efekat na nivo LDL-C je ili neutralan ili dovodi do manjeg porasta (posebno dokozaheksanoična kiselina – DHA) uz istovremeno smanjenje TG.¹⁶⁵

Postoji pozitivan odnos između unosa holesterola ishranom i mortaliteta od koronarne arterijske bolesti, koji je delom nezavisan od vrednosti ukupnog holesterola. Nekoliko eksperimentalnih studija sprovedenih u humanoj populaciji, koje su ispitivale uticaj holesterola u hrani na apsorpciju holesterola i metabolizam lipida, pokazale su značajnu varijabilnost među pojedinci-

ma.^{167,168} Ugljeni hidrati iz hrane su „neutralni” u pogledu LDL-C; stoga, hrana bogata ugljenim hidratima predstavlja jednu od mogućih opcija da se zamene zasićene masti u hrani. Međutim, velika prepreka njihovom prekomernom unošenju hranom predstavlja nepovoljan efekat koji imaju na TG u plazmi i na nivoe HDL-C.¹⁶⁵ Dijetalna vlakna (posebno solubilnog tipa) koja su prisutna u leguminozama, voću, povrću i žitaricama od celog zrna (ovas, ječam) imaju direktan hipoholesterolemijski efekat. Prema tome, ugljeni hidrati bogati vlaknima u hrani predstavljaju dobru zamenu za zasićene masti u cilju postizanja maksimalnog efekta načina ishrane na vrednosti LDL-C i minimiziranja nepovoljnog efekta ishrane sa visokim procentom ugljenih hidrata na ostale lipoproteine.¹⁴⁰ Nasuprot tome, hranu i pića koja sadrže rafinisane ugljene hidrate ne bi trebalo preporučivati umesto zasićenih masti jer mogu doprineti povećanju vrednosti TG u plazmi i sniženju HDL-C.

Smanjenje telesne mase takođe utiče na vrednosti ukupnog holesterola i LDL-C, ali veličina efekta je prilično mala; kod izrazito gojaznih osoba smanjenje koncentracije LDL-C za 0.2 mmol/L (8 mg/dL) se opaža sa svakim gubitkom telesne mase od 10kg; smanjenje LDL-C je veće ukoliko je gubitak težine postignut dijetom sa niskim unosom masti.^{147,148} Redovna fizička aktivnost dovodi čak i do manje redukcije LDL-C.^{150,169} Međutim, korisni efekti smanjenja telesne težine i redovne fizičke aktivnosti na profil KV rizika su daleko veći od smanjenja LDL-C i ne obuhvataju samo druge klase lipoproteina već i druge faktore rizika.

U Tabeli 13 su sumirani efekti promene životnih navika na snižavanje ukupnog holesterola i LDL-C. Imajući u vidu kulturološke razlike Evropske populacije, oni tre-

Tabela 13. Preporuke u ishrani za smanjenje LDL-C i poboljšanje ukupnog lipidnog profila

	Preporučuje se	Konzumirati umereno	Konzumirati povremeno u ograničenim količinama
Žitarice	Celo zrno	Hleb od rafinisanog brašna, pirinač, testenine, keks, kukuruzne pahuljice	Peciva, mafine, pite, kroasane
Povrće	Sirovo i kuvano povrće	Krompir	Povrće pripremljeno na puteru ili pavlaci
Leguminoze	Sočivo, pasulj, boranija, grašak, leblebije, soja		
Voće	Sveže i smrznuto	Suvo voće, žele, džem, konzervisano voće, sorbe, voćni sladoled, voćni sok	
Slatkiši i zaslađivači	Nekalorijski zaslađivači	Sukroza, med, čokolada, bombone	Kolači, sladoledi, fruktoza, bezalkoholna pića
Meso i riba	Posna i masna riba, živinsko meso bez kože	Posni odresci junetine, jagnjetine, svinjetine ili teletine, morski plodovi, školjke	Kobasice, salame, slanina, suva rebra, viršle, iznutrice
Mlečni proizvodi i jaja	Obrano mleko i jogurt	Mleko sa malim procentom masti, posni sirevi i drugi mlečni proizvodi, jaja	Običan sir, pavlaka, punomasno mleko i jogurt
Masnoća za kuvanje i prelive	Sirće, senf, prelive bez masnoća	Maslinovo ulje, ulja od netropskih biljaka, soft margarin, prelive za salate, majonez, kečap	Trans masti i tvrdi margarin (najbolje izbegavati), palmino i kokosovo ulje, puter, mast, mast iz slanine
Orašasti plodovi/ semenke		Svi, nezasoljeni (osim kokosa)	Kokos
Način pripreme	Grilovanje, barenje, kuvanje na pari	Prženje, pečenje	Prženje u dubokom ulju

ba da budu prilagođeni praktičnim navikama u pripremanju hrane, uzimajući u obzir lokalne navike i društveno-ekonomske faktore.

5.2 Uticaj načina života na nivo triglicerida

Ishrana bogata mononezasićenim mastima značajno poboljšava insulinsku senzitivnost u poređenju sa ishranom bogatom zasićenim mastima.¹⁷⁰ Paralelno sa tim se snižava i nivo triglicerida, posebno u postprandijalnom periodu.¹⁷¹ Relevantniji efekat na snižavanje TG se uočava kada se zasićene masti zamene sa n-6 polinezasićenim masnim kiselinama (PUFA). Značajna redukcija TG se može postići unosom visokih doza n-3 PUFA dugog lanca; međutim, pristup ishrani zasnovan isključivo na prirodnoj hrani će retko dovesti do adekvatnog unosa, koji je dovoljan za postizanje klinički signifikantnog efekta. Da bi se to postiglo, mogu se koristiti bilo farmakološki suplementi ili hrana veštački obogaćena sa n-3 PUFA.¹⁷² Osobe sa teškim oblicima hipertrigliceridemije, kod kojih su hilomikroni podjednako prisutni i u stanju gladovanja, preporučljivo je smanjiti ukupan unos masti u ishrani što je više moguće (<30g/dan). Kod ovih bolesnika, može se razmotriti unos triglicerida srednjih lanaca (od C6 do C12) kojima se izbegava formiranje hilomikrona, sa obzirom da se oni direktno transportuju portnom venom i metabolišu u jetri.

Postoji snažna povezanost između metabolizma glukoze i lipida, stoga svaka promena u metabolizmu ugljenih hidrata izazvana ishranom sa visokim unosom ugljenih hidrata će takođe dovesti do porasta koncentracije TG.^{148,165} Što je veća i brža ova promena, izraženije su i metaboličke posledice. Većina štetnih posledica ishrane sa visokim sadržajem ugljenih hidrata može biti umanjena ukoliko bi se usporilo varenje i apsorpcija ugljenih hidrata. Među namirnicama bogatim ugljenim hidratima, glikemijski indeks omogućava identifikaciju onih sa „brzom” i „sporom” apsorpcijom. Štetni efekat ishrane bogate ugljenim hidratima na nivo TG naročito je prisutan kada se konzumira hrana bogata rafiniranim ugljenim hidratima, dok je on manje naglašen ukoliko se ishrana bazira većinom na namirnicama bogatim vlaknima, sa niskim glikemijskim indeksom. Ovo se posebno odnosi na osobe koje imaju dijabetes ili metabolički sindrom (MetS).^{173,174}

Uobičajen unos značajnih količina fruktoze (>10% energije) doprinosi porastu TG, posebno kod osoba sa hipertrigliceridemijom. Ovi efekti su doznno zavisni; sa redovnim dnevnim unosom fruktoze koji čini 15-20% ukupnog energetskeg unosa porast triglicerida iznosi 30-40%. Sukroza, disaharid koji sadrži glukozu i fruktozu, predstavlja važan izvor fruktoze u ishrani.^{158,175}

Redukcija telesne mase poboljšava insulinsku senzitivnost i snižava nivo triglicerida. U mnogim studijama smanjenje vrednosti TG usled gubitka telesne mase iznosi između 20-30%; ovaj efekat se obično održava sve dok se telesna masa ponovo ne poveća. Redovna fizička aktivnost snižava vrednosti TG u plazmi i više od efekta koji ima redukcija telesne mase.^{150,169,176}

Unos alkohola ima veliki uticaj na nivo TG. Dok kod osoba koje imaju hipertrigliceridemiju, čak i male količi-

ne alkohola mogu podstaći dalji porast koncentracije TG, u opštoj populaciji alkohol ima štetni efekat na nivo TG samo ako je unos prekomeran.^{152,177}

5.3 Uticaj načina života na nivo HDL-holesterola

Zasićene masne kiseline (ZMK) dovode do porasta nivoa HDL-C paralelno sa porastom LDL-C; nasuprot trans mastima koje ih snižavaju.¹³⁷ Unos mononezasićenih masnih kiselina (MUFA) kao zamene za ZMK nema skoro nikakav efekat na HDL-C, dok n-6 polinezasićene masne kiseline (PUFA) dovode do njegovog blagog snižavanja. Uopšteno, n-3 masne kiseline imaju ograničen (<5%) ili nikakav efekat na nivo HDL-C.^{156,172}

Povećan unos ugljenih hidrata, kao izokalorijske zamenе za unos masti, je udružen sa značajnim snižavanjem vrednosti HDL-C [0,01mmol/L (0,4 mg/dL) za svaki 1% zamenjene energije]. U ovom pogledu, čini se da glikemijski indeks i sadržaj vlakana nemaju relevantnu ulogu.^{178,179} Uticaj unosa fruktoze/sukroze na HDL-C se ne razlikuje bitno od unosa drugih rafiniranih ugljenih hidrata.^{158,159} Umeren unos alkohola je udružen sa porastom nivoa HDL-C u poređenju sa apstinentima, i odnos je doznno zavistan. Smanjenje telesne mase ima povoljan efekat na nivo HDL-C: uočava se porast od 0,01mmol/L (0,4mg/dL) za svaki kg smanjenja telesne mase kada je telesna težina stabilizovana. Aerobna fizička aktivnost koja odgovara ukupnoj energetskej potrošnji od 1500-2200 kcal/nedeljno, kao što je 25-30 km brzog hoda nedeljno (ili bilo koja ekvivalentna aktivnost), može dovesti do porasta nivoa HDL-C od 0,08-0,15 mmol/L (3,1-6 mg/dL).¹⁷⁶ Prestanak pušenja takođe može doprineti porastu HDL-C, pod uslovom da je sprečen porast telesne mase, što se vrlo često sreće ubrzo nakon prestanka pušenja.¹⁶³

5.4 Preporuke o načinu života u cilju poboljšanja lipidnog profila u plazmi

LDL-C predstavlja primarni cilj za smanjenje KV rizika i zbog toga zaslužuje poseban naglasak u proceni mera koje će u promeni načina života korisno uticati na prevenciju KVB. Međutim, možda bi bilo prikladno da ishrana koja se preporučuje opštoj populaciji, posebno osobama sa povišenim KV rizikom, ne utiče samo na smanjenje LDL-C, već bi trebalo i da poboljša nivo TG i HDL-C u plazmi (Tabela 12). Ovaj odeljak se fokusira na ishranu i druge faktore načina života koji imaju uticaj na lipide. Treba imati na umu da namirnice u ishrani, ostali faktori životnog stila i gubitak telesne mase, takođe, doprinose smanjenju ukupnog KV rizika kroz njihov uticaj na druge faktore rizika kao što su hipertenzija, supklinička inflamacija ili poremećena insulinska senzitivnost.

5.4.1 Telesna masa i fizička aktivnost

Kako prekomerna uhranjenost, gojaznost i abdominalna gojaznost često doprinose dislipidemiji, trebalo bi smanjiti kalorijski unos i povećati energetske potrošnje kod osoba sa izraženom gojaznošću i/ili abdominalnom gojaznošću. Prekomerna uhranjenost se definiše kao in-

deks telesne mase (BMI – body mass index) ≥ 25 –30 kg/m², a gojaznost kao BMI ≥ 30 kg/m².

Abdominalna gojaznost se može lako detektovati merenjem obima struka, što bi trebalo uraditi kod svih osoba koje su ili prekomerno uhranjene, imaju dislipidemiju ili imaju povišen KV rizik. Merenja obima struka >80 cm kod žena bilo koje etničke pripadnosti i >94 cm kod muškaraca Evropskog porekla ili >90 cm kod muškaraca Azijskog porekla ukazuju na prisustvo abdominalne gojaznosti, čak i kod osoba sa normalnom telesnom masom. (Tabela 14)¹⁸⁰ Smanjenje telesne mase, čak i kada je umereno (5–10% od početne telesne mase), poboljšava poremećaje lipida i povoljno utiče na druge KV faktore rizika koji su često prisutni kod osoba sa dislipidemijama.¹⁴⁷ Hipolipidemijski efekat je više naglašen ukoliko je i gubitak telesne mase izraženiji, što je primećeno kod jako gojaznih pacijenata koji su podvrgnuti barijatrijskoj hirurgiji. Čini se da ovakav tretman ima blagotvorne efekte ne samo na celokupni profil faktora rizika, već i na KV događaje.¹⁸¹

Gubitak telesne mase se može postići smanjenjem unosa hrane bogate energijom, koji dovodi do kalorijskog deficita od 300–500 kcal/dnevno. U cilju postizanja dugotrajne efikasnosti, ovaj savet bi trebalo da bude sastavni deo strukturisanog, intenzivnog edukativnog programa o načinu života. Da bi se olakšalo održavanje telesne mase blizu ciljnih vrednosti, uvek je prikladno savetovati osobe sa dislipidemijama da se bave redovnom fizičkom aktivnošću umerenog intenziteta.¹⁵⁰

Umeren gubitak telesne mase i redovna fizička aktivnost umerenog intenziteta su vrlo efektivni u prevenciji dijabetesa tipa 2 i poboljšanju svih metaboličkih poremećaja i KV faktora rizika udruženih sa insulinskom rezistencijom, koja je vrlo često povezana sa abdominalnom gojaznošću. Treba podsticati fizičku aktivnost, sa ciljem da ona bude svakodnevna, najmanje 30 min.¹⁶⁹

Tabela 14. Definicija centralne gojaznosti

	Obim struka
Pripadnici bele rase	muškarci ≥ 94 cm, žene ≥ 80 cm
Žitelji Južne Azije, Kinezi, Japanci	muškarci ≥ 90 cm, žene ≥ 80 cm
Žitelji Južne i Centralne Amerike	Koristiti preporuke za žitelje Južne Azije dok ne budu dostupni specifičniji podaci.
Žitelji Sub-Saharske Afrike	Koristiti evropske podatke dok ne budu dostupni specifičniji podaci.
Žitelji Istočnog Mediterana i Srednjeg Istoka (Arapska populacija)	Koristiti evropske podatke dok ne budu dostupni specifičniji podaci.

5.4.2 Masnoće u ishrani

Ograničavanje unosa trans masti, koliko god je moguće, je ključna mera u prevenciji KVB ishranom. Pokušaj da se izbegne hrana napravljena sa prerađenim izvorima trans masti obezbeđuje najefikasnije sredstvo za smanjenje unosa trans masti na <1% energije. S obzirom da trans

masne kiseline proizvedene parcijalnom hidrogenizacijom biljnih ulja predstavljaju 80% ukupnog unosa, prehrambena industrija ima važnu ulogu u smanjivanju sadržaja trans masnih kiselina u hrani. Kao i za zasićene masti, njihov unos treba da bude <10% ukupnog kalorijskog unosa, a treba da bude još niži (<7% ukupne energije) ukoliko je prisutna hiperholesterolemija. Za većinu osoba, prihvatljiv je širok raspon ukupnog unosa masti, a zavisi od individualnih preferenci i karakteristika. Međutim, unos masti koji prelazi >35% od ukupnog kalorijskog unosa, je generalno udružen sa povećanim unosom zasićenih masti i kalorija. Nasuprot tome, snižen unos masti i ulja povećava rizik od neadekvatnog unosa vitamina E i esencijalnih masnih kiselina, i može doprineti nepovoljnim promenama nivoa HDL-C.¹⁶⁵

Unos masti treba da predominantno bude iz izvora koji sadrže MUFA i n-3 i n-6 PUFA. Međutim, unos n-6 PUFA treba ograničiti na <10% energetske unosa, da bi se smanjio na minimum rizik od peroksidacije lipoproteina plazme i da bi se izbeglo bilo kakvo klinički relevantno smanjenje HDL-C.¹⁸² Ne postoji dovoljno podataka koji bi omogućili kreiranje preporuka u pogledu optimalnog odnosa n-3:n-6 masnih kiselina.^{182,183} Unos holesterola ishranom treba smanjiti (<300 mg/dnevno), posebno kod osoba sa visokim vrednostima holesterola u plazmi.

5.4.3 Ugljeni hidrati i vlakna u ishrani

Unos ugljenih hidrata bi trebalo da bude u rasponu od 45 do 55% ukupnog energetske unosa. Trebalo bi podstaći unos povrća, leguminoza, voća, orašastih plodova i žitarica od celog zrna, zajedno sa svim ostalim namirnicama bogatim dijetalnim vlaknima sa malim glikemijskim indeksom. Ishrana sa modifikovanim unosom masti, koja obezbeđuje 25–40g ukupnog unosa vlakana, uključujući najmanje 7–13g rastvorljivih vlakana, se dobro podnosi, efikasna je i preporučuje se za kontrolu lipida; nasuprot tome, nema opravdanja da se preporučuje dijeta sa malim unosom ugljenih hidrata.¹⁶⁴

Unos šećera ne bi trebalo da prelazi 10% ukupnog energetske unosa (uz dodatak količini koja je prisutna u prirodnim namirnicama kao što su voće i mlečni proizvodi); restriktivniji stav u pogledu unosa šećera može biti koristan kod onih koji imaju potrebu za gubitkom telesne mase ili sa visokim vrednostima TG, MetS ili dijabetesom. Bezalkoholna pića treba umereno konzumirati, dok ih kod osoba sa povišenim trigliceridima treba drastično ograničiti.^{158,159}

5.4.4 Alkohol

Umerena upotreba alkohola (do 20g/dnevno za muškarce i 10g/dnevno za žene) je prihvatljiva za one koji povremeno konzumiraju alkohol, pod uslovom da nemaju povišene vrednosti triglicerida.

5.4.5 Pušenje

Prestanak pušenja pokazuje jasnu korist u pogledu ukupnog KV rizika, posebno HDL-C, ali posebnu pažnju treba usmeriti u pravcu prevencije porasta telesne mase kod osoba koje prekidaju pušenje.¹⁶³

5.5 Suplementi u ishrani i funkcionalna hrana u lečenju dislipidemija

Razvijene su inovativne strategije ishrane u cilju poboljšanog lečenja dislipidemija. One se baziraju ili na zameni „rizičnih“ namirnica u ishrani, ili na podsticanju unosa „zdravih“ funkcionalnih namirnica sa specifičnim ciljem i/ili unos suplemenata; ti takozvani „nutraceutici“ („nutraceuticals“ od reči nutrition + pharmaceutical) mogu se koristiti kao alternativa ili kao dodatak lekovima za snižavanje lipida.¹⁸⁴ Nutritivna procena funkcionalne hrane obuvata ne samo traženje kliničkih dokaza o njihovim korisnim efektima na poboljšanje zdravlja ili smanjenje rizika za oboljevanje, već i demonstraciju njihove dobre podnošljivosti i odsustva velikih neželjenih efekata. Svaka tvrdnja o zdravstvenim efektima hrane treba da bude zasnovana na rezultatima studija intervencije na ljudima koje su u skladu sa predloženim tvrdnjama. Uopšte, trenutno dostupni dokazi o funkcionalnoj hrani identifikovanoj u ovoj oblasti, su nekompletni; najveći problem predstavlja odsustvo studija intervencije koje su bazirane na ishrani i dovoljno dugog trajanja da bi bile relevantne za prirodni tok dislipidemija i KVB.

5.5.1 Fitosteroli

Osnovni fitosteroli su sitosterol, kampesterol i stigmasterol i prirodno se nalaze u biljnim uljima i u malim količinama u povrću, svežem voću, kestenu, žitaricama i leguminozama. Unos biljnih sterola putem hrane se kreće u rasponu od prosečnih 250 mg/dan u Severnoj Evropi do 500 mg/dan u Mediteranskim zemljama. Fitosteroli su u kompetitivnom odnosu sa holesterolom za apsorpciju u crevima i na taj način utiču na nivo ukupnog holesterola.

Fitosteroli se dodaju namazima i biljnim uljima (funkcionalni margarin, puter i ulja za kuvanje), kao i jogurtima i drugoj hrani; međutim osnova hrane ne utiče značajno na efikasnost fitosterola u snižavanju holesterola u ekvivalentnim dozama.¹⁴² Dnevni unos od oko 2g fitosterola može efikasno da snizi ukupni holesterol i LDL-C za 7-10% kod ljudi (sa značajnim stepenom heterogenosti među individualnim osobama), dok ima mali ili nikakav efekat na vrednosti HDL-C i TG.¹⁴³ Iako je pokazan jasan efekat biljnih sterola na nivoe TC, nisu sprovedene studije koje bi pokazale sledstveni efekat na KVB. Ipak, meta-analiza Robinsona et al.¹³¹ pokazuje da se smanjenje LDL-C pretvara u korisne KV efekte, nezavisno od mehanizma koji je uključen. Potrebno je dugoročno praćenje da bi se garantovala sigurnost redovne upotrebe proizvoda obogaćenih fitosterolima. Moguće sniženje nivoa karotenoida i liposolubilnih vitamina pomoću sterola/stanola može se preduprediti balansiranom ishranom bogatom ovim nutrijentima.¹⁸⁵ Na osnovu snižavanja LDL-C i odsustva neželjenih efekata, funkcionalna hrana sa biljnim sterolima/stanolima (najmanje 2 g/dnevno uz glavni obrok) može se razmotriti kod: (I) osoba sa visokim vrednostima holesterola i umerenim ili niskim celokupnim KV rizikom koji nisu kvalifikovani za farmakološku terapiju; (II) kao dodatak farmakološkoj terapiji kod osoba sa visokim i vrlo visokim rizikom kod kojih nije postignut uspeh u dostizanju ciljnih vrednosti

LDL-C sa statinima ili su intolerantni na statine; i (III) kod odraslih i dece (>6 godina) sa familijarnom hiperholesterolemijom u skladu sa sadašnjim preporukama.¹⁴²

5.5.2 Monakolin i fermentisani crveni pirinač

Fermentisani crveni pirinač (Red Yeast Rice – RYR) je izvor fermentisanog pigmenta koji je u Kini korišćen vekovima kao prehrambena boja i pojačivač ukusa. Njegov hipoholesterolemijski efekat je povezan sa mehanizmom sličnom statinima, odnosno inhibicijom hidroksimetilglutaril - koenzim A reduktaze (HMG-CoA), koji poseduje monakolin kao bioaktivni sastojak. Različiti komercijalni preparati RYR imaju i različite koncentracije monakolina, pa shodno tome snižavaju TC i LDL-C u varijabilnom stepenu, ali dugoročna sigurnost redovne upotrebe ovih proizvoda nije još uvek potpuno dokumentovana. Međutim, kod nekih ljudi koji su koristili ove nutraceutike prijavljeni su neželjeni efekti slični onima koji su primećeni kod statina. Pored toga, njihov kvalitet takođe može značajno varirati.

U jednoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji u Kini kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, delimično prečišćen ekstrakt fermentisanog crvenog pirinča je doveo do smanjenja ponavljanih neželjenih događaja za 45%.¹⁴⁴ Nijedna druga studija nije sprovedena da bi potvrdila ove tvrdnje. Klinički značajan hipoholesterolemijski efekat (do 20% smanjenja) je opažen kod proizvoda koji obezbeđuju RYR u dnevnoj dozi od ~2,5-10 mg monakolina K.¹⁴⁶ Nutraceutici koji sadrže prečišćeni RYR mogu se uzeti u obzir kod osoba sa povišenim koncentracijama holesterola u plazmi, koji nisu kvalifikovani za lečenje statinima u pogledu njihovog globalnog KV rizika.

5.5.3 Dijetetska vlakna

Raspoloživi dokazi konzistentno pokazuju efekat vlakana rastvorljivih u vodi porekla iz ovsa i ječma, beta-glukana, na snižavanje TC i LDL-C. Hrana obogaćena ovim vlaknima se dobro podnosi, efikasna je i preporučuje se za snižavanje LDL-C u dnevnoj dozi od najmanje 3 g/dnevno.^{186,187}

5.5.4 Soja proteini

Smatra se da proteini iz soje, kada zamenjuju hranu koja sadrži proteine životinjskog porekla, imaju skroman efekat na smanjenje LDL-C.¹⁵¹ Međutim, ovo nije potvrđeno kada se uzmu u obzir i promene u drugim prehrambenim komponentama.

5.5.5 Polikozanoli i berberin

Polikozanol je prirodna mešavina alifatičnih alkohola dugog lanca ekstrahovanih primarno iz voska šećerne trske.¹⁸⁸ Studije pokazuju da polikozanol iz šećerne trske, pirinča ili pšeničnih klica nema značajan efekat na LDL-C, HDL-C, TG, apoB, Lp(a), homocistein, hs-CRP, fibrinogen ili faktore koagulacije krvi.¹⁸⁹

Što se tiče berberina, nedavna meta-analiza je izučavala njegove efekte na lipide plazme kod ljudi; šest studija je korišćeno u ovu svrhu: grupa sa berberinom je

sadržala 229 pacijenata, a kontrolna grupa 222 pacijenata.¹⁹⁰ Sve studije, koje pokazuju statistički značajnu heterogenost, su izvedene u Kini kod ljudi azijske nacionalnosti. Komparativna analiza uticaja berberina i promena načina života u odnosu na placebo je ukazala da su u grupi sa berberinom nivoi LDL-C i TG u plazmi mnogo efikasnije sniženi u odnosu na kontrolnu grupu. Ipak, zbog nedostatka visoko kvalitetnih randomizovanih kliničkih studija efikasnost berberina u lečenju dislipidemija mora biti dodatno potvrđena.

5.5.6 n-3 nezasićene masne kiseline

Dokazi iz opservacionih studija, podržavaju preporuke da unos ribe (najmanje dva puta nedeljno) i suplemenata sa n-3 masnim kiselinama dugog lanca u maloj dozi mogu smanjiti rizik od KV smrti i šloga u primarnoj prevenciji, ali nemaju značajnih efekata na metabolizam lipoproteina u plazmi.¹⁸³ Farmakološke doze n-3 masnih kiselina (2-3 g/dnevno) smanjuju nivo TG do 30%, ali veće doze mogu povećati LDL-C. Alfa-linoleinska kiselina (n-3 masna kiselina srednjeg lanca prisutna u kestenu, nekom povrću i uljima nekih semenki) ima manje efekta na vrednosti TG. n-3 PUFA dugih lanaca takođe snižavaju postprandijalni lipemijski odgovor.^{156,172}

5.6 Druge karakteristike zdrave ishrane koja doprinose prevenciji kardiovaskularnih bolesti

Rezultati studije PREDIMED su jasni u pogledu podrške ishrani inspirisanoj tradicionalnom mediteranskom dijetom kao efikasnim pristupom u prevenciji KVB promenom načina života. Ovaj način ishrane se odlikuje redovnim konzumiranjem ekstra-devičanskog maslinovog ulja, voća, orašastih plodova, povrća i žitarica, umerenim unosom ribe i živinskog mesa i niskim unosom mlečnih proizvoda, crvenih mesa, mesnih prerađevina i slatkiša, vino se konzumira umereno uz obroke.¹³⁷ Način ishrane inspirisan ovim modelom treba preporučiti i za primarnu i sekundarnu prevenciju KVB.

Jedna od važnih osobina ove vrste ishrane predstavlja unos velikih količina voća i povrća različitih vrsta koja obezbeđuju dovoljnu količinu i raznovrsnost minerala, vitamina i antioksidanata, naročito polifenola. Prikuplja se novi dokazi o mogućim korisnim efektima ovih jedinjenja, koja su takođe prisutna u maslinovom ulju, crvenom vinu, kafi, čaju i kakaou, na subkliničku inflamaciju i endotelnu funkciju, kao i na njihov korisni uticaj na vrednosti TG u plazmi našte i naročito u postprandijalnom periodu.

U pogledu konzumiranja ribe, opštoj populaciji se preporučuju najmanje dve porcije nedeljno za prevenciju KVB, zajedno sa redovnim konzumiranjem drugih izvora n-3 PUFA (orašasti plodovi, soja, ulje lana). Za sekundarnu prevenciju KVB, upotreba suplemenata n-3 PUFA se više ne preporučuje u svetlu nedavnih dokaza

koji ne pokazuju da postoji korist za KVB od suplementacije kod ljudi koji su već doživeli neki KV događaj. Prethodne randomizovane kontrolisane studije gde je pokazana korist suplementacije omega-3 masnim kiselinama nisu bile slepe ili su korišćene male doze standardnih KV lekova (kao što su statini).

Unos soli treba ograničiti na <5g/dnevno, ne samo smanjivanjem količine, koja se koristi za začinjavanje hrane, već posebno redukcijom unosa hrane koja se konzervira dodavanjem soli; ove preporuke moraju biti još strože kod osoba sa hipertenzijom i MetS.¹³²⁻¹³⁴

Izbor hrane koja utiče na smanjenje TC i LDL-C je sumirana u Tabeli 13. U Prilogu 9. navedene su sve mere za promenu načina života i izbori zdravih namirnica koje utiču na ukupni KV rizik. Sve osobe bi trebalo savetovati da se pridržavaju načina života koji je povezan sa manjim rizikom za KVB. Osobe sa visokim rizikom, naročito one sa dislipidemijama, treba da dobiju savet za ishranu od nutricioniste, ukoliko je moguće.

Prilog 9. Sažetak mera u promeni načina života i izboru zdrave hrane u cilju smanjenja ukupnog KV rizika

Preporuke za ishranu uvek treba da uzmu u obzir lokalne navike u ishrani; međutim treba promovisati izbor zdrave hrane iz drugih kultura.

Treba jesti raznovrsnu hranu. Energetski unos treba prilagoditi da bi se sprečila prekomerna uhranjenost i gojaznost.

Podsticati unos voća, povrća, leguminoza, orašastih plodova, namirnica od celog zrna žitarica i ribe (posebno masne).

Namirnice bogate trans ili zasićenim mastima (tvrđi margarin, tropska ulja, masno i prerađeno meso, slatkiši, pavlaka, puter, običan sir) treba zameniti gore nabrojanim namirnicama i unosom mononezasićenih masti (ekstra-devičansko maslinovo ulje) i polinezasićenih masti (netropska biljna ulja) u cilju održavanja unosa trans masti <1.0% ukupnog energetskog unosa i zasićenih masti <10% (<7% ukoliko su prisutne povišene vrednosti holesterola u plazmi)

Unos soli treba smanjiti na <5g/dnevno izbegavanjem dosoljavanja hrane i ograničavanjem soli prilikom pripreme hrane, izborom svežih ili smrznutih neslanih namirnica; mnoga gotova jela, uključujući hleb, sadrže veliku količinu soli.

Za one koji konzumiraju alkoholna pića, treba savetovati umeren unos (<10 g/dnevno za žene i <20 g/dnevno za muškarce), a pacijenti koji imaju hipertrigliceridemiju treba da apstiniraju.

Konzumiranje bezalkoholnih pića i namirnica sa dodatim šećerom, naročito sokova, treba ograničiti, posebno osobama koje imaju prekomernu težinu, trigliceridemiju, metabolični sindrom ili dijabetes.

Treba ohrabrivati fizičku aktivnost, sa ciljem da se sprovodi redovna fizička aktivnost najmanje 30min/dnevno svaki dan.

Izbegavati upotrebu i izloženost duvanskim proizvodima.

6. Lekovi u lečenju hiperholesterolemije

6.1. Statini

6.1.1 Mehanizam delovanja

Statini snižavaju sintezu holesterola u jetri kompetitivnom inhibicijom aktivnosti HMG-CoA reduktaze. Smanjenje intracelularne koncentracije holesterola, indukuje povećanu ekspresiju receptora za lipoproteine niske gustine (LDLR) na površini hepatocita, što dovodi do povećanog preuzimanja LDL-C iz krvi i posledičnog snižavanja koncentracije LDL-C u plazmi kao i drugih lipoproteina koji sadrže apoB, uključujući i partikule bogate trigliceridima (TG).

Stepen smanjenja LDL-C je dozno zavistan i varira među različitim statinima (Figura A i Tabela A).¹⁹¹ Takođe, postoji znatna interindividualna varijacija u smanjenju LDL-C sa istim dozama leka.⁶¹ Slab odgovor na terapiju statinima u kliničkim studijama je do određene mere uzrokovano lošom komplijansom, ali može biti objašnjen i genetskom osnovom obuhvatajući varijacije u genima koji su uključeni u metabolizam holesterola i preuzimanje statina i njihov metabolizam u jetri.^{192,193} Pored toga, treba razmotriti stanja koja uzrokuju visoke vrednosti holesterola (npr. hipotireoidizam). Zaista, interindividualne varijacije u odgovoru na terapiju statinima opravdavaju nadgledanje individualnog odgovora nakon započinjanja terapije.

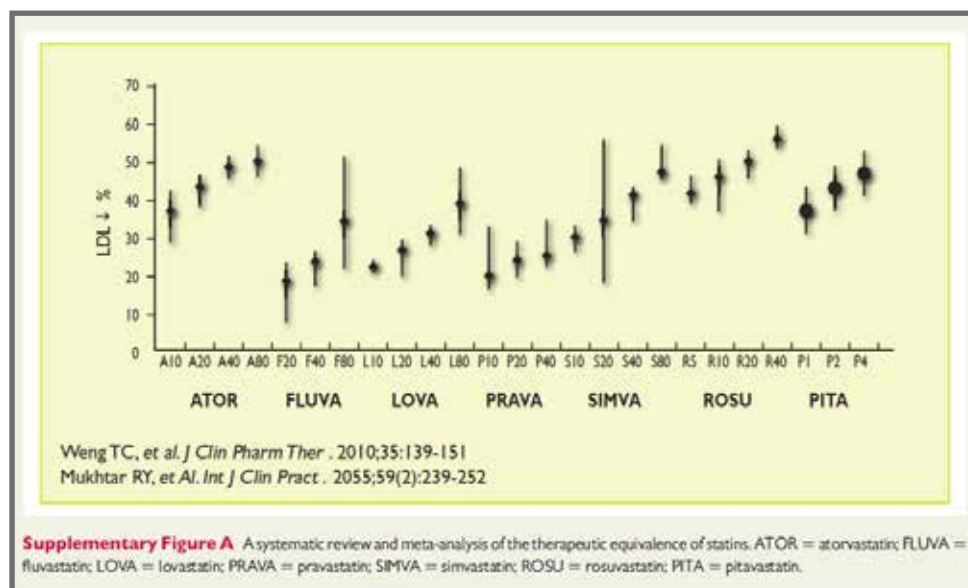


Tabela A. Smanjenje holesterola niske gustine (LDL-C) izraženo u procentima koje je potrebno za postizanje ciljnih vrednosti LDL-C, u funkciji početne vrednosti.

Početne vrednosti LDL-C		Smanjenje da bi se postigla ciljna vrednost LDL-C, %		
mmol/L	~mg/dL	<1,8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2,6 mmol/L (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2-6.2	200-240	65-70	50-60	40-55
4.4-5.2	170-200	60-65	40-50	30-45
3.9-4.4	150-170	55-60	35-40	25-30
3.4-3.9	130-150	45-55	25-35	10-25
2.9-3.4	110-130	35-45	10-25	<10
2.3-2.9	90-110	22-35	<10	-
1.8-2.3	70-90	<22	-	-

6.1.2 Efikasnost prevencije kardiovaskularnih bolesti u kliničkim studijama

Statini su jedni od najviše proučavanih lekova u prevenciji KVB, pa bi bavljenje pojedinačnim studijama prevazišlo obim ovih smernica. Brojne velike studije su pokazale da statini značajno snižavaju KV morbiditet i mortalitet i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji, kod oba pola i u svim starosnim grupama. Takođe, pokazano je da statini usporavaju progresiju ili čak utiču na regresiju ateroskleroze koronarnih krvnih sudova.

Meta-analize. Sproveden je veliki broj meta-analiza da bi se analizirao efekat statina u velikim populacijama i njihovim podgrupama.^{64-66, 68, 129, 194-200} U velikoj CTT studiji (Cholesterol Treatment Trialist), koja je analizirala podatake >170.000 učesnika iz 26 randomizovanih kontrolisanih studija o statinima, objavljeno je da se za svako smanjenje LDL-C od 1 mmol/L (40mg/dL) proporcionalno smanjuje mortalitet od svih uzroka za 10% i redukuje se stopa mortaliteta od koronarne arterijske bolesti za 20%. Rizik od velikih koronarnih događaja je smanjen za 23%, a rizik od moždanog udara je smanjen za 17% za svako smanjenje LDL-C od 1 mmol/L (40mg/dL). Prednosti su bile slične u svim ispitivanim podgrupama. Korisni efekti su bili značajni već u prvoj godini, ali su bili i veći u narednim godinama. Kod onih koji su primali statine nije primećen porast rizika za bilo koji nekardiovaskularni uzrok smrti, uključujući karcinom.

Druge meta-analize su potvrdile ove rezultate, dolazeći suštinski do istih zaključaka. Većina meta-analiza uključuje studije, kako u primarnoj, tako i u sekundarnoj prevenciji. Apsolutna korist od terapije statinima može biti manje uočljiva kod pacijenata u primarnoj prevenciji, koji su obično u manjem riziku. Nekoliko meta-analiza je posebno izučavalo primenu statina u primarnoj prevenciji.^{66, 68, 199} Najveća od njih je objavljena u Kohranovoj bazi.²⁰⁰ Analiza je obuhvatila 19 studija sa različitim statinima, sa nešto drugačijim kriterijumima za uključivanje. Ova analiza je pokazala da je mortalitet od svih uzroka smanjen za 14%, broj kardiovaskularnih događaja je smanjen za 27%, broj fatalnih i nefatalnih koronarnih događaja za 27% i moždanih udara za 22%, za svako smanjenje LDL-C od 1 mmol/L (40mg/dL). Smanjenje relativnog rizika je bilo približno isto kao i u sekundarnoj prevenciji. Slični rezultati su

primećeni u analizi lečenja statinom kod ljudi sa niskim rizikom za vaskularna oboljenja.⁶⁶ Međutim, treba naglasiti da je kod ispitanika sa niskim rizikom, smanjenje apsolutnog rizika takođe manje.

Trenutno dostupni dokazi iz meta-analiza sugerišu da je klinička korist uglavnom nezavisna od tipa statina, ali da zavisi od stepena smanjenja LDL-C, stoga upotrebljeni statin treba da odražava ciljnu vrednost LDL-C kod svakog pacijenta.

Može biti predložena sledeća shema.

Proceniti ukupni KV rizik kod pojedinca.

Uključiti pacijenta u odlučivanje o načinu regulisanja kardiovaskularnog rizika.

Identifikovati ciljnu vrednost LDL-C za dati nivo rizika.

Preračunati procenat smanjenja LDL-C koji je potreban da bi se postigla ciljna vrednost.

Izabrati statin i dozu koji u proseku mogu obezbediti ovo smanjenje.

Odgovor na primenu statina je varijabilan, zbog čega može biti potrebno titriranje doze.

Ukoliko se sa najvećom dozom statina koja se toleriše ne postigne ciljna vrednost, razmotriti kombinaciju lekova.

Osim toga, kod osoba sa visokim i vrlo visokim rizikom trebalo bi postići smanjenje LDL-C za $\geq 50\%$.

Naravno, ovo su opšti kriterijumi za izbor leka. Faktori kao što su kliničko stanje pojedinca, pridružena medikamentna terapija, podnošenje samog leka, lokalna tradicija u lečenju i cena leka će igrati glavnu ulogu u određivanju konačnog izbora leka i doze.

Ostali efekti statina. Iako je smanjenje LDL-C, značajan efekat statina, predložen je niz drugih potencijalno važnih efekata (pleotropni efekti statina).^{201,202} Među takvim efektima, koji su potencijalno važni za prevenciju KVB, su antiinflamatorni i antioksidantni efekti terapije statinom. Efekti su pokazani *in vitro* i u eksperimentalnim sistemima, ali njihov klinički značaj ostaje kontroverzan.²⁰³

Pored toga, izučavani su efekti statina na niz drugih kliničkih stanja uključujući demenciju²⁰⁴, steatozu jetre²⁰⁵, karcinom^{206,207}, venski tromboembolizam²⁰⁸ i sindrom policističnih jajnika²⁰⁹. Dostupni podaci su kontroverzni i do sada nije pokazano klinički značajno dejstvo ovih lekova na navedena stanja. Statini, takođe, snižavaju trigliceride za 30-50% i mogu povećati HDL-C za 5-10%. Za indikacije za primenu statina u hipertrigliceridemiji pogledati odeljak 7.4.

Predloženi efekat na Alchajmerovu bolest je nedavno predstavljen u Kohranovoj analizi, koja nije pokazala pozitivan uticaj statina. Pored toga, prikazi slučajeva o neurokognitivnim sporednim efektima statina nisu potvrđeni u analizama na većim populacijama pacijenata niti u meta-analizama.²¹⁰

6.1.3 Neželjeni efekti statina

Statini se međusobno razlikuju prema njihovoj apsorpciji, bioraspoloživosti, vezivanju za proteine plazme, izlučivanju i rastvorljivosti. Lovastatin i simvastatin se nalaze u formi neaktivnog leka (proleka), dok se ostali dostupni statini primenjuju u njihovoj aktivnoj formi. Step en apsorpcije se kreće u rasponu između 20 i 98%. Mnogi statini podležu značajnom metabolizmu u jetri

posredstvom izoenzima citohroma P450 (CYP), osim pravastatina, rosuvastatina i pitavastatina. Ovi enzimi se uglavnom nalaze u jetri i zidu creva. Iako se statini, uglavnom, dobro podnose, moraju se uzeti u obzir neželjeni efekti prilikom njihovog propisivanja.

Mišić. Mišićni simptomi su najčešće opisivani klinički relevantni neželjeni efekti statina.⁵⁷ Rabdomioliza je najteža forma statinom indukovane miopatije, koja se odlikuje izraženim bolom u mišićima, nekrozom mišića i mioglobinurijom koja potencijalno može dovesti do bubrežne slabosti i smrti. U slučaju rabdomiolize vrednosti kreatin-kinaze (CK) su povišene više od 10 puta, često i do 40 puta od gornje normalne vrednosti. Procenjeno je da je učestalost rabdomiolize 1-3 slučaja /100 000 pacijent-godina.²¹² Mnogo češće opisivani neželjeni efekat na mišić je bol u mišićima i osetljivost (mijalgija) bez porasta vrednosti CK i velikog gubitka funkcije. Međutim, stvarna učestalost ovog neželjenog efekta je nejasna i varira između različitih izveštaja. U meta-analizama i randomizovanim kontrolisanim studijama nije pokazana povećana učestalost u grupi učesnika lečenih statinom.^{213, 214} Sa druge strane, u opservacionim studijama učestalost varira između 10 i 15%.^{215,216} Jedna studija, dizajnirana specifično da ispita efekat statina na mišićne simptome, sugerise da je učestalost mišićnih tegoba ~5%.²¹⁷ Dijagnoza se zasniva na kliničkoj opservaciji i tome da li će simptomi nestati nakon obustavljanja terapije, a vratiti se nakon ponovnog uvođenja leka. Simptomi su često nejasni i često je teško potvrditi povezanost sa primenom statina. Kod pacijenata sa visokim rizikom za KVB, neophodno je potvrditi dijagnozu pre nego što se obustavi terapija i pacijent ostavi bez korisnih efekata statina. Utvrđeni su faktori rizika za pojavu neželjenih efekata na mišićima. Među njima, posebno treba razmotriti interakciju sa pridruženom medikamentnom terapijom (pogledati ispod). Predlog praktičnih mera za zbrinjavanje mišićnih simptoma je dat u suplementu. Kod pacijenata sa visokim ili vrlo visokim rizikom za KVB, treba razmotriti lečenje sa najvećom dozom statina koja se toleriše, u kombinaciji sa inhibitorom apsorpcije holesterola, i ukoliko je dostupno, razmotriti primenu PCSK9 inhibitora.^{218, 219} Nekoliko studija je pokazalo značajan efekat alternativnog doziranja atorvastatina ili rosuvastatina na smanjenje LDL-C, kao što je svaki drugi dan ili dva puta nedeljno.^{57,220} Iako nisu dostupne studije sa kliničkim ishodom, ovakav tretman bi trebalo uzeti u obzir kod visoko rizičnih pacijenata koji ne tolerišu svakodnevno uzimanje statina.

Jetra. Aktivnost alanin aminotransferaze (ALT) u plazmi se najčešće koristi za procenu hepatocelularnog oštećenja. Blago povećanje ALT je prisutno kod 0.5-2.0% svih pacijenata koji koriste statine, a češće se javlja kod primene potentnijih statina ili većih doza. Klinički relevantan porast ALT se definiše kao trostruko povećanje vrednosti ovog enzima u odnosu na gornju normalnu vrednost u dva odvojena merenja. Nije pokazano da je blago povećanje ALT povezano sa tzv. pravom hepatotoksičnošću ili promenama u funkciji jetre. Progresija ka insuficijenciji jetre je izuzetno retka, pa se rutinski monitoring ALT-a tokom terapije statinom više ne preporučuje.²²¹ Pacijenti koji imaju blago povišene vrednosti ALT

zbog steatoze jetre su ispitivani tokom primene statina i nije pokazano da statini uzrokuju bilo kakvo pogoršanje oboljenja jetre.²²²⁻²³⁴

Dijabetes. Pokazano je da pacijenti koji primaju statine imaju povećan rizik od disglukemije i razvoja dijabetesa tipa 2. U meta-analizi koja je obuhvatila 91 140 učesnika, relativni rizik je povećan za 9% u odnosu na placebo. Apsolutni rizik je povećan za 0.2%.

Takođe je primećen minimalan, klinički neznačajan, porast vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1C). Procenjeno je da je potrebno lečiti 255 pacijenata tokom 4 godine da bi došlo do pojave jednog slučaja dijabetesa.²²⁵ Međutim, rizik je veći pri upotrebi potentnijih statina u većim dozama²²⁶, a rizik za pojavu dijabetesa je veći kod starijih pacijenata i u prisustvu drugih faktora rizika za dijabetes kao što su prekomerna težina i insulinska rezistencija.²²⁷ Sve u svemu, apsolutno smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti kod visokorizičnih pacijenata prevazilazi moguće negativne efekte malog povećanja incidence dijabetesa.

Bubreg. U vezi sa efektom statina na bubrežnu funkciju se još uvek raspravlja. U nedavnoj Kohranovoj analizi zasnovanoj na studijama u kojima je dostupan klirens kreatinina, a nisu zabeleženi štetni efekti statina, nije potvrđen koristan efekat statina na bubrežnu funkciju.²²⁸ Primećena je povećana učestalost proteinurije kod svih statina, ali je detaljnije analizirana za rosuvastatin, verovatno zbog velike učestalosti proteinurije koji je primećen sa većom dozom (80 mg). Za dozu od 80 mg rosuvastatina objavljena je učestalost od 12%. Sa odobrenim dozama do 40 mg učestalost je znatno niža i u skladu sa učestalošću kod drugih statina. Proteinurija indukovana statinima je tubularnog porekla i trebalo bi da nastaje usled smanjene tubularne reapsorpcije, a ne glomerularne disfunkcije.²²⁹ U eksperimentalnim sistemima pokazana je smanjena pinocitoza u bubrežnim ćelijama. Smanjena pinocitoza uzrokovana primenom statina je direktno povezana sa inhibicijom sinteze holesterola.²³⁰ U kliničkim studijama učestalost proteinurije je generalno niska i u većini slučajeva nije veća nego kod primene placeba.²³¹

6.1.4 Interakcije

Opisane su brojne značajne interakcije lekova sa statinima koje mogu povećati rizik od neželjenih efekata. Inhibitori i induktori enzimskih puteva uključenih u metabolizam statina su sumirani u *Tabeli 15*. Svi trenutno dostupni statini, osim pravastatina, rosuvastatina i pitavastatina, podležu važnom hepatičkom metabolizmu preko CYP sistema. Ovi izoenzimi su uglavnom ekspimirani u jetri i crevima. Pravastatin ne podleže metabolizmu preko CYP sistema, već se metaboliše putem konjugacije sa sulfatima. CYP3A izoenzimi posebno, ali i drugi izoenzimi poput CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 su najčešće uključeni u metabolizam statina. Na taj način drugi farmakološki supstrati CYP sistema mogu uticati na metabolizam statina. Nasuprot tome, terapija statinima može ometati katabolizam drugih lekova koji se metabolišu istim enzimskim sistemom.

Tabela 15. Lekovi koji se metabolišu putem CYP3A4 izoenzima i mogu u interakciji sa statinima dovesti do povećanog rizika od miopatije i rhabdomiolize.

Anti-infektivni lekovi	Kalcijumski antagonisti	Ostali
Itrakonazol	Verapamil	Ciklosporin
Ketokonazol	Diltiazem	Danazol
Pozakonazol	Amlodipin	Amiodaron
Eritromicin		Ranolazin
Klaritromicin		Sok od grejpfruta
Telitromicin		Nefazodon
Inhibitori HIV proteaze		Gemfibrozil

Adaptirano iz Egan i Colman²³² i Wiklund et al.²³³

Kombinacije statina sa fibratima mogu povećati rizik od miopatije. Najveći rizik postoji za gemfibrozil, zbog čega bi trebalo izbeći kombinovanje gemfibrozila sa statinima. Kada se kombinuju drugi fibrati sa statinima, poput fenofibrata, bezafibrata ili ciprofibrata, čini se da rizik za miopatiju manji.^{234, 235}

Razmatran je rizik od miopatije kod upotrebe nikotinske kiseline, ali u nedavnim pregledima literature nije pronađen povećan rizik za razvoj miopatije kod upotrebe ovog preparata.^{236, 237}

6.2 Sekvestranti žučnih kiselina

6.2.1 Mehanizam delovanja

Žučne kiseline se sintetišu iz holesterola u jetri i izlučuju se u lumen creva, ali većina žučnih kiselina se u terminalnom ileumu putem aktivne apsorpcije preuzima i potom vraća u jetru. Dva starija sekvestranta žučnih kiselina,olestiramin iolestipol, su smole koje vezuju žučne kiseline mehanizmom anjonskih izmenjivača. Nedavno je predstavljen sintetički lek kolesevelam. Vezivači žučnih kiselina se ne apsorbuju u sistemski krvotok niti se razgrađuju pod uticajem digestivnih enzima, zbog čega se korisni efekti ostvaruju indirektnim putem. Vezivanjem žučnih kiselina, ovi preparati sprečavaju reapsorpciju žučnih kiselina u krvotok i na taj način uklanjaju veliki deo žučnih kiselina iz enterohepatične cirkulacije. Jetra na taj način, zbog nedostatka žuči, sintetiše novu iz zaliha holesterola u jetri. Zbog smanjenja žučnih kiselina koje se vraćaju u jetru dolazi do ushodne regulacije ključnih enzima odgovornih za sintezu žučnih kiselina iz holesterola, naročito CYP7A1. Porast katabolizma holesterola zbog sinteze žučnih kiselina dovodi do kompenzatornog porasta aktivnosti LDL receptora u jetri, povećanog preuzimanja LDL-C iz cirkulacije i prema tome i smanjenja nivoa LDL-C u krvi. Ovi preparati, takođe, snižavaju nivo glukoze kod pacijenata sa hiperglikemijom. Nedavna Kohranova analiza je pokazala da je kolesevelam, kada je dodat drugim antidijabetičnim lekovima, pokazao značajan efekat na kontrolu glikemije, međutim potrebna su dodatna istraživanja o uticaju ovog preparata na KV rizik.²³⁸

6.2.2 Efikasnost u kliničkim studijama

Pri najvišim dozama od 24 g holestiramina, 20 g holestipola ili 4,5 g kolesevelama, primećeno je smanjenje LDL-C od 8-25%. Nije objavljeno da ovi preparati imaju značajnog efekta na HDL-C, dok mogu dovesti do povećanja triglicerida kod pacijenata sa predispozicijom.

U kliničkim studijama sekvestranti žučnih kiselina su značajno doprineli demonstriranju efikasnosti smanjenja LDL-C u redukciji KV događaja kod osoba sa hiperholesterolemijom, pri čemu je korist proporcionalna stepenu smanjenja LDL-C.²³⁹⁻²⁴¹

6.2.3 Neželjeni efekti i interakcije

Gastrointestinalni neželjeni efekti (najčešće nadutost, opstipacija, dispepsija i mučnina) su često prisutni pri upotrebi ovih lekova, čak i pri malim dozama, što ograničava njihovu praktičnu primenu. Ovi neželjeni efekti se mogu ublažiti započinjanjem lečenja sa malim dozama i unosom dovoljne količine tečnosti sa lekom. Dozu bi trebalo postepeno povećavati. Primećena je smanjena apsorpcija liposolubilnih vitamina. Pored toga, ovi lekovi mogu dovesti do porasta triglicerida u krvi kod pojedinih pacijenata.

Smole koje vezuju žučne kiseline pokazuju značajne interakcije sa mnogim često propisivanim lekovima i zbog toga bi ih trebalo uzimati ili 4h pre, ili 1h posle drugih lekova. Kolesevelam predstavlja noviju formulu sekvestranta žučnih kiselina, koja će možda imati bolju podnošljivost od holestiramina. Kolesevelam ima manje interakcija sa drugim lekovima i može se uzimati zajedno sa statinima i brojnim drugim lekovima.²⁴²

6.3 Inhibitori apsorpcije holesterola

6.3.1 Mehanizam dejstva

Ezetimib je prvi lek za snižavanje lipida koji inhibira intestinalno preuzimanje holesterola iz hrane i žučnih kiselina, bez uticaja na apsorpciju liposolubilnih nutrijenata. Inhibicijom apsorpcije holesterola na nivou četkastog pokrova tankog creva [interakcijom sa NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like protein 1)], ezetimib smanjuje količinu holesterola koji se isporučuje u jetru. Kao odgovor na smanjeno isporučivanje holesterola, jetra povećava ekspresiju LDL receptora, što dovodi do povećane eliminacije LDL-C iz krvi.

6.3.2 Efikasnost u kliničkim studijama

U kliničkim studijama, ezetimib kao monoterapija smanjuje LDL-C kod pacijenata sa hiperholesterolemijom za 15-22%. Kombinovana terapija ezetimiba sa statinom obezbeđuje dodatno smanjenje LDL-C za 15-20%. Efikasnost kombinacije ezetimiba sa simvastatinom je pokazana u SEAS studiji (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) kod pacijenata sa aortnom stenozom²⁴³ i kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću u SHARP studiji (Study of Heart and Renal Protection (pogledati poglavlja 9.7.3 i 9.9.2)). I u SEAS i SHARP studiji je pokazano smanjenje KV događaja u grupi ispitanika koja je primala simvastatin-ezetimib u odnosu na placebo.^{243, 244}

U studiji IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) ezetimib je dodat simvastatinu (40mg) kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma.⁶³ Ukupno 18 144 pacijenata je randomizovano i 5314 pacijenata je tokom 7 godina praćenja imalo neki KV događaj; 170 događaja manje (32.7 vs 34.7%) je zabeleženo u grupi koja je uzimala simvastatin sa ezetimibom ($P=0.016$). Tokom studije srednja vrednost LDL-C je iznosila 1.8 mmol/L u grupi koja je primala simvastatin i 1.4 mmol/L kod pacijenata koji su primali ezetimib plus simvastatin. Takođe, ishemijski moždani udar je smanjen za 21% u ovoj studiji ($P=0.008$). Nije bilo dokaza da je škodilo dalje smanjivanje nivoa LDL-C. U ovoj grupi pacijenata, koji su već lečeni statinom, da bi se postigle ciljne vrednosti, apsolutni benefit od dodatog ezetimiba je bio mali, iako značajan. Međutim, studija podržava tvrdnju da je smanjenje LDL-C drugim sredstvima, a ne statinima, korisno i može se postići bez štetnih efekata. Koristan efekat ezetimiba je takođe podržan genetskim studijama mutacija NPC1L1. Utvrđeno je da su prirodne mutacije koje inaktiviraju ovaj protein dovele do smanjenja LDL-C plazme i smanjenog rizika za koronarnu arterijsku bolest.²⁴⁵

Zajedno sa drugim studijama, kao što je PRECISE-IVUS studija²⁴⁶, IMPROVE-IT studija podržava predlog da ezetimib treba koristiti kao terapiju drugog reda zajedno sa statinima kada se ciljne vrednosti lipida ne mogu postići sa maksimalnom dozom statina koja se toleriše, ili kod pacijenata koji ne tolerišu statine ili ako postoje kontraindikacije za njihovu primenu.

6.3.3 Neželjeni efekti i interakcije

Ezetimib se brzo apsorbuje i odmah metaboliše intenzivno u farmakološki aktivni oblik ezetimib glukuronid. Preporučena doza ezetimiba je 10mg dnevno i može se dati ujutru ili uveče, nezavisno od unosa hrane. Ne postoje klinički značajni efekti godina života, pola ili rasne pripadnosti na farmakokinetiku ezetimiba i nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blago oštećenom funkcijom jetre ili sa blagom ili teškom bubrežnom insuficijencijom. Ezetimib se može dodati uz bilo koju dozu, bilo kog statina. Nisu primećeni značajni neželjeni efekti. Najčešći neželjeni efekti su umereno povećanje enzima jetre i bol u mišićima.

6.4 PCSK9 inhibitori

6.4.1 Mehanizam dejstva

Nedavno je postala dostupna nova klasa lekova, PCSK9 inhibitora, koji ciljaju na protein PCSK9 koji je uključen u kontrolu LDLR.²⁴⁷ Povećan nivo ili funkcija ovog proteina u plazmi smanjuje ekspresiju LDL receptora na taj način da, nakon vezivanja, pokreće katabolizam LDLR u lizozomima i indirektno povećava koncentraciju LDL-C u plazmi, dok snižen nivo/funkcija PCSK9 proteina je povezan sa nižim vrednostima LDL-C u plazmi.²⁴⁸ Terapijske strategije su razvijene uglavnom korišćenjem monoklonskih antitela koja smanjuju nivo LDL-C za ~60% nezavisno od prisustva terapije za smanjenje lipida. Mehanizam dejstva se odnosi na smanje-

nje nivoa PCSK9 u plazmi, koji zauzvrat nije dostupan za vezivanje sa LDLR. Pošto ova interakcija izaziva intracelularnu degradaciju LDLR, niži nivoi cirkulišućeg PCSK9 će rezultirati višom ekspresijom LDLR na površini ćelija, a time i smanjenjem nivoa LDL-C u cirkulaciji.²⁴⁸

6.4.2 Efikasnost u kliničkim studijama

Evropska medicinska agencija (EMA) i Uprava za hranu i lekove SAD (US Food and Drug Administration – FDA) su nedavno odobrile dva monoklonska antitela za kontrolu povišenih plazmatskih vrednosti LDL-C. Efikasnost smanjenja LDL-C je u opsegu od 50-70%, nezavisno od prisustva prateće terapije (statini, ezetimib, itd.); preliminarni podaci iz studija treće faze sugerišu smanjenje KV događaja u skladu sa postignutim smanjenjem LDL-C.^{115, 116} Nedavno objavljena meta-analiza je potvrdila ove nalaze.²⁴⁹ Nisu primećeni značajni efekti na HDL-C ni na TG. Međutim, efekat na TG mora da se potvrdi u populacijama sa većim početnim nivoima TG.

Uzimajući u obzir mehanizam delovanja, ovi lekovi su efikasni u smanjenju LDL-C kod svih pacijenata koji imaju sposobnost ekspresije LDL receptora u jetri. Zbog toga ovakav farmakološki pristup je efikasan kod najvećeg broja pacijenata, uključujući i one sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (HeFH) i, iako u manjem opsegu, kod pacijenata sa homozigotnom FH (HoFH) sa rezidualnom ekspresijom LDLR. Osobe sa HoFH koje su deficitantne u broju receptora slabo reaguju na terapiju.

Osobe sa vrlo visokim ukupnim KV rizikom, osobe sa HeFH (i neki sa HoFH) koje su na maksimalnim tolerantnim dozama lekova prve i druge linije i/ili aferezi i koji su „intolerantni“ na statine sa perzistentno visokim vrednostima LDL-C su razumni kandidati za primenu ovih lekova.

6.4.3 Neželjeni efekti i interakcije

Anti-PCSK9 monoklonska antitela se aplikuju supkutanim injekcijom, obično svake druge nedelje, u dozama do 150 mg. Ne postoje potencijalne interakcije sa oralno primenjenim lekovima, jer ne utiču na njihovu farmakokinetiku i farmakodinamiku. Anti-PCSK9 monoklonska antitela ne utiču na modulaciju puteva uključenih u biotransformaciju ili preuzimanje drugih lekova, odnosno eliminaciju iz ćelija. Među najčešće prijavljenim neželjenim efektima su prisustvo svraba na mestu aplikacije leka i simptomi slični gripu. U nekim studijama od strane pacijenata prijavljen je povećan uticaj na neurokognitivne funkcije. Ovi nalazi zahtevaju dopunsko ispitivanje.²⁵⁰

6.5 Nikotinska kiselina

Nikotinska kiselina poseduje višestruk uticaj na modulaciju lipida, od povećanja HDL-C do 25%, koje je dozno zavisno, do redukcije LDL-C za 15-18% i TG za 20-40% pri dozi od 2 g/dnevno. Nikotinska kiselina je jedinstvena u pogledu snižavanju lipida za 30% pri navedenoj dozi. Posle dve velike studije sa nikotinskom kiselinom, jedne sa niacinom sa produženim oslobađanjem²⁵¹ i druge sa niacinom u kombinaciji sa laropiprantom²⁵², koje nisu pokazale nikakav koristan efekat, čak povećanje učestalosti ozbiljnih neželjenih efekata, nijedan lek koji sadrži

nikotinsku kiselinu nije u ovom trenutku odobren u Evropi. Za ulogu nikotinske kiseline u lečenju hipertrigliceridemije, pogledati odeljak 7.6.

6.6 Kombinacije lekova

Iako se kod većine pacijenata ciljne vrednosti LDL-C postižu primenom monoterapije, značajnom procentu pacijenata sa visokim rizikom koji imaju vrlo visoke vrednosti LDL-C je potrebna dodatna terapija. Tu su, takođe, pacijenti koji ne tolerišu statine ili nisu u mogućnosti da tolerišu visoke doze statina. U ovim slučajevima, trebalo bi razmotriti kombinovanu terapiju. (Tabela 19.) Više informacija o intoleranciji statina je prikazana u Figuri C u Suplementu.

6.6.1 Statini i inhibitori apsorpcije holesterola

Kombinacija statina sa ezetimibom je diskutovana u tekstu koji prethodi. (Pogledati odeljak 6.3.2)

6.6.2 Statini i sekvestranti žučnih kiselina

Kombinacija statina iolestiramina,olestipola ili kolesevelama može biti korisna u postizanju ciljnih vrednosti LDL-C. U proseku, dodavanjem sekvestranta žučnih kiselina statinu postiže se smanjenje LDL-C za dodatnih 10-20%. Međutim, ne postoje objavljene kliničke studije sa krajnjim ishodom u vezi sa konvencionalnim sekvestrantima žučnih kiselina ili kolesevelamom u kombinaciji sa drugim lekovima. Pokazano je da kombinacija lekova dovodi do redukcije ateroskleroze, što je potvrđeno koronarnom angiografijom.²⁵³

6.6.3 Ostale kombinacije

Kod pacijenata sa visokim rizikom, kao što su oni sa familijarnom hiperholesterolemijom (FH), ili u slučaju intolerancije statina, mogu se razmotriti druge kombinacije lekova. Kombinovana terapija ezetimiba i sekvestranata žučnih kiselina (kolesevelama,olestipola iliolestiramina) je rezultovalo dodatnim smanjenjem nivoa LDL-C bez ikakvog dodatnog neželjenog efekta u poređenju sa primenom sekvestranta žučnih kiselina kao monoterapijom.²⁵⁴ Kliničke studije sa ovim kombinacijama još uvek nisu sprovedene.

Funkcionalna hrana koja sadrži fitosteroles, isto kao i tablete koje sadrže biljne steroles, dodatno snižavaju nivo LDL-C za 5-10% kod pacijenata koji su na terapiji fiksnom dozom statina, a ova kombinacija se takođe dobro podnosi i bezbedna je.^{142,255} Fitosteroli i biljni steroles bi trebalo da se uzimaju nakon obroka. Međutim, još uvek nije poznato da li oni mogu da smanje rizik od KVB, jer još uvek nisu dostupne studije koje se bave ishodom KVB kod pacijenata koji su na terapiji biljnim sterolima ili stanolima u kombinaciji sa drugim lekovima koji snižavaju lipide. Kombinacija preparata od fermentisanog crvenog pirinča sa statinima se ne preporučuje.

Kod pacijenta sa vrlo visokim rizikom, sa stalno povišenim visokim vrednostima LDL-C, uprkos tome što su lečeni maksimalnim dozama statina u kombinaciji sa ezetimibom, ili od pacijenata sa intolerancijom na statine, može se razmotriti primena PCSK9 inhibitora.

Preporuke za lečenje hiperholesterolemije su prikazane u Tabeli 16.

Tabela 16. Preporuke za farmakološko lečenje hiperholesterolemije.

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Propisati statin u najvećoj preporučenoj dozi ili najvećoj tolerantnoj dozi da bi se postigle ciljne vrednosti.	I	A	62, 64, 68
U slučaju intolerancije statina, trebalo bi razmotriti ezetimib ili smole koje vezuju žučne kiseline, ili njihovu kombinaciju.	Ila	C	239, 256, 257
Ukoliko nisu postignute ciljne vrednosti, trebalo bi razmotriti kombinaciju statina sa inhibitorom apsorpcije holesterola.	Ila	B	63
Ukoliko nisu postignute ciljne vrednosti, može se razmotriti kombinacija statina sa smolama koje vezuju žučne kiseline.	Ilb	C	
Kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom, sa perzistentno povišenim vrednostima LDL-C uprkos lečenju maksimalno tolerantnom dozom statina, u kombinaciji sa ezetimibom, ili kod pacijenata sa intolerancijom statina, može se razmotriti primena PCSK9 inhibitora.	Ilb	C	1115, 116

LDL-C = kolesterol niske gustine (low density lipoprotein cholesterol); PCSK9 = proprotein konvertaza subtilisin/keksin tip 9; ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

7. Lekovi u terapiji hipertrigliceridemije

7.1 Trigliceridi i rizik za kardiovaskularne bolesti

Iako je uloga triglicerida kao faktora rizika za kardiovaskularni događaj dokazana, nedavni podaci ukazuju na poseban značaj triglicerida bogatih lipoproteinima kao faktor rizika za kardiovaskularno oboljenje. Velike prospektivne studije su pokazale da trigliceridi van gladovanja predviđaju rizik za nastanak kardiovaskularnog oboljenja snažnije od triglicerida u gladovanju. Podaci dobijeni genetskim studijama koje su dizajnirane po modelu Mendelian randomizacije povezuju kako TG van gladovanja tako i 'preostali' kolesterol sa povećanim rizikom za nastanak KVB i ukupne smrtnosti. Preostali kolesterol je u ovim studijama izračunavan kao razlika ukupnog holesterola i zbira (HDL-C + LDL-C). Ovi genetski podaci su pokazali značaj 'preostalog' holesterola kao uzročnog faktora koji dovodi do ateroskleroze i kardiovaskularnog događaja. Takođe, 'preostali' kolesterol je dobar surogat marker triglicerida i drugih ostataka. Značaj hipertrigliceridemije kao faktora rizika za nastanak kardiovaskularnog događaja, ogleda se u činjenici da oko jedna trećina odraslih pojedinaca ima vrednosti triglicerida veće od 1,7 mmol/l (150 mg/dl). Uzroci hipertrigliceridemije su brojni, a među njima se ističe poligenska priroda kao najvažnija u prevenciji kardiovaskularnog događaja.

Tabela 17. Mogući uzroci hipertrigliceridemija

Genteska predispozicija
Gojaznost
Tip 2 dijabetes
Konзумiranje alkohola
Ishrana bogata prostim ugljenim hidratima
Bubrežna slabost
Hipotireodizam
Trudnoća (Fiziološke koncentracije trigliceride dupliraju se tokom trećeg trimestra)
Paraproteinemija i autoimuni poremećaji kao što je sistemski lupus eritematosus
Brojni medikamenti uključujući:
Kortikosteroide
Estrogeni, posebno ako se upotrebljavaju per os
Tamoksifen
Antihipertenzivi : adrenergički beta blokatori, tiazidi
Izotretionin
Smole za vezivanje žučne kiseline
Ciklosporini
Antiretrovirealni lekovi (Inhibitori proteaza)
Psihotropni lekovi, fenotiazini, druga generacija antipsihotika

7.2 Definicija hipertrigliceridemije

Definicija različitih kategorija za povišene vrednosti triglicerida u gladovanju se ne razlikuju značajno u različitim smernicama i preporukama. Prema konsenzusu Evropskog udruženja za aterosklerozu, blaga do umerana hipertrigliceridemija se definiše porastom nivoa triglicerida iznad 1,7 mmol/l (150 mg/dl) do 10 mmol/L (880 mg/dl), a ozbiljna, ako su vrednosti triglicerida veće od 10 mmol/L.

Starost/pol, rasna/etička pripadnost i način života su faktori koji modulišu nivo triglicerida u populaciji.

U opštoj populaciji u Kopenhagenu 27% ispitanika je imalo vrednost triglicerida >1,7 mmol.

Ozbiljna HTG je retka i obično je povezana sa monogenim mutacijama. Težak oblik HTG je povezan sa povećanim rizikom za pankreatitis.

7.3 Strategije za kontrolu triglicerida u plazmi

Poželjan nivo triglicerida u gladovanju (*na tašte*) je TGs ≤1.7 mmol/L (150 mg/dL). Prvi korak je razmotriti moguće uzroke HTG i proceniti ukupni KVS rizik. Primarni cilj je postizanje nivoa LDL-C preporučenog na osnovu ukupnog KV rizika. U poređenju sa dokazima o prednostima snižavanja LDL-C, dokazi o prednostima snižavanja povišenog nivoa TG su i dalje skromni i prvenstveno izvedeni iz podgrupe ili post hoc analiza. Međutim, nedavni dokazi da su TGs faktori rizika, usloviće potrebu za agresivnijim sniženjem nivoa TG. (Tabele 18.)

Tabela 18. Preporuke za lečenje hipertrigliceridemije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Terapija lekovima treba da bude razmotrena kod pacijenata sa visokim rizikom TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL).	II A	B	261, 262
Terapija statinima može biti prvi terapijski izbor za smanjenje rizika od kardiovaskularnog događaja kod visoko rizičnih osoba sa hipertrigliceridemijom.	II B	B	263, 264
Kod visoko rizičnih pacijenata sa TG > 2.3 mmol/L (200 mg/dl) uprkos upotrebi statina u prvoj liniji, fenofibrate treba razmotriti u kombinaciji sa statinima.	IIB	C	261–264

Iako je rizik od kardiovaskularnih događaja povećan ako su TGs u gladovanju >1.7 mmol/L (150 mg/dL), upotreba lekova za smanjenje TGs se može uzeti u obzir kod visoko rizičnih osoba kada su TGs >2.3 mmol/L (200 mg/dL) i ne mogu se sniziti promenom životnog stila.

Farmakološka terapija obuhvata statine, fibrate, PCSK9 inhibitore i n-3 PUFAs.

Za informacije o promeni životnih navika, pogledajte odeljak 5.

7.4 Statini

Kako statini imaju značajan uticaj na smanjenje smrtnosti, prvi su terapijski izbor za smanjenje kako ukupnog kardiovaskularnog rizika, tako i umereno povišenih nivoa triglicerida. Visoko potentni statini (atorvastatin, rosuvastatin i pitavastatin) značajno redukuju nivo triglicerida, posebno propisani u visokim dozama i kod pacijenata sa povišenim vrednostima triglicerida. U analizi podgrupa studija koje su ispitivale efekat statina, smanjenje rizika je isto kod osoba sa hipertrigliceridemijom kao i kod osoba sa normalnim nivoom triglicerida.

7.5. Fibrati

7.5.1 Mehanizam dejstva

Fibrati su agonisti PPAR alfa receptora (*peroxisome proliferator-activated receptor alfa*), deluju preko transkripcionih faktora koji regulišu različite korake u metabolizmu lipida i lipoproteina. Interakcijom sa PPAR-om fibrati regrutuju različite kofaktore i utiču na ekspresiju gena. Posledično, fibrati pokazuju efikasnost u snižavanju nivoa triglicerida, kao i postprandijalnih triglicerida i triglicerida bogatih lipoproteinskim česticama. Efekat fibrata na HDL-C je umeren.

7.5.2 Efikasnost u kliničkim studijama

Klinički efekti fibrata su primarno pokazani u pet prospektivnih studija: *Helsinki Heart Study* (HHS), *Veterans Affairs Highdensity lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT), *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) studija, *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) i *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabe-*

tes (ACCORD) studija u kojoj je fenofibrat dodat terapiji statinima.

Iako je Helsinška studija o srcu pokazala značajno smanjenje kardiovaskularnog rizika sa gemfibrozilom, ni FIELD, kao ni ACCORD studija nisu pokazale smanjenje ukupnog KV rizika. Navodi se smanjenje nefatalnog IM, u rezultatu post analiza. Efekat je najočigledniji kod osoba sa visokim nivoom triglicerida i smanjenim nivoom HDL-C. Samo jedna studija, ACCORD, ispitivala je efekte fibrata kao dodatak statinskoj terapiji. Skorašnje dve meta analize nisu pokazale benefit. Rezultati drugih meta analiza pokazuju smanjenje ozbiljnih KVB događaja kod pacijenata sa visokim nivoom triglicerida i niskim nivoom HDL-C tretiranih fibratima, ali bez smanjenja ukupnog mortaliteta. Efikasnost fibrata u ishodu kardiovaskularnih bolesti je manja u odnosu na statine zbog čega se nameće potreba za daljim ispitivanjima.

7.5.3 Neželjeni efekti i interakcije

Fibrati se, uopšte uzev, dobro tolerišu sa pojavom blagih neželjenih efekata, gastrointestinalni poremećaji su prijavljeni kod manje od 5% pacijenata, a kožni osip kod 2%. Miopatija, povećanje enzima jetre i holelitijaza predstavljaju najznačajnije štetne efekte povezane sa terapijom fibratima. U FIELD studiji pokazano je malo, ali značajno povećanje incidence pankreatitisa (0,8 vs 0,5) i plućne embolije (1,1 vs 0,7%), neznatno povećanje duboke venske tromboze (1,4 vs 1,0) kod onih koji koriste fenofibrat u odnosu na placebo, što je u skladu sa podacima iz drugih fibratnih studija. Povećanje CK (5 puta) i ALT (3 puta) su češće kod osoba na terapiji fenfibratima nego kod placeba, ali učestalost ovih abnormalnosti je manja od 1% u obe grupe. U FIELD studiji jedan slučaj rhabdomiolize je prijavljen u placebo grupi i tri slučaja u grupi na terapiji fenofibratima.

Rizik od pojave miopatije je češći 5,5 puta u monoterapiji fibratima u odnosu na monoterapiju statinima. Rizik od miopatije je veći kod osoba sa hroničnom bubrežnom slabošću i varira zavisno od upotrebe fibrata i statina. Ovo je objašnjeno različitim farmakološkim interakcijama između fibrata i **glukuronidacije** statina. Gemfibrozil inhibira metabolizam statina putem **glukuronidacije** što dovodi do povećane koncentracije statina. Kako fenofibrat nema iste farmakokinetičke osobine kao gemfibrozil, rizik od miopatije je mnogo manji pri kombinovanoj terapiji. U kratkoročnim i dugoročnim studijama prijavljeno je i da fibrati dovode do porasta nivoa serumskog kreatinina i homocisteina. Povećanje serumskog kreatinina uzrokovano fibratnom terapijom u potpunosti je reverzibilno kad se lek obustavi. Podaci iz meta analize ukazuju da smanjenje brzine glomerulske filtracije GFR nema nikakve štetne efekte na funkciju bubrega. Smatra se da je povećanje homocisteina neznatno u odnosu na rizik od kardiovaskularnih bolesti. Međutim, povećanje homocisteina izazvano upotrebom fibrata može dovesti do povećanja HDL-C i apoA1 što dovodi i do smanjenja koristi fenofibrata po rezultatima. Visok nivo homocisteina, takođe, može da provocira trombozu. Pojava duboke venske tromboze u FIELD studiji bila je povezana sa osnovnim nivoom homocisteina, ali nije bilo interakcije između povećanja homocisteina zbog fibrata i tromboembolijskih događaja.

7.6 Nikotinska kiselina

7.6.1 Mehanizam dejstva

Nikotinska kiselina smanjuje nivo masnih kiselina u jetri i sekreciju VLDL-a u jetri. Izgleda da je taj efekat delimično posredovan hormon-senzitivnom lipazom u masnom tkivu. Ključna mesta delovanja jesu jetra i masno tkivo. U jetri nikotinska kiselina inhibira diacilglicerol aciltransferazu – što rezultira u smanjenoj sekreciji VLDL čestica iz jetre i dovodi do redukcije i IDL i LDL. Nikotinska kiselina podiže nivo HDL-C i apoA1 primarno stimulišući proizvodnju apoA1 u jetri. Efekti nikotinske kiseline na lipolizu i metabolizam masne kiseline u adipocitima su značajni.

7.6.2 Efikasnost u kliničkim studijama

Nikotinska kiselina ima višestruke efekte na lipide i lipoproteine u serumu.

Efikasno smanjuje, ne samo trigliceride, već i LDL odražavajući njegov uticaj na sve proteine koji sadrže apoB česticu. Nikotinska kiselina povećava lipoproteine koji sadrže apoA1, što se ogleda u povećanju HDL-C i apoA1. U dnevnoj dozi od 2gr smanjuje se nivo triglicerida za 20-40% i LDL-C za 15 do 18% i povećava HDL-C za 15-35%. Pozitivan uticaj na angiografske mere je pokazan u studijama *the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)* i u studiji HATS (*the HDL-Atherosclerosis Treatment Study*).

Dva velika randomizovana klinička ispitivanja AIM-HIGH (*the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*) i HPS2-THRIVE (*the Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) koristeći produženo oslobađanje (ER) nikotinske kiseline u odnosu na placebo, pored simvastatina i ER nikotinske kiseline/laropirant vs placebo, kod bolesnika koji su bili na terapiji simvastatinom (plus ako je indikovano, ezetimib) nisu pokazale pozitivne koristi terapije na kardiovaskularne događaje kao i korist dodatka niacina u terapiji lipidemija. U daljem toku događaja, došlo je do povećane učestalosti ozbiljnih neželjenih efekata u grupama gde je korišćen niacin. Kako je evropska medicinska agencija suspendovala ER nikotinske kiseline ova terapijska opcija nije dostupna u Evropi.

7.7 n-3 masne kiseline

7.7.1 Mehanizam dejstva

N-3 masne kiseline (EPA i DHA) se koriste u farmakološkim dozama za smanjenje triglicerida. Masne kiseline u dozi od 2-4 gr dnevno utiču na serumski nivo lipida i lipoproteina, naročito na koncentraciju VLDL-a. Osnovni mehanizam dejstva je nedovoljno poznat, smatra se da može biti povezan barem delimično sa njihovom sposobnošću za interakcijom sa PPAR-om i smanjenjem sekrecije apoB.

7.7.2 Efikasnost u kliničkim studijama

N-3 masne kiseline smanjuju nivo triglicerida, ali njihov uticaj na druge lipoproteine je trivijalan. Neophodni su dodatni dokazi o kliničkim ishodima koji bi opravdali upotrebu n-3 masnih kiselina. Preporučene doze EPA i DHA koje se koriste za smanjenje nivoa triglicerida variraju između 2 i 4 gr. Poslednja tri klinička istraživanja kod ispitanika sa visokim nivoom triglicerida, EPA je pokazala značajno smanjenje serumskih triglicerida za 45% u zavisnosti od doze. Efikasnost omega 3 masnih kiselina u smanjenju serumskih triglicerida je, takođe, pokazana meta analizom. Jedna meta analiza koja je obuhvatila 63030 iz 20 istraživanja i nije pokazala efekat omega 3 masnih kiselina na nastanak kardiovaskularnih događaja {(relativni rizik [RR] 0.96 [95% interval poverenja (CI) 0.90, 1.02]; P= 0.24} ili ukupnog mortaliteta [RR 0.95 (95% CI 0.86, 1.04); P= 0.28]. Glavni neželjeni efekat su bili gastrointestinalni poremećaji. Američka agencija za lekove i hranu je odobrila upotrebu n-3 masnih kiselina kao dodatak ishrani ako su trigliceridi >5,6 mmol/L. Nedavna japanska studija kod pacijenata sa hiperholesterolemijom je dokazala smanjenje od 19% kardiovaskularnih događaja. Dve randomizovane placebo kontrolisane studije REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial*) i STRENGTH (*Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia*) su ispitivale potencijalne koristi EPA na ishod kardiovaskularnih događaja kod ispitanika sa povišenim nivoom serumskih triglicerida.

REDUCE-IT je obuhvatila 8000 ispitanika, a STRENGTH 13 000.

7.7.3 Bezbednost i interakcije

Upotreba n-3 masnih kiselina je bezbedna i bez pojave klinički značajnih interakcija. Međutim antitrombotični efekat može povećati sklonost ka krvarenju posebno kada se upotrebljava pored aspirina/klopidogrela. Nedavni podaci iz jedne studije povezuju rizik od raka prostate kod osoba koje imaju visok unos omega 3 masnih kiselina u ishrani.

Tabela 19. Sažetak efikasnosti kombinacije lekova kod kombinovane dislipidemije

Kombinacija statina sa fibratima je moguća uz monitoring moguće miopatije, ali kombinaciju sa gemifibrozilom treba izbegavati.

Ako se vrednost triglicerida ne može kontrolisati statinima ili fibratima, propisuju se n-3 masne kiseline koje dodatno mogu smanjiti trigliceride, i ova kombinacija je bezbedna i sigurna.

8. Lekovi koju utiču na HDL holesterol (Tabela 20.)

Nizak nivo HDL-C predstavlja jak, inverzan i nezavistan prediktor ateroskleroze. Povećanje kardiovaskularnog rizika u odnosu na nizak nivo HDL-C je posebno dramatičan ako su vrednosti HDL-C u opsegu od 0,65 do 1,17 mol/l. Rezultati meta analize četiri studije intervencije, koje su upotrebom intravaskularnog ultrazvuka procenjivale promene u volumenu koronarnog ateroma, ukazale su da povećanje $\geq 7.5\%$ HDL-C, zajedno sa smanjenjem LDL-C do ciljnih vrednosti od 2.0 mmol/L (80 mg/dL) predstavljaju minimum za regresiju plaka.

Tabela 20. Preporuke ako se razmatra upotreba lekova u korekciji niskog HDL holesterola

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	REF ^c
Statini i fibrati povećavaju HDL-C u sličnom opsegu i treba ih razmotriti u terapiji.	IIb	B	262, 292
Efikasnost fibrata da povećaju HDL-C može biti umanjena kod osoba koje imaju dijabetes tipa 2.	IIb	B	261, 262

Osobe sa dijabetesom tipa 2 ili oni sa kombinovanim dislipidemijama, sa stanjem renalne ili hepatične insuficijencije ili autoimune bolesti često imaju smanjen nivo HDL-C u plazmi. Uz nizak nivo HDL-C ove osobe imaju srednji stepen trigliceridemije. Intravaskularni metaboliizam kod osoba sa povišenim trigliceridima prvenstveno VLDL je usko povezan sa HDL-C. Povećanje HDL-C lekovima može dovesti do smanjenja i VLDL-a i LDL holesterola. Vrednost redukcije VLDL holesterola i LDL-C zavisice od mehanizma dejstva izabranog leka, primenjene doze i fenotipa lipidne linije. Procentualno povećanje HDL-C nakon terapije je veće kod ispitanika sa najnižim osnovnim nivoima. Dostupne opcije za povišenje nivoa HDL-C su relativno male. Dok se nivo HDL-C može povećati do 10% promenom životnog stila (koja uključuje smanjenje telesne težine, fizičku aktivnost, prekid pušenja i umerenu konzumaciju alkohola), mnogi pacijenti zahtevaju i farmakološku terapiju lekovima ukoliko je neophodno povećanje HDL-C. Međutim do sada nije bilo jasnih direktnih dokaza da porast nivoa HDL-C zaista daje rezultate u prevenciji kardiovaskularnih događaja. Nedavne studije koje su bile usmerene na testiranje ove hipoteze nisu pokazale bilo kakav blagotvoran efekat (ILLUMINATE (torcetrapib), Dalcetrapib Outcomes (dal-OUTCOMES), ACCELERATE (evacetrapib), HPS2-THRIVE (nikotinska kiselina plus statin), AIM-HIGH (nikotinska kiselina kao dodatak statinu)) iako se smatra da selekcija populacije u poslednje dve studije možda nije bila optimalna. Studija koja je u toku sa holesteril ester protein inhibitorom - REVEAL (*the Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification*), obezbediće više informacija.

8.1 Statini

Statini dovode do umerenog povećanja HDL holesterola. U meta analizi nekoliko intervencijskih studija kod pacijenata sa dislipidemijom, nivo HDL-a je varirao

zavisno od doze primenjenog statina, opseg elevacije iznosio je od 5 do 10%. Kao rezultat označenog smanjenja aterogenih apoB sadržaja lipoproteina pomoću statina, teško je proceniti stepen do kojeg utiču na nivo HDL-C, i doprinose smanjenju KV rizika što se vidi u studiji intervencije statina. Uprkos takvom efektu, povišeni rizik od kardiovaskularnih događaja je povezan sa niskim nivoom HDL-C, koji su samo delimično korigovani terapijom statina u studiji Tretmanom do novog cilja.

8.2 Fibrati

Kao klasa, fibrati se razlikuju u svom potencijalu da modulišu aterogeni profil lipida istovremeno snižavajući nivo triglicerida do 50% i podižući nivo HDL-C 10 do 15% u kratkoročnim studijama. Međutim, efekat podizanja nivoa HDL je bio znatno manji 5% u dugoročnim studijama intervencije kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2. Izgleda da takve razlike odražavaju različit relativni afinitet vezivanja za PPARs, a naročito za PPAR-alfa.

8.3 Nikotinska kiselina

Nikotinska kiselina povećava nivo HDL-C delimično smanjujući HDL katabolizam i uglavnom povećava sintezu ApoA1 od strane jetre, što predstavlja kasniji efekat najrelevantniji za HDL. Njegova efikasnost u kliničkim ispitivanjima i neželjeni efekti, kao i interakcije sa drugim lekovima su opisane u odeljku 7.6.

8.4. Holesterol ester transfer protein inhibitori

Do danas, najefikasniji farmakološki pristup elevaciji niskog nivoa HDL-C uključuje direktnu inhibiciju holesteril ester transfer proteina malim molekularnim inhibitorima što može dovesti do povećanja HDL-C > 100% u zavisnosti od doze. Od tri CETP izvorna inhibitora (torcetrapib, dalcetrapib i anacetrapib), torcetrapib je povučen zbog povišenog mortaliteta u ILLUMINATE studiji. Procena kliničkih efekata, inhibicije holesterol ester transfer proteina sa evacetrapibom, kod pacijenata sa visokim rizikom od vaskularnih događaja, ACCELERATE studija o evacetrapibu u AKS osoba na statinskoj terapiji je prekinuta zbog nesmotrenosti. Retrospektivno, čini se da su štetni efekti torcetrapiba, van okvira toksičnosti, vezane za aktivaciju renin angiotenzin aldosteron sistema. Rezultati ispitivanja dalcetrapiba ne pokazuju efekte u AKS kod pacijenata. Ispitivanja III faze sa anacetrapibom su u toku.

8.5 Buduće perspektive

Najveći razvoj u potrazi za efikasnim agensima koji bi povećali nivo HDL-C i apoA1 uz istovremenu korist kod ateroskleroze i KV događaja su izgledni. Među njima je veliki fokus na apoA1 mimetičke peptide, koji nisu samo aktivni u efluksu čelijskog holesterola, vec mogu imati i širok spektar bioloških aktivnosti uključujući antinflamatorne i imunološko modulativne efekte. Međutim, genetske studije sugerišu da nizak nivo HDL-C nije uzročnik KV događaja, što može izazvati sumnju u mogućnosti ovih opcija lečenja.

9. Terapija dislipidemija u različitim kliničkim scenarijima

9.1 Familijarna dislipidemija

Nivo lipida u plazmi je u velikoj meri određen genetskim faktorima, i u svojim ekstremnijim oblicima manifestuje se kao porodična hiperlipidemija. Brojni monogeni poremećaji lipida su identifikovani, među njima, familijarna hiperholesterolemija kao najčešća i značajno povezana sa nastankom KVB. Uopšteno, kod pacijenata sa dislipidemijama obrazac nasleđivanja ne ukazuje na to da postoje veliki pojedinačni genetski poremećaji koji uzrokuju abnormalnost, već da potiče od nasleđivanja više od jednog lipoproteina, varijanta gena koja sama može imati vrlo mali efekat, ali u kombinaciji sa drugim ima znatno veći uticaj na trigliceride i HDL-C. Uzrok nasleđivanja je poligeni. Uobičajno je da visok nivo LDL-C, visok nivo triglicerida i nizak nivo HDL-C ima više članova porodice.

9.1.1 Familijarna kombinovana hiperlipidemija

Familijarna kombinovana hiperlipidemija (FCH) je veoma rasprostranjena dislipidemija (1:100) i veoma važan uzrok prerane koronarne bolesti. FCH se karakteriše povišenim nivoom LDL-C, povišenim nivoom triglicerida ili oboje. Fenotip varira čak među članovima iste porodice. FCH ima značajan fenotip preklapanja sa dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom. FCH je složena bolest, a fenotip je determinisan interakcijom više podložnih gena i životne sredine. Fenotip čak i u jednoj porodici pokazuje visoke inter i intrapersonalne varijabilnosti zasnovane na lipidnim vrednostima (TGs, LDL-C, HDL-C i apoB). Zbog toga se dijagnoza obično propusti u kliničkom smislu: kombinacija apoB >120 mg/dL+TGs >1.5 mmol/L (133 mg/dL) sa porodičnom istorijom preuranjenog KV događaja se može koristiti za identifikaciju osoba koje najverovatnije imaju FCH. Trenutno su u toku istraživanja za definisanje genetičkih markera. Očekuje se da će ovaj pristup olakšati dijagnozu ove česte genetske dislipidemije. Koncept FCH je takođe značajan u proceni KV rizika. Ističe se važnost razmatranja porodične istorije u odluci koliko rigorozno tretirati dislipidemiju, povišen nivo LDL-C je opasniji kada su prisutni visoki nivoi triglicerida. Terapija statinima smanjuje KV rizik za isti broj ljudi sa povišenim TG kao i kod onih bez. Zbog toga je apsolutni rizik često veći kod onih koji imaju visok nivo triglicerida, stoga oni mogu imati korist od hiperholesterolemične terapije.

9.1.2 Familijarna hiperholesterolemija

9.1.2.1 Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija

FH je uobičajna monogenska dislipidemija koja uzrokuje rani KV događaj zbog doživotnog povećanja nivoa LDL-C u plazmi. Ako se ne leče, muškarci i žene sa heterozigotnim FH (HeFH) obično razvijaju koronarnu arterijsku bolest pre 55-te ili 60-te godine. Međutim, ako je FH na vreme dijagnostifikovana i adekvatno lečena, rizik za koronarnu bolest može biti značajno smanjen, neke studije navode čak normalan životni vek.

Tabela 21. Dijagnostička mreža holandske klinike za lipide
Kriterijumi za familijarnu hiperholesterolemiju

KRITERIJUMI	POENI
1. Porodično opterećenje	
Rođaci- prvo koleno, sa poznatom preuranjenom koronarnom	1
ili vaskularnom bolešću (muškarci <55, žene <60)	2
Prvi rođaci koji imaju LDL-C iznad 95 percentila	
Prvi rođaci sa ksantomima ili arcusom cornealisom ili deca < 18 godina sa LDL-C iznad 95 percentila.	
2. Klinička istorija	
Pacijenti sa preuranjenom koronarnom arterijskom bolešću muškarci <55, žene <60 godina.	2
Pacijenti sa preuranjenom (muškarci < 55, žene <60 godina) cerebralnom ili perifernom vaskularnom bolešću.	1
3. Fizički pregled	
Xantoma tendinosum	6
Arcus cornealis pre 45 godine	4
4. LDL-C levels	
LDL-C ≥8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
5. DNA analiza	
Funkcionalna mutacija u u LDLR, apoB ili PCSK9 genu	8
Izaberite samo jedan rezultat po grupi, Dijagnoza (dijagnoza se zasniva na ukupnom broju bodova) Za 'definitivnu' dijagnozu FH neophodno je >8 poena Za 'verovatnu' dijagnozu FH neophodno je od 6-8 poena Za 'moguću' dijagnozu FH neophodno je od 3-5 poena	

Učestalost heterozigotne familijarne hiperholesterolemije je ranije procenjena na 1/500, međutim, nedavne studije iz cele populacije sugerišu da je frekvencija veća, u nekim populacijama je veoma visoka 1/137. Na osnovu ekstrapolacija iz dostupnih podataka učestalost HeFH može se proceniti između 1/200 i 1/250 čineći ukupan broj slučajeva između 14 i 34 miliona širom sveta.

Identifikovan je samo mali procenat osoba koje su pravilno tretirane. Procenjuje se da je rizik od koronarne arterijske bolesti među pojedincima sa određenim ili verovatnim HeFH povećan najmanje 10 puta. FH je monogenska bolest uzrokovana funkcionalnim mutacijama LDLR ili apoB genu ili funkcionalnom mutacijom u PCSK9 genu. 95% FH je uzrokovana mutacijom u LDLR. Više od hiljadu različitih mutacija je identifikovano u LDLR-u koja uzrokuje FH. Različite mutacije uzrokuju smanjenu funkciju ili potpuni gubitak funkcije.

Kompletan gubitak funkcije receptora je povezan sa više težih bolesti. Ukupno 4-5 FH je uzrokovano mutacijama u apoB zbog smanjene mogućnosti vezivanja za LDLR i 1% je uzrokovano mutacijama u PCSK9 genu uzimajući u obzir povećan katabolizam LDLR. Dijagnoza FH je u većini slučajeva zasnovana na kliničkoj slici. Razvijeni su različiti kriterijumi za dijagnozu. Najčešće su korišćeni kriterijumi iz holandske klinike za ispitivanje lipida koje su prikazane u tabeli 21. Drugi kriterijum je Simon Broom register ili kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije. Klinička dijagnoza kod osoba sa HeFH se zasniva na porodičnoj istoriji

hiperholesterolemije ili preuranjenje koronarne bolesti, kliničke istorije pacijenta u vezi sa kardiovaskularnom bolešću ili kliničkih znaka. Konačno, dijagnoza se može potvrditi u uzročnim mutacijama u tri patogena gena.

Međutim, u većini studija učestalost detektabilnih mutacija kod pacijenata sa klinički definisanim ili verovatnim HeFH je samo 60-70%, što ukazuje da značajan procenat pacijenata sa FH ima bilo poligeni uzrok bolesti ili mutacije drugih gena, koji su uključeni, iako nisu identifikovani.

Genetsko testiranje i kaskadni skrining. Indeksi za identifikaciju notiraju se prema sledećim kriterijumima:

- plazma holesterol >8 mmol/l (310mg/dl) kod odraslih osoba ili odraslog člana porodice (više od 95 per centila zavisno od starosti i pola za određenu zemlju),
- prevremena kardiovaskularna bolest,
- ksantoma tendinosum ili
- iznenadna, prerana srčana smrt kod člana porodice

Najefikasniji način za otkrivanje novih slučajeva je skrining članova porodice prema indeksu. Skrining najbolje izvodi klinika sa obučanim medicinskim sestrama i lekarima koja se bave ispitivanjem lipida. U većini porodica slučajevi mogu biti otkriveni pomoću analize LDL i triglicerida. Međutim, kada je uzročna mutacija poznata genetsko testiranje se preporučuje kod osoba sa poremećajima, kod kojih trigliceridi mogu biti ispod dijagnostičkih kriterijuma. Postupak snižavanja holesterola treba započeti što je pre moguće nakon uspostavljenosti dijagnoze. Da bi se poboljšala procena rizika imidžing tehnike se koriste za otkrivanje asimptomatske ateroskleroze. Koncept kumulativnog opterećenja holesterolom ilustruje važnost ranog lečenja. Terapiju treba započeti sa visokim dozama statina u većini slučajeva u kombinaciji sa ezetimibom. Ciljni LDL-C je <2,6 mmol/l ili <1,8 kod osoba sa kardiovaskularnom bolešću.

PCSK9 antitela su nedavno registrovana za upotrebu kod osoba sa FH. Lekovi veoma efikasno smanjuju nivo LDL-C do 60% kao dodatak statinima. Randomizovane kontrolisane studije još nisu objavile kliničke podatke krajnjeg ishoda i zbog toga korišćenje ovih lekova treba ograničiti. Upotrebu PCSK9 inhibitora treba razmotriti kod pacijenata sa FH i veoma visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, porodičnom istorijom CAD, kod veoma mladih ljudi ili kada je LDL-C daleko od ciljnih vrednosti čak i na terapiji maksimalnim dozama. Upotrebu PCSK9 inhibitora treba razmotriti u terapiji pacijenata sa HeFH koji ne tolerišu statine i kod pacijenata sa FH sa visokim nivoom LP-a.

9.1.2.2 Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija (HoFH) je retka i po život opasna bolest. Kliničku sliku karakterišu obimni ksantomi, znaci preuranjene i progresivne KVB i ukupnim holesterol > 13 mmol/l (500mg/dL). Većina pacijenata će razviti KVB i aortnu stenozu pre 20-te godine i umreti pre 30-te godine. Procenjuje se da je učestalost HoFH 1/160 000-1/300 000. Od neprocenjivog je značaja rano prepoznavanje i identifikacija dece za HoFH i blagovremeno upućivanje u kliniku za lipide. Ove pacijente treba lečiti dostupnim lekovima za snižavanje holesterola i, kada je to moguće, aferezom lipoproteina. Detaljnija obrazloženja dostupna su u dokumentu EAS (consensus paper)³⁰².

Tabela 22. Preporuke za detekciju i lečenje pacijenata sa HeFH

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Posumnjati na FH kod pacijenata sa kardiovaskularnom bolešću pre 55 godine za muškarce i pre 60 godine za žene, kod ispitanika čiji rođaci imaju preranu fatalnu ili ne fatalnu KVB, kod osoba čiji rođaci imaju ksantoma tendinosum, kod osoba sa izrazito povišenim LDL-C kod odraslih >5 mmol/L (190 mg/dL), kod dece >4 mmol/L (150 mg/dL).	I	C
Preporučuje se da dijagnoza bude potvrđena kliničkim kriterijuma i ako je moguće DNA analizom.	I	C
Preporučuje se porodični skrining kada je dijagnoza FH potvrđena.	I	C
Pacijentima sa FH preporučuje se lečenje intenzivnim dozama statina, često u kombinaciji sa ezetimibom.	I	C
Smatra se da lečenjem treba dostići nivo LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL), u prisustvu kardiovaskularne bolesti <1.8 mmol/L (70 mg/dL). Ako se ciljne ne mogu dostići maksimalno smanjenje LDLa treba dostići kombinacijom lekova.	Ila	C
Terapija PCSK9 antitelom treba se razmotriti kod pacijenata sa FH i KVB ili kada postoji visok rizik za KVB, porodično opterećenje, visoki LP (a), ili intolerancija statina.	Ila	C
Kod dece testiranje se preporučuje ako su starija od 5 godina ili ranije ukoliko je u pitanju suspektna homozigotna FH.	I	C
Decu sa FH treba edukovati da usvoje pravilnu ishranu i tretirati ih statinom u uzrastu od 8-10 godina. Terapijski cilj je LDL-C <3.5 mmol/L (135 mg/dL) za starije od 10 godina.	Ila	C

KVB kardiovaskularne bolesti, FH porodična hiperholesterolemija, LP lipoprotein, ^aklasa preporuke, ^bnivo dokaza

9.1.2.3. Porodična hiperholesterolemija kod dece

Dijagnoza FH kod dece postavlja se na osnovu prisustva fenotipskih kriterijuma, uključujući povišen LDL-C i porodičnu istoriju povišenog LDL-C, prerane KVB i/ili pozitivnog genetskog testiranja (303). Testiranje tokom detinjstva je neophodno da bi se razlučilo između FH ili non-FH uz pomoć LDL-C. LDL-C >5mmol/l (190mg/dL) ukazuje na moguću FH. Kod deca koja imaju pozitivnu porodičnu anamnezu o visokom holesterolu ili preranoj KVB, gornja granica LDL-C je ≥ 4 mmol/l (160mg/dL). Ukoliko je kod roditelja detektovan genetski defekt, dijagnostički kriterijum za dete je ≥ 3.5 mmol/l (130mg/dl).

Iako ne postoje podaci iz placebo kontrolisanih studija kod dece, observacione studije sugerišu da blagovremena terapija redukuje LDL-C, poboljšava endotelnu funkciju, usporava razvoj i progresiju ateroskleroze, i poboljšava klinički ishod KVB. Lečenje dece sa FH obuhvata zdrave životne navike i terapiju statinima. Blagovremeno prilagođen, zdrav način ishrane usvojiti što ranije,

sa terapijom statinima početi u uzrastu od 8 do 10 godina. Terapiju statinima započeti malim dozama sa postupnim povećanjem do terapijskih vrednosti. Terapijski cilj za decu stariju od 10 godina je LDL-C manji od 3.5 mmol/l (135mg/dL), u mlađem uzrastu preporučuje se redukcija LDL-C za najmanje 50%.

9.1.3 Porodična disbetalipoproteinemija

Porodična disbetalipoproteinemija (napr. tip III hiperlipoproteinemija) je retka i nasleđuje se kao varijabilan autozomno recesivni poremećaj. Retko se manifestuje kod žena pre menopauze. Većina slučajeva ima homozigot za E2 izoformu apoE. ApoE igra važnu ulogu u hepatičkoj eliminaciji ostataka hilomikrona i LDL. ApoE2 se sporije vezuje za hepatične receptore u odnosu na izoformu E3 i E4. Međutim, apoE2 homozigot neće usloviti nastanak porodične disbetalipoproteinemije bez koincidentnih uzroka dislipidemije. Najčešće je udružen sa prisustvom hipertrigliceridemije, dijabetes melitusom, gojaznošću i hipotiroidizmom.

Porodična disbetalipoproteinemija uzorkuje karakteristični klinički sindrom u kome su i ukupni holesterol i trigliceridi povišeni pre terapije, u opsegu od 7 do 10 mmol/l. U težim slučajevima, kod pacijenata su prisutni tuberoeruptivni ksantomi na koži kolena, lakata, i palmarini ksantomi na šakama i zglobovima šaka. Rizik za nastanak KBV je veoma visok, javlja se i uznapredovala ateroskleroza femoralnih i tibijalnih arterija.

Detekcija homozigota apoE2 je moguća i dostupna u kliničkim laboratorijama. U starijih bolesnika sa ksantomim, kod kojih se sumnja na porodičnu disbetalipoproteinemiju, ukoliko se ne dokaže homozigot sa apoE2, treba tragati za paraproteinom.

Terapija se sprovodi u specijalizovanim klinikama. Kod većine pacijenata postiže se dobar terapijski odgovor nakon primene statina, ili ukoliko je dominantna hipertrigliceridemija, primenom fibrata. Često je potrebna kombinacija statina i fibrata.

9.1.4 Genetski uzroci hipertrigliceridemije

Genetska etiologija HTG je kompleksna, i odlikuje se zajedničkim i retkim genetskim varijantama^{67,304}. Umerene elevacije nivoa TG (između 2.0 i 10.0 mmol/l) uzorkovane su poligeniskim efektima više gena uključujući i one za proizvodnju i odstranjivanje VLDL-a. U prevenciji KB, treba razmotriti ulogu poligeniski umerene elevacije TG.

Teži oblici monogenetske HTG uzrokuju pankreatitis i depozite lipida. Do sada, mutacije u šest gena (LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GPIHBP1 i GPD1) sa monogenim efektom su prepoznate kao one, koje dovode do značajnog porasta TG seruma zbog disrupcije hilomikronskih odstranjivačkih obrazaca. Ove mutacije nasleđuju se autozomno recesivno i jako su retke. Poremećaj u katabolizmu hilomikrona i VLDL-a rezultira u hilomikronemiji i nivoima TG > 11.2 mmol/L (1000 mg/dL), sa mutnim i mlečnim serumom. Značajna HTG se sreće kod pacijenata koji su homozigni ili kompletno heterozigotni za mutacije enzima lipoprotein lipaze (LPL) i u drugim genima, koji su povezani sa katabolizmom lipoproteina bogatih TG-om.

Nedavno je razvijena i klinički testirana genska terapija za nedostatak LPL-a, alogen tip je odobren od strane EMA u 2013. godini. Povećanje funkcije gena u mutaciji apoC3 dovodi do visokih nivoa apoC3 koji, takođe, mogu da pro-uzrokuju značajnu hipertrigliceridemiju inhibicijom aktivnosti LPL-a, gde su gubici mutacijske funkcije povezani sa povoljnim profilom lipida koji imaju nizak TG nivo (306). Ovo otkriće navelo je na razmišljanje da apoC3 može biti nov cilj lipidnih lekova. Ukratko, razvijanje novih terapijskih opcija za retke bolesti dovodi do povećanja svesti i skreeninga ovih pacijenata.

9.1.4.1 Postupci za prevenciju akutnog pankreatitisa u izraženoj hipertrigliceridemiji

Rizik pojave pankreatitisa u klinički značajnim TG-ima preko 10 mmol/L (880 mg/dL) je veliki, a postupci za sprečavanje akutnog pankreatitisa su obavezni. HTG je uzrok 10% svih slučajeva pankreatitisa, pacijenti mogu da razviju pankreatitis čak i kad im je koncentracija oko 5–10 mmol/L (440–880 mg/dL). Nedavni podaci iz prospektivne kohortne studije pokazuju da je rizik akutnog pankreatitisa povećan značajno kod visokih nivoa serumskog TG-a, ističući da je serumski nivo TG-a kao faktora rizika, možda, ipak potcenjen. Bilo koji faktor koji povećava proizvodnju VLDL-a može povećati rizik od pankreatitisa, dok je konzumiranje alkohola najčešći faktor koji tome doprinosi. Pacijenta bi trebalo primiti u bolnicu ako je simptomatičan, ili pažljivo pratiti nivo TG-a. Restrikcija kalorija i masti (preporučeno 10-15%) u ishrani, dok je apstinencija od alkohola obavezna. Fibrate (fenofibrat) u terapiju treba uvesti sa n-3 nezasićenim masnim kiselinama (2-4g dnevno) kao pomoćnom terapijom ili nikotinskom kiselinom. Lomitapid treba razmotriti u težim kliničkim formama. Kod pacijenata sa dijabetesom potrebna je insulinska terapija kako bi se postigla dobra glikemijska kontrola. Do smanjenja nivoa TG-a dolazi nakon 2-5 dana. Kod akutnog oboljenja, plazmaferza efikasno snižava vrednosti TG.

9.1.5 Drugi genetski poremećaji metabolizma lipoproteina (Tabela 23.)

Ponekad pacijenti imaju ekstremno niske vrednosti LDL-C ili HDL-C. Najčešća genetska hipolipidemija je hipobetalipoproteinemija koja se dominantno nasleđuje i to najčešće zbog smanjenja apoB. Serumski LDL-C tipično je između 0.5 i 1.5 mmol/L (20–60 mg/dL). Generalno nema nikakvu medicinsku važnost. Još veći deficit apoB pojavljuje se kod abetalipoproteinemije kod steatoreje, neuroloških ili drugih komplikacija koje zahtevaju specijalistički tretman. Skoro nepostojeći nivoi HDL-C dešavaju se u Tangier bolesti (analphalipoproteinaemia) i jako niski nivoi HDL-C notiraju se u deficitu lecitin holesterol aciltransferaze (LCAT). Oba stanja udružena su sa posebnim sindromima i zahtevaju intervenciju specijaliste. Visoki nivoi HDL-C nalaz su kod pacijenata sa CETP deficijencijom. U heterozigotnoj formi, vrednosti HDL-C su 2.0–2.4 mmol/L (80–90 mg/dL) kao i ≥5 mmol/L (200 mg/dL) je nalaz kod homozigota, što nije povezano sa aterosklerotskom bolešću, može biti udruženo sa smanjenim rizikom. Nedostatak lizozomalne kiselinske lipaze (LAL) ili bolest depoa estera holestero-

la (kod dece sa Volmanovom bolešću) je redak uzrok povećanog LDL-C kao i niskog nivoa HDL-C kojeg prati hepatomegalija i mikrovaskularna hepatosteatoza. Farmakološka terapija statinom smanjiće LDL-C, sprečiti nastanak KVB kod ovih pacijenata, ali ne može da zauzastavi uništavanje jetre. Terapija zamene enzima uz pomoć sebelipase alfa može predstavljati terapijsko rešenje u budućnosti³⁰⁹.

Tabela 23. Genetski poremećaji metabolizma lipida

Poremećaj	Prevalenca	Gen (i)	Efekat na lipo-proteine
HeFH	1 u 200-250	LDLR ApoB PCSK9	↑ LDL-C
HoFH	1 u 160 000-320 000	LDLR ApoB PCSK9	↑↑ LDL-C
FCH	1 u 100/200	USF I+mod. geni	↑ LDL-C, ↑ VLDL-C, ↑ ApoB
Porodična disbetalipoproteinemija	1 u 5000	ApoE	↑ IDL i ostataka hilomikorna (βVLDL)
Porodična deficijencija lipo-protein lipaze	1 u 10 ⁶	LPL ApoC2	↑ hilomikorna i VLDL-C
Oboljenje Tangier (analfalipoproteinemija)	1 u 10 ⁶	ABCA I	↓↓ HDL-C
Familijarna deficijencija LCAT	1 u 10 ⁶	LCAT	↓ HDL-C

9.2 Dece

Ukoliko je kod dece prisutna FH potrebno je započeti terapiju lekovima koji snižavaju nivo lipida. U drugim slučajevima dislipidemije kod dece, fokus bi trebao da bude na dijetalnom načinu ishrane i na lečenju osnovne metaboličke bolesti. Pacijentima sa HoFH što je pre moguće treba uključiti u terapiju lekove koji snižavaju nivo lipida, isto se odnosi i na pacijente sa HeFH sa ekstremno visokim LDL-C ≥ 400 mg/dL (10.3 mmol/L). U ostalim slučajevima, kod dece sa HeFH, lečenje statinom generalno se odlaže sve dok dete ne bude starosti između 8-10 godina. Postoji dokazi dobijeni ultrazvučnim pregledom karotida da povećani CIMT kod dece sa HeFH upoređen sa rođacima koji nisu nasledili HeFH postoji nakon šeste godine, i da upotreba statinske terapije ili/ili alfaferaze redukuje povećan CIMT-a³¹¹. Međutim, životna dob u kojoj će se započeti statinska terapija je stvar kliničke procene.

9.3 Žene

Među nekoliko studija koje su imale za cilj procenu uticaja terapije statinima u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji KVB, samo nekoliko njih su uključile žene, obično u malom broju, a rezultati u odnosu na pol često nisu bili prikazani³¹². Međutim, najnovija meta-analiza CTT-a ukazuje na sličnu relativnu korist ove terapije kod muškaraca i žena⁶⁵.

9.3.1 Primarna prevencija

Dobrobit statina u primarnoj prevenciji je manje poznat kod žena nego kod muškaraca. Zbog toga se nameće potreba da se u studije uključi dovoljan broj žena kako bi se ispitala eventualne polne razlike i apsolutni efekti terapije dislipidemija.

Analiza Kohrein iz 2013. godine pokazala je smanjenje opšteg mortaliteta i događaja vezanih za KVB i revaskularizaciju na terapiji statinima u okviru primarne prevencije. Efekti kod žena su bili slični onima kod muškaraca²⁰⁰. Kod žena u postmenopauzi nađeno je da je ruptura plaka češći uzrok AKS nego erozija plaka i da je povezana sa nivoom ukupnog holesterola³¹³.

Nedavna komparativna meta-analiza ispitivanja efekata statina objavila je rezultate redukcije relativnog rizika (RRR) za nastanak velikih koronarnih događaja, koronarne revaskularizacije i moždanog udara, koji se nisu značajno razlikovali prema polu⁶⁵.

Smanjenje opšteg mortaliteta zabeleženo je kod oba pola, pokazujući da terapija statinom ima sličnu efikasnost. Primećeno je značajno smanjenje vaskularnih događaja u primarnoj prevenciji i kod žena i muškaraca. Nameće se zaključak da upotreba statina treba biti razmotrena u primarnoj prevenciji žena sa visokim rizikom za KVB i istim indikacijama kao kod pripadnika muškog pola.

9.3.2 Sekundarna prevencija

Danas su dostupni podaci velikih randomizovanih kliničkih studija sekundarne prevencije vezani za žensku populaciju. Rezultati ukazuju da terapija snižavanja lipida značajno smanjuje broj KVB kod ovih pacijenata, iako nije dokazano značajno smanjenje stope opšteg mortaliteta. U meta analizi Walsha i Pignone³¹⁴ je objavljeno da je u kohortu od 8272 žena sa prethodnim KVB, koje su uglavnom bile na terapiji statinima, ostvareno smanjenje stope KV mortaliteta za 26%, smanjenje stope infarkta miokarda (IM) za 29%, kao i redukcija broja ukupnih KV za 20%. Meta-analiza CTT takođe ukazuje na sličnu korist kod muškaraca i žena⁶⁵. Dakle, sekundarna prevencija KVB kod žena bi rutinski trebalo da uključuje režim smanjivanja vrednosti lipida koji u svojoj osnovi ima terapiju statinom, sa istim preporukama i terapijskim ciljevima koji važe i za pripadnike muškog pola.

9.3.3 Lekovi za sniženje nivoa lipida koji nisu statini

Do skoro nisu postojali dokazi o kardioprotektivnom efektu. Studija IMPROVE-IT⁶³ obuhvatila je pacijente preko 50 godina koji su bili hospitalizovani unutar 10 dana zbog AKS (24% žena). Kombinovana terapija simvastatin-ezetimib je upoređivana sa monoterapijom simvastatina. Stopa kombinovane krajnje tačka smrti od KV uzroka, IM ili moždanog udara je bila znatno manja, za 1,8 procenata, u grupi sa kombinovanom terapijom i dokazana je korist kombinacije simvastatina i ezetimiba kod žena⁶³.

Studija ACCORD pokazala je manji porcenat smanjenja primarnih događaja kod žena na kombinovanoj terapiji statin i fibrat, ali je nedavno istraživanje FIELD pokazalo konzistentno smanjenje KV događaja kod žena i

muškaraca³¹⁵. Ezetimib, ili fibrati, sami ili u kombinaciji sa statinima, to zavisno od tipa dislipidemije su dokazali efekat u terapiji. Nedavni podaci o efektima PCSK9 inhibitora ukazuju na sličnu efikasnost u smanjenju LDL-C kod žena u odnosu na muškarce^{115,116}.

9.3.4 Hormonska terapija

Trenutno je u upotrebi treća generacija niskih doza estrogen-progesteron kontraceptiva koja najverovatnije ne dovodi do povećanja broja neželjenih koronarnih događaja, tako da se mogu koristiti nakon uvida u bazalni lipidni profil kod žena koje imaju dozvoljeno visoke vrednosti TC. Nasuprot tome, alternativne kontraceptivne metode bi trebalo da budu predložene ženama sa hiperholesterolemijom LDL-C > 4 mmol/l, (više od 160 mg/dl), ili onima sa multiplim faktorima rizika, kao i onima sa visokim rizikom od nastanak trombotičnih događaja³¹⁷. Uprkos povoljnim efektima na lipidni profil, pokazalo se da terapija estrogenima ne dovodi do redukcije KV rizika i ne bi se mogla preporučiti u smislu KV prevencije kod žena³¹⁸.

Nijedan od lekova za smanjivanje vrednosti lipida ne bi smeo da bude korišćen tokom trudnoće i perioda dojenja, s obzirom na to da nema dovoljno podataka i dokaza o mogućim neželjenim dejstvima.

Boks 10. Terapija dislipidemija kod žena

Terapija statinima se preporučuje u primarnoj prevenciji CAD kod žena sa visokim rizikom.^{64,65}

Statini se preporučuju za sekundarnu prevenciju kod žena sa istim indikacijama i terapijskim ciljevima kao i za muškarce.^{64,65}

Lekove za smanjivanje vrednosti lipida ne bi trebalo propisivati u slučaju planiranja trudnoće, tokom same trudnoće ili perioda dojenja.

9.4 Osobe starije životne dobi

Procenat osoba starije životne dobi u društvu je u porastu i, kao posledica toga, više od 80 % osoba koje umiru od KB su starije od 65 godina. Procenat osoba sa IM je povećan nekoliko puta u životnoj dobi preko 85 godina. Kod starijih osoba je, takođe, poboljšana koronarna nega uz poboljšanje prognoze nakon prvog IM³²⁰. Kako su subklinička ateroskleroza i dislipidemije česte u starijoj populaciji, ukazuje se potreba za smanjenjem rizika od KVB u ovoj populaciji.

Rezultati dobijeni meta-analizama nivoa holesterola u krvi i vaskularnog mortaliteta ukazuju da je visok TC značajan faktor rizika za mortalitet u svim starosnim grupama, posebno u starijoj populaciji; TC niži za 1 mmol / L (38,7 mg / dL) udružen je sa smanjenjem stope mortaliteta od KVB za polovinu (stepen hazarda - hazard ratio (HR) 0.44) u starosnoj grupi od 40-49 godina u poređenju sa HR-om od 0,85 u kategoriji starijih u dobu od 80 do 89 godina^{321,322}. Međutim, iako se smanjuje relativni rizik kod najstarijih osoba, povećana učestalost KVB označena je apsolutnim brojem osoba kod kojih je holesterol bio najviši. Dokazi za terapiju osoba starije životne od 80 do 85 godina, su limitirani, a odluka o terapiji treba da bude bazirana na kliničkoj proceni.

9.4.1 Primarna prevencija

Najvažniji način da se spreči KVB kod starijih osoba jeste promocija zdravog načina života i smanjenje faktora rizika na početku života. Nekoliko studija je pokazalo da sprovođenje prevenciju u ranom životnu periodu dovodi do smanjenja rizika za KVB u kasnijem periodu života^{53,323-325}. Prevencija obuhvata: zabranu pušenja, kontrolu krvnog pritiska, zdrave navike u ishrani, redovnu fizičku aktivnost i kontrolu telesne mase. Studije primarne prevencije nisu bile usmerene na stariju populaciju³²⁶. Dostupni podaci se zasnivaju na analizama podgrupa iz kontrolisanih studija. U skorašnjoj meta-analizi, terapija statinom je pokazala smanjenje relativnog rizika IM (RR 0,61) i moždanog udara (RR 0,76), kod osoba preko 65 godina starosti (n=24 674) iz osam studija³²⁷. Rezultati AFCAPS-TEKSCAP studije ukazuju na slično smanjene rizika iznad i ispod medijane godina starosti (57 godina za muškarce i 62 godine za žene)³²⁸. U čiju procene koristi terapije statinom u prevenciji studija Rosuvastatina (JUPITER) je post hoc analizom ispitanika starijih i mlađih od 70 godina pokazala da je smanjenje stope kombinovane krajnje tačke KVB slično u obe grupe. Broj osoba koje je bilo potrebno lečiti 4 godine kako bi se sprečio jedan važan događaj bio je 24 u starijoj grupi i 36 u mlađoj starosnoj grupi³²⁹.

9.4.2 Sekundarna prevencija

U sekundarnoj prevenciji, mali broj studija je obuhvatio stariju populaciju.

Prospektivna studija Pravastatina (PROSPER) obuhvatila je pacijente starosti od 70 do 82 godina sa KVB ili sa visokim rizikom za KVB³³⁰. Pacijenti su lečeni pravastatinom dnevno sa 40 mg ili placebom. Relativni rizik kombinovanog CAD-indeksa je smanjen za 15%, dok se nije pokazalo smanjenje rizika za nastanak šloga. Studiji SAGE, obuhvatila je 893 pacijenata starosti 65-83 godina sa stabilnom CAD i koji su dobijali atorvastatin 80 mg ili pravastatin 40 mg³³¹. Atorvastatin grupa je imala nižu smrtnost od svih uzroka (HR 0.33), ali nije pokazala trend smanjenja velikih KV događaja.

9.4.3 Neželjeni efekti i interakcije

Bezbednost i neželjeni efekti povezani sa upotrebom statina su od posebnog značaja kod starijih osoba s obzirom na to da oni često imaju komorbiditete zbog čega uzimaju više medikamenata i imaju izmenjenu farmakokinetiku i farmakodinamiku. Interakcije statina sa drugim medikamentima su od posebnog značaja zbog njihovog potencijala da dovedu do statinom indukovanih neželjenih efekata kao što su mijalgija bez povišenja CK, miopatije sa CK elevacijom, kao i veoma retkog ali ozbiljnog stanja – rhabdomiolize sa značajno povišenim CK. Sa medikamentima bi trebalo počinjati u niskim dozama radi izbegavanja neželjenih efekata, a onda titrirati dozu do postizanja optimalnih vrednosti LDL-C.

Starijoj populaciji se ređe preporučuje terapija statinom nego osobama srednje i mlađe životne dobi. Razlozi za izbegavanje statina kod starijih osoba su troškovi lečenja, neželjeni efekti i koronarni događaji koji su se desili i pored terapije statinima. Zato je neophodno poboljšanje razumevanja potencijalne koristi uporne statinske terapije kod pacijenata sa KV rizikom.

Tabela 24. Preporuke za lečenje dislipidemija u starijoj populaciji

Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Terapija statinima preporučuje se starijim osobama sa manifestnom KVB na isti način kao i u mlađoj populaciji.	I	A	334, 337
Kako starije osobe često imaju komorbiditete i narušenu farmakokinetiku, inicijalnu terapiju lekovima za sniženje lipida započeti u manjoj dozi i titrirati oprezno u cilju dostizanja ciljnih vrednosti koje su iste kao i kod mlađih osoba.	IIa	C	
Terapiju statinima treba razmotriti kod starijih osoba bez KVB u prisustvu hipertenzije, dijabetesa, dislipidemije i pušenja cigareta kao faktora rizika.	IIa	B	62, 64, 65

KVB: kardiovaskularne bolesti, ^aklasa preporuke, ^bnivo dokaza, ^creferenca koja dokazuje preporuku

9.5 Dijabetes i metabolički sindrom

Dijabetes predstavlja oboljenje sa stalnim porastom broja obolelih u svetu, procenjuje se da će broj obolelih od dijabetesa porasti od 350 miliona (koliko je zabeleženo do danas), do 550 miliona do 2030 godine³³⁸. Uprkos značajnim prednostima u strategijama kontrole koje smanjuju KVB faktore rizika, KVB su ostale vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 (T2DM). Procenjeno je da su izgubljene godine života za 50-godišnju osobu sa dijabetesom u proseku 6 godina i 58% ove razlike nastaje usled velike učestalosti vaskularnog oboljenja³³⁹. Dijabetes je nezavisan faktor rizika za KVB, posebno kod žena. Iako se razlika KVB rizika između individua sa ili bez dijabetesa značajno smanjila, tokom poslednjih decenija, postoji jaka povezanost između dijabetesa i vaskularnog ishoda^{340,341}. Nedavni podaci ukazuju da dijabetes *per se* povećava KVB rizik u proseku dvostruko, ali postoje velike varijacije u zavisnosti od populacije³⁴², bitna činjenica je da udruženost dijabetesa i KVB daju značajno veći rizik za razvoj vaskularnog događaja u budućnosti.

Hipertenzija, dislipidemija i abdominalna gojaznost obično koegzistiraju sa T2DM i dalje pogoršavaju rizik, koji je najviši kod ljudi sa T2DM i MetS^{343,344}. Najvažnije je da dijabetes povećava vaskularni rizik nakon AKS uprkos primene modernih terapija, što naglašava lošu prognozu kod koronarnih bolesnika sa T2DM i potrebu za intenzivnom terapijom³⁴⁵.

Termin MetS se odnosi na kombinaciju različitih kardiometaboličkih faktora rizika: centralna gojaznost, povišeni serumski TG, smanjen HDL-C, intolerancija glukoze i visoki krvni pritisak^{346,347}. Sistemi bodovanja, koji dihotomno razdvajaju ove varijable mogu propustiti neki od rizika povezanih sa njima; praktičan pristup je da ako se identifikuje jedna komponenta, onda sistematično pretraga treba da bude urađena i za druge.

MetS identifikuje osobe sa povišenim rizikom od nastanka KVB u poređenju sa opštom populacijom. Podaci skorašnje meta analize sugerišu da osobe sa MetS-om imaju dva puta povećan rizik za nastanak KVB i 1.5 puta povećan rizik od opšteg mortaliteta³⁴⁸. Diskutabilan je

odgovor na pitanje kako u kliničkoj praksi prepoznati dodatni rizik u odnosu na već postojeće tradicionalne faktore rizika; ni sama definicija MetS-a nije u potpunosti usklađena. U kontekstu globalne procene rizika, kombinacija visokih vrednosti obima struka i povišenih vrednosti TG su jednostavan i ekonomičan način za skrining osoba sa MetS-om i visokim rizikom od nastanka KVB¹⁸⁰.

9.5.1 Specifičnosti dislipidemija u insulinskoj rezistenciji i dijabetesu tip 2 (Tabela 25.)

Dijabetična dislipidemija predstavlja grupu lipidnih i lipoproteinskih abnormalnosti, koje su međusobno povezane na metaboličkoj osnovi. HTG ili niske vrednosti HDL-C ili, pak, obe abnormalnosti viđaju se u oko polovine osoba sa dijabetesom tip 2. Povećanje veličine VLDL partikula u dijabetesu tip 2 inicira nastanak niza reakcija u kojima se stvaraju aterogeni lipidni ostaci, male molekule LDL, kao i male guste HDL partikule³⁴⁹. Ove komponente ne predstavljaju izolovane abnormalnosti, već su u metaboličkom smislu izuzetno međusobno povezane i LDL i HDL čestice pokazuju varijabilne promene u sastavu koje se reflektuju na njihove frakcije. Značaj apoC3 nivoa se povećava kod ispitanika sa T2DM³⁵⁰. Komponente zajedno čine aterogenu lipidnu trijadu koja se takođe karakteriše povećanjem koncentracije ApoB kao posledice povećanog broja partikula koje sadrže ApoB. Bitno je navesti da TRL partikule, uključujući hilomikrone, VLDL i njihove lipidne ostatke, sadrže po jedan ApoB molekul, kao i LDL partikule. S obzirom na navedeno, maligna priroda dijabetične dislipidemije se ne otkriva uvek u kliničkoj praksi na osnovu uzetih biohemijskih analiza s obzirom na to da LDL vrednosti ostaju u fiziološkim granicama. U oko polovine bolesnika sa dijabetesom tip 2 viđaju se povišene vrednosti TG i niske vrednosti HDL-C³⁵¹. Abnormalni lipidni profil po nekoliko godina prethodi nastanku dijabetesa tip 2 i često se sreće kod osoba sa centralnim tipom gojaznosti, MetS-om i dijabetesom tip 2.

Tabela 25. Sažetak o dislipidemijama u metaboličkom sindromu i u dijabetesu tip 2

Dislipidemija u MetS-u predstavlja grupu lipidnih i lipoproteinskih abnormalnosti uključujući povišenje vrednosti TG, apoB, malih gustih LDL, našte i postprandijalno, kao i niskih vrednosti HDL-C i apo A1.
Non-HDL-C ili apoB su dobri surogat markeri TRL i lipidnih ostataka i predstavljaju sekundarni cilj terapije. Non-HDL-C <3.3 mmol/l (manje ~ 130mg/dl) ili apo B <100 mg/dl predstavljaju poželjne vrednosti za visok rizik dok Non-HDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) and ApoB <80 mg/dL, su poželjne vrednosti za vrlo visok KV rizik.
Povećan obim struka i povišenje TGs predstavlja najjednostavniji način evidentiranja visoko rizičnih osoba sa MetS-om.
Aterogena dislipidemija je jedan od glavnih faktora rizika za KVB kod ljudi sa dijabetesom tip 2.

ApoB = apolipoprotein B; KVB = kardiovaskularna bolest; HDL-C = lipoprotein visoke gustine – holesterol; LDL = lipoprotein niske gustine; MetS = metabolički sindrom; TG = trigliceridi; TRLs = trigliceridima bogati lipoproteini

9.5.2 Dokazi vezani za terapiju smanjivanja vrednosti lipida

9.5.2.1 Lipoprotein niske gustine-holesterol

Kao primarna meta terapije za smanjenje lipida predviđen je LDL-C kod dijabetesa. Rezultati istraživanja koja su posebno uključivale osobe sa dijabetes melitusom tip 2, kao i velikih studija koje su se bavile ispitivanjem statina, a u okviru kojih su postojale podgrupe ispitanika sa dijabetesom, bili su konzistentni u smislu dokazivanja značajne koristi od terapije statinima na broj KVB kod ljudi sa dijabetes melitusom tip 2⁶⁴. Na osnovu podataka meta analize terapija statinima na petogodišnjem nivou smanjuje incidencu velikih KVB događaja za -23 % po 1 mmol/l redukcije vrednosti LDL-C nezvezano od inicijalnih vrednosti LDL-C⁶⁴.

Na osnovu podataka CTT meta analize, još se tvrdi da će osobe sa dijabetesom tip 2 imati dodatnu korist od terapije smanjivanja vrednosti holesterola u smislu RRR u sličnoj meri, kao i bolesnici bez dijabetesa, ali s obzirom na veći apsolutni rizik, i apsolutna korist će biti veća i rezultovati smanjivanjem NNT. Studije novijeg datuma sugerišu povećanje incidence pojave dijabetesa kod pacijenata na terapiji statinima²²⁵. Ovakav efekat ne bi smeo umanjiti vrednost našeg terapijskog koncepta s obzirom na to da je sveukupna korist za bolesnike u smislu smanjivanja broja KV događaja i dalje visoko značajna.

9.5.2.2 Trigliceridi i lipoproteinski holesterol visoke gustine

Klinički efekti postignuti terapijom aterogene dislipidemije (visoki TGs i niski HDL-C) i dalje predstavljaju predmet diskusije. Iako je studija Helsinki Heart Study objavila značajno smanjenje KV događaja sa gemfibrozilom, ni FIELD ni ACCORD studije nisu pokazale smanjenje ukupnih KV događaja.^{261,262,265} U FIELD studiji nije pokazana značajna redukcija primarnog kompozitnog cilja koji su činili CAD (smrt kao posledica CAD i nefatalni IM). Broj KVB događaja je značajno smanjen za 11 %. U post hoc analizi FIELD studije fenofibrati su smanjili broj KVB događaja za 27 % kod osoba sa povišenim vrednostima TG (>2.3 mmol/l ili više od ~204 mg/dl) i smanjenim vrednostima HDL-C (NNT=23).³⁵¹

ACCORD studija je potvrdila ovakve rezultate: bolesnici sa vrednostima TG koje su na gornjoj granici (≥2.3 mmol/l, ≥204 mg/dl) i granično niskim vrednostima HDL-C ispod (≤0.88 mmol/l, ≤34 mg/dl), koji predstavljaju 17% svih učesnika u studiji, su imali koristi od do-

davanja fenofibrata simvastatinu (262= Post-hoc analiza bolesnika uključenih u 4S studiju koji su imali niske vrednosti HDL-C <1 mmol/l (manje od ~40 mg/dl) i visoke vrednosti TG >1.8 mmol/l (više od ~160 mg/dl) pokazala je postojanje relativnog rizika za nastanak velikih KVD od 0.48 sa simvastatinom. Shodno ovome, relativni rizik za opšti mortalitet je bio 0.44³⁵². Konzistentno sa ovim rezultatima, meta analiza koja je ispitivala ulogu fibrata u prevenciji nastanka KVB kod 11 590 ispitanika sa dijabetesom tip 2 pokazala je da fibrati dovode do značajnog smanjivanja rizika od nefatalnog IM za ~21 %, ali da su bez efekta na rizik od nastanka opšteg mortaliteta ili mortaliteta nastalog kao posledica KVB³⁵³.

Na osnovu opservacionih studija, koncept povećanja vrednosti HDL-C se pokazao atraktivnom temom s obzirom na izuzetnu povezanost niskih vrednosti HDL-C i povećanja rizika za nastanak KVB. Raspoloživi načini za podizanje vrednosti HDL-C su u kliničkoj praksi limitirani, tako da prvu opciju predstavlja modifikacija načina života.

9.5.3 Terapijske strategije kod osoba sa dijabetesom tip 2 i metaboličkim sindromom

Promena načina života u cilju poboljšanja aterogenog lipidnog profila bi trebalo da bude savetovana svim osobama sa dijabetesom tip 2 i MetS-om (vidi odeljak 5). Higijensko-dijetetske navike bi trebalo da budu skrojene shodno individualnim potrebama bolesnika. Ukoliko se ciljne vrednosti ne postignu sa maksimalno tolerantnim dozama statina, kombinacije medikamenata bi mogle omogućiti dodatno smanjenje vrednosti LDL-C, iako su dokazi o ovoj tvrdnji izneti na osnovu studija koje se bave kliničkim ishodima limitirani³⁵⁴. Bolesnicima sa dijabetesom tip 2, mlađim od 40 godina, sa kratkim trajanjem terapije, bez pridruženih faktora rizika, bez komplikacija i sa vrednostima LDL-C <2.6 mmol/l (<100 mg/dl) najverovatnije nije potrebna terapija smanjivanja vrednosti lipida.

9.5.4 Dijabetes tip 1

Dijabetes tip 1 je povezan sa visokim rizikom od KVB, posebno kod pacijenata sa mikroalbuminurijom i bolešću bubrega³⁵⁵. Dobijeni podaci podržavaju tvrdnju da hiperglikemija ubrzava nastanak ateroskleroze. Novi dokazi naglašavaju čestu koegzistenciju MetS sa dijabetesom tipa 1, što rezultira dvostrukim povećanjem KVB rizika³⁵⁶.

Lipidni profil kod osoba sa dijabetesom tip 1 i dobrom kontrolom glikemije je „supernormalan“ i karak-

Tabela 26. Preporuke za terapiju dislipidemija u dijabetesu

Preporuke	Klasa	Nivo	Ref.
Kod svih pacijenata sa dijabetesom tip 1 u prisustvu mikroalbuminurije i bubrežne bolesti smanjivanje LDL-C (za najmanje 50 %) sa statinima kao lekovima prvog izbora (eventualno kombinacija lekova) preporučuje se nezavisno od bazalnih koncentracija LDL-C.	I	C	64, 357
Kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i KVB ili HBI i kod osoba bez KVB, a koje su preko 40 godina starosti sa jednim ili više faktora rizika za KVB ili markera oštećenja ciljnih organa, preporučeni cilj za LDL-C je <1.8 mmol/l (manje od 70 mg/dl), a sekundarni cilj za vrednosti non-HDL-C je <2.6 mmol/l (100 mg/dl), a za ApoB je <80 mg/dl.	I	B	62, 64
Kod svih osoba sa dijabetesom tip 2 primarni cilj je vrednost LDL-C <2.6 mmol/l (manje od 100 mg/dl). Sekundarni ciljevi su vrednosti non-HDL-C <3.4 mmol/l (130 mg/dl) i ApoB <100 mg/dl.	I	B	62, 64

Apo = apolipoprotein; HBI = hronična bubrežna insuficijencija; KVB = kardiovaskularna bolest; LDL-C = lipoprotein niske gustine – holesterol.

teriše se manjim od normalnih vrednosti TG i LDL-C, dok je HDL-C obično u gornjim granicama referentnih vrednosti ili malo iznad njih. Ovo se objašnjava administracijom insulinske terapije supkutanim putem što dovodi do povećanja aktivnosti LPL u adipoznom tkivu i skeletnim mišićima, a što konsekvatno dovodi do promene u brzini sinteze VLDL partikula. Ipak, postoje potencijalno aterogene promene u sastavu i HDL i LDL partikula. Kod svih pacijenata sa dijabetesom tip 1 i sa prisustvom mikroalbuminurije i oboljenjem bubrega, savetuje se smanjivanje LDL-C (najmanje za 30 %) sa statinima kao lekovima prvog izbora (eventualno kombinacija medikamenata), nevezano od bazalnih koncentracija LDL-C.

9.6 Bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom i bolesnici koji se podvrgavaju primarnoj perkutanoj intervenciji

Bolesnici koji su nedavno imali AKS nalaze se u povećanom riziku od nastanka drugih KVB. Kod ovakvih pacijenata regulisanje lipidnog profila bi trebalo učiniti u kontekstu sveukupnog globalnog rizika i organizacije strategije koja podrazumeva adaptaciju načina života, vođenje računa o faktorima rizika, kao i korišćenje kardioprotektivnih lekova kod osoba kod kojih je to indikovano. Idealno bi bilo da se predloženim merama koordinira uključivanjem pacijenata u programe multidisciplinarnih kardiološke (kardijalne) rehabilitacije.

9.6.1 Specifična pitanja u vezi sa terapijom hiperlipidemije u akutnom koronarnom sindromu

Podaci izvesnog broja studija³⁵⁸⁻³⁶⁰ i meta analiza podržavaju princip ranog uvođenja statinske terapije u visokim dozama. S obzirom na navedeno, predlažemo započinjanje statinske terapije u visokim dozama unutar 1–4 dana od početka hospitalizacije zbog AKS-a. Ukoliko su poznate bazalne vrednosti LDL-C, doza bi trebalo da bude takva da se dostigne ciljna vrednost od < 1.8 mmol/l (manje od ~ 70 mg/dl) ili 50% redukcije LDL-C kako je indikovano u Tabeli 11. u terapijskim ciljevima. O terapiji statinima u nižem doznom rasponu bi trebalo razmišljati kod pacijenata koji imaju povišen rizik od nastanka neželjenih efekata prilikom upotrebe statina u visokim dozama (npr. osobe starije ži-

votne dobi, insuficijencija jetre, bubrežna insuficijencija, ili mogućnost za nastanak interakcija sa drugim medikamentima – konkomitantna terapija). Ezetimib u kombinaciji sa statinom smanjuje LDL-C i daje značajnu korist (6.4% smanjenje relativnog rizika kombinovane kliničke krajnje tačke) kod osoba posle AKS⁶³. Rezultati studija sa PCSK9 inhibitorima kod osoba posle AKS ili sa vrlo visokim rizikom^{115, 116} obećavaju i očekuju se konačni ishodi studije.

Lipidni profil bi trebalo proveravati na svakih 4–6 nedelja nakon AKS-a kako bi se procenilo da li su postignute ciljne vrednosti lipida, kao i radi evaluacije bezbednosti uzimanja leka; doza statina se nakon toga adaptira shodno nalazima.

Post-hoc analiza studije GISSI-P (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione*) pokazala je posebnu korist upotrebe visoko izolovanih n-3 suplemenata kod osoba koje su prebolele IM i sa disfunkcijom leve komore, ali su dve naredne studije pokazale nedovoljan efekat terapije i povećanu stopu mortaliteta, tako da se ovi suplementi ne preporučuju u ovoj grupi pacijenata³⁶¹. Šta više, kod osoba koje su doživele sa AKS, CETP inhibitor dalcetrapib ne smanjuje rizik za KV događaje³⁶².

9.6.2 Specifičnosti terapije hiperlipidemije kod pacijenata koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji

U meta-analizi 13 randomizovanih studija koja je obuhvatila 3341 pacijenta, kod kojih je ordinirana terapija sa visokim dozama statina (u rasponu >2 nedelje do jedne doze) pacijentima koji do tada nisu uzimali statine (*statin naive* - 11 studija) i pacijentima koji su prethodno bili na hroničnoj terapiji statinima. Rezultati ove studije su pokazali da se smanjuje rizik javljanja periproceduralnog IM kao i pojava neželjenih efekata u 30-dnevnom periodu nakon intervencije (PCI) kod pacijenata koji su dobili kratkotrajnu premedikaciju statinom, a da prethodno nisu bili na statinima³⁶³⁻³⁶⁵. Studije su obuhvatile osobe sa stabilnom anginom i NSTEMI-AKS kojima je urađen PCI. Prethodno lečenje ili opterećenje statinima u visokoj dozi pre primarne ili odložene PCI za IM sa ST elevaciju MI (STEMI) zahteva dalje istraživanje. Predtretman statinima takođe deluje na smanjenje rizika od

Tabela 27. Preporuke za lečenje lipida kod pacijenata sa AKS i pacijentima koji su podvrgnuti PCI

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Preporučuje se započinjanje ili nastavljavanje davanja statina u visokim dozama nakon prijema, pacijentima sa AKS koji su bez kontraindikacija, ili poznate neosetljivosti na lek, bez obzira na početne vrednosti LDL-C.	I	A	64. 358-360
Ako se ciljani LDL-C ne postigne sa najvećom dozom dopuštenog statina, treba uzeti u obzir ezetimib u kombinaciji sa statinama kod pacijenata posle AKS.	IIa	B	63
Ako se ciljani LDL-C ne postigne sa najvećom dozvoljenom dozom statina i / ili ezetimiba, mogu se uzeti u obzir PCSK9 inhibitori, kao terapija sami ili u kombinaciji sa ezetimibom kod bolesnika sa netolerancijom statina ili u slučaju kada je primena statina kontraindikovana.	IIb	C	115, 116
Lipidi treba ponovo proceniti 4-6 nedelja posle AKS-a; ciljni nivoi LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) ili smanjenje najmanje 50% su preporučeni ako je osnovni nivo između 1,8 i 3,5 mmol/l (70 i 135 mg/dL). Tada dozu terapije treba prilagoditi.	IIa	C	
Rutinski kratki pretretmant ili "loading" doza opterećenje (na bazi hronične terapije) sa visokim dozama statina pre PCI treba razmotriti pri izboru PCI ili u NSTEMI-AKS.	IIa	A	363-365

AKS: akutni koronarni sindrom. NSTEMI-AKS akutni koronarni sindrom bez ST elevacije, PCI perkutana koronarna intervencija, ^aklasa preporuke, ^bnivo dokaza, ^creferenca koja dokazuje preporuku

akutne povrede bubrega izazvane kontrastom nakon koronarne angiografije ili intervencije³⁶⁷.

Preporuke za lečenje lipida kod pacijenata sa AKS i pacijentima koji su podvrgnuti PCI prikazani su u Tabeli 27.

9.7 Srčana insuficijencija i valvularne mane

9.7.1 Prevencija akutne srčane insuficijencije kod bolesnika sa koronarnom bolešću

Nastanak srčane insuficijencije (SI) povećava rizik od mortaliteta i morbiditeta 3–4 puta više u poređenju sa bolesnicima koji nemaju SI. Na osnovu rezultata randomizovanih kliničkih studija (RKS) smatra se da smanjivanje vrednosti holesterola terapijom statinima smanjuje incidencu SI za 9–45 % kod bolesnika sa KB^{368,369}.

Četiri značajne prospektivne RKS su upoređivale intenzivnije sa manje dozno intenzivnim terapijskim protokolima. Intenzivniji pristup je doveo do redukcije incidence hospitalizacije zbog SI za prosečno 27 % kod bolesnika sa akutnom i stabilnom KB, bez prethodno postojeće SI. Ustanovljeno je da je dozno intenzivnija terapija statinima efikasnija u poređenju sa terapijom nižim dozama statina u smislu prevencije pojave akutne SI^{358,370–372}. Ipak, nema dokaza o tome da statini mogu dovesti do prevencije nastanka SI kod bolesnika sa kardiomopatijom koja nije ishemijske etiologije.

9.7.2 Hronična srčana insuficijencija

Pacijenti sa SI imaju niže vrednosti TC i LDL-C u poređenju sa bolesnicima bez SI. Nasuprot bolesnicima bez SI, niske vrednosti TC su prediktor loše prognoze same SI. Rutinska upotreba statina nije preporučena kod pacijenata sa SI. Dve velike RKS^{373, 374} nisu pokazale postojanje koristi u smislu smanjenja stope KV mortaliteta, nefatalnog IM i šloga, uprkos značajnoj redukciji hospitalizacije^{373,375} i vrednosti LDL-C i hs-CRP kod pacijenata sa pretežno sistolnom SI. Ipak, nema dokaza o štetnom dejstvu terapije statinima nakon dijagnostikovanja SI, pa se ne mora prekidati ukoliko je pacijent već na ovoj terapiji, a primena n-3 PMK može dati malu korist. GISSI-HF RKS je pokazala mali, ali značajan efekat n-3 PMK na primarni cilj studije (opšti mortalitet i hospitalizacija zbog SI) kod pacijenata sa SI koji su imali NYHA II-IV³⁷⁶.

9.7.3 Valvularna bolest

Postoji korelacija između aortne stenoze, LDL-C i Lp(a), kao i između aortne stenoze i povećanog rizika za nastanak KVB i mortaliteta, kao i dokazi koji sugerišu povezanost između vrednosti holesterola i povećanog rizika od pojave kalcifikacija na biološkim valvulama. Opservacione kontrolisane studije starijeg datuma su ukazale na korisne efekte intenzivne terapije smanjivanja vrednosti lipida na usporavanje progresije aortne stenoze. Ovo nije potvrđeno rezultatima skorašnjih RKS^{244,377,378}. Studije, SALTIRE (155 pacijenata, 80 mg atorvastatin ili placebo), SEAS (1873 pacijenata, simvastatin 40 mg plus ezetimib 10 mg ili placebo) i ASTRONOMER (269 pacije-

nata, rosuvastatin 40 mg ili placebo) su pokazale da nije bilo značajne razlike u redukciji progresije aortnom stenozom kod bolesnika sa blagom i umerenom aortnim stenozom. Broj ishemijskih događaja se smanjio za 21% u SEAS studiji. Redukcija loših ishoda studijama IDEAL i SPARCL, koje su upoređivale visoke doze u odnosu na uobičajene terapijske doze statina ili placebo, ali to nije uticalo na pojavu aortne stenoze kod bolesnika kod kojih nije bila prepoznata aortna stenoza³⁷⁹. Skleroza aortne valvule (kalcifikacija valvule bez poremećaja pokreta valvule ili značajan transvalvularni gradijent) povezana je sa značajnim rizikom od KAB čak i u odsustvu faktora rizika. Kod pojedinih bolesnika, statini, mogu biti korisni u ranim stadijumima bolesti u redukciji progresije i aortne valvularne bolesti i KVB, međutim, ovo zahteva dalja istraživanja.³⁸⁰ Jedna mala opservaciona studija je sugerisala korist terapije statinima kod bolesnika sa biološkim valvulama kod reumatske mitralne stenoze^{381,382}.

U Tabeli 28. su navedene preporuke za terapiju dislipidemije u SI i kod valvularnih mana.

Tabela 28. Preporuke za terapiju dislipidemija kod SI i valvularnih mana

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Terapija smanjivanja vrednosti holesterola sa statinima nije indikovana (ali nije ni štetna) kod pacijenata sa SI u odsustvu drugih indikacija za primenu.	III	A	373, 374
Treba dodati n-3 PMK u dozi od 1 gr/dnevno optimalnoj terapiji pacijenata sa SI.	IIb	B	376
Terapija smanjivanja vrednosti lipida nije indikovana kod pacijenata sa valvularnim manama koji su bez KAB.	III	A	243, 377, 378

KAB koronarna arterijska bolest, ^aklasa preporuke, ^bnivo dokaza, ^creferenca koja dokazuje preporuku

9.8 Autoimune bolesti

Autoimune bolesti, uključujući reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus (SLE), psorijazu i antifosfolipidni sindrom, karakteriše ubrzanje progresije ateroskleroze i konsekvantno viša stopa KV morbiditeta i mortaliteta u poređenju sa opštom populacijom³⁸³⁻³⁸⁵. Veruje se da imuni sistem (antitela, autoantigeni, autoreaktivni limfociti) igra ulogu u patogenezi ateroskleroze. Grupa ovih oboljenja se karakteriše postojanjem vaskulitisa i endotelne disfunkcije. Zato posebnu pažnju treba posvetiti konvencionalnom tretmanu faktora rizika KVB, uključujući dislipidemiju, kod ovih bolesnika. Statini su efikasni u redukciji progresije bolesti, KV događaja i smrtnosti (naročito u primarnoj prevenciji), dok njihovo prekidanje povećava IM i mortalitet³⁸⁶. Međutim, ne postoji siguran dokaz da se lečenjem dislipidemije samo na osnovu prisustva autoimune bolesti. (Tabela 29.).

Tabela 29. Preporuke za terapiju dislipidemija u autoimunim bolestima

Preporuke	Klasa	Nivo
Univerzalna upotreba medikamenata za smanjivanje lipida nije preporučena.	III	C

9.9 Bubrežna insuficijencija

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) se definiše kao abnormalnost strukture ili funkcije bubrega, prisutna duže od 3 meseca. HBI može biti klasifikovana na osnovu brzine glomerularne filtracije GFR-a u pet kategorija³⁸⁷. Kod odrasle populacije, smanjenje (GFR) je u korelaciji sa KVB nezavisno od drugih faktora rizika^{362,388-391}. KV smrtnost kod pacijenata sa stadijumom 3 i stadijumom 4 HBI je dvostruko i trostruko veći, značajno, u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom³⁹¹. Pacijenti sa HBI i ustanovljenim KVB imaju mnogo veću stopu mortaliteta u poređenju sa pacijentima sa KVB i normalnom bubrežnom funkcijom³⁹². Zato bolesnici sa HBI imaju visoki rizik (stadijum 3 HBI) ili veoma visoki rizik (stadijum 4-5 HBI, ili na dijalizi) i nema potrebe za korišćenjem modela procene rizika kod ovih pacijenata.

9.9.1 Profil lipoproteina kod hronične bolesti bubrega

Lipidni profil pokazuje ujedno i kvantitativne i kvalitativne abnormalnosti koje se pogoršavaju sa smanjivanjem GFR, a najizraženije su kod osoba u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije (BI). Dislipidemija podrazumeva povišene vrednosti TG i smanjene vrednosti HDL-C, pri čemu su promene TC i LDL-C manje izražene u prvom i drugom stadijumu HBI. Povećanje vrednosti TG je uzrokovano kako povećanom produkcijom tako i smanjenom eliminacijom TRL zbog promena na nivou regulatornih enzima i proteina. Kao posledica ovoga vrednosti non-HDL-C i apo B su jasno povišene. U potklasama LDL partikula se primećuje tendencija ka postojanju viška malih gustih LDL partikula. Kod bolesnika u terminalnoj fazi BI značajno je produžena brzina katabolizma LDL, što za posledicu ima povišenje vrednosti i TC i LDL-C. Vrednosti plazma Lp (a) tako počinju da rastu dosta rano zbog produženog vremena boravka ovih partikula u cirkulaciji. Sve zajedno, većina bolesnika u fazi 3–5 HBI imaju mešovitu dislipidemiju i lipidni profil koji je visoko aterogen sa neželjenim promena u svim lipoproteinskim frakcijama.

9.9.2 Dokazi za terapiju lipidima kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

U sistematskom pregledu 50 studija, uključujući 45 285 učesnika koji su imali HBI, a bez KVB na početku, procenjene su koristi i štete statina u odnosu na placebo ili bez tretmana (47 studija) ili neki drugi statin (3 studije)³⁹³. Statini su konzistentno smanjili stopu smrtnosti i glavne koronarne događaje za 20%; uticaj statina na MU i funkciju bubrega su bili nepouzdati. Ovi rezultati su u skladu sa onima iz meta-analize 11 RKS koja je obuhvatila 21 293 pacijenta sa HBI, od kojih je 6857 bilo na dijalizi³⁹⁴. Kod pacijenata sa BI koji nisu na dijalizi, lečenje sa stati-

nom je smanjilo opšti mortalitet za 34%, smrtnost od KVB za 31%, KV događaje za 45% i moždani udar za 34%. Kod pacijenata koji su bili na dijalizi, terapija statinom nije imala uticaja na opšti mortalitet i pojavu MU, ali je smanjila KV mortalitet za 21% i KV događaje za 19%.

Faza 5 HBI (ili na dijalizi) nosi veoma visok rizik u kojoj različiti faktori utiču na ishod, a rezultati iz RKS lečenja dislipidemija ne pružaju ubedljiv dokaz smanjenih kardiovaskularnih događaja kod takvih pacijenata.

U studiji Die Deutsche Diabetes Dialyseudie (4D) 31, u kohorti od 1200 bolesnika sa dijabetesom na hemodijalizi, atorvastatin nije ostvario pozitivan efekat na primarni kompozitni cilj u smislu KVB³⁹⁵. Rezultati AU-RORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events) studije koja je uključivala 2776 bolesnika na hemodijalizi 396 pokazali su da je rosuvastatin, kao što je bilo i očekivano, smanjio vrednosti LDL-C, ali da nije pokazao značajan efekat na kompozitni cilj studije vezan za KVB. Ovakvi negativni rezultati dovode u pitanje korist statina kod ovakvih visoko rizičnih bolesnika koji imaju lošu prognozu. SHARP studija je publikovala rezultate na osnovu 9500 uključenih visoko rizičnih pacijenata sa HBI³⁹⁷. Broj velikih aterosklerotskih događaja je smanjen za 17% ($P=0.0022$), a velikih vaskularnih događaja za 15.3% ($P=0.0012$) kod bolesnika koji su primali ezetimib-simvastatin u poređenju sa placebom.¹¹¹ Važno je i istaći da iako nije bilo značajne razlike između osoba na dijalizi i onih koje nisu, ovo se takođe odnosilo i na situaciju davanja placeba u poređenju sa osobama na dijalizi.

Analiza troškovne efikasnosti statina za primarnu prevenciju KVB kod HBI³⁹⁸ pokazala je da statini smanjuju apsolutni KVB rizik, ali da je povećan rizik za rabdomiolizu. Sistematski pregled koristi i šteta statina, kod pacijenata sa funkcionalnom transplantacijom bubrega, urađen je na 3465 pacijenata bez hronične bolesti srca u 22 studije. Autori su zaključili da statini mogu smanjiti KV događaje, iako su efekti tretmana bili neprecizni; zbog heterogenosti (različiti režimi statina se ne mogu porediti i preporučuju se dodatne studije)²²⁸.

9.9.3 Bezbednost terapije smanjivanja lipida kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Pitanje bezbednosti uzimanja ovih lekova i adaptiranja doza postaje značajno sa progresijom bolesti, tj. u uznapredovalim fazama HBI (faze 3–5), s obzirom na to da je pojava neželjenih efekata često dozno zavisna, a pored ovoga, neželjeni događaji nastaju i kao posledica povišenih plazma koncentracija leka. Trebalo bi izabrati statin koji se u najmanjoj meri izlučuje preko bubrega atorvastatin 20 mg, fluvastatin 80 mg, rosuvastatin 10 mg, simvastatin/ezetimib 20/10 mg, pravastatin 40 mg i simvastatin 40 mg³⁹⁹. Niže doze od onih koje se koriste u studijama mogu biti odgovarajuće u Azijskim zemljama i kod pacijenata koji uzimaju više lekova ili imaju komorbiditete.

Osim toga, statini koji se eliminišu uglavnom putem jetre mogu biti poželjni (fluvastatin, atorvastatin, pravastatin). Statini koji se metabolišu putem CYP3A4 mogu

dovesti do negativnih efekata zbog interakcije sa drugim lekovim, i neophodan je poseban oprez.

9.9.4 Preporuke za terapiju dislipidemija za bolesnike sa HBI

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) organizacija je razvila klinički praktičan vodič za lečenje dislipidemija kod bolesnika sa HBI.

Tabela 30. Preporuke za medikamentnu terapiju smanjivanja vrednosti lipida kod pacijenata sa umerenom do teškom formom HBI

Preporuke	Klasa	Nivo	Ref.
HBI (stadijum 3-5) se smatra ekvivalentom rizika za KVB.	I	A	388 -392
Upotreba statina ili statina/ezetimib kombinacije je indicirana kod bolesnika sa HBI koji nisu na dijalizi.	I	A	393,394, 397
Kod bolesnika sa HBI na dijalizi i bez aterosklerotske KVB, statini ne bi trebalo da budu primenjeni.	III	A	395,396
Kod bolesnika koji su već na statinima, ezetimib ili statin/ezetimib kombinaciji u vreme početka dijalize, ovi lekovi se mogu nastaviti, posebno kod pacijenata sa KVB.	Ila	C	
Kod odraslih bolesnika sa transplantiranim bubrezima terapija statinima mora da se razmotri.	IIb	C	

9.10 Transplantacija (Tabela 31.)

Lipidne abnormalnosti su česte kod pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji organa i predisponiraju kako razvoj aterosklerotske bolesti tako i arterijsku vaskulopatiju kod pacijenata nakon transplantacije, što dovodi do velikih vaskularnih događaja. Uzroci dislipidemije kod ovih pacijenata su dijabetes, gojaznost, metabolički sindrom i hronična bubrežna insuficijencija.

Upotreba imunosupresivnih lekova dovodi do značajne pojave nepovoljnih efekata na metabolizam lipida. Glukokortikoidna terapija uzrokuje povećanje telesne mase i pogoršava insulinsku rezistenciju, što dovodi do povećanja TC, VLDL i TGs, kao i veličine i gustine LDL. Kalcijum-neurinski inhibitori, povećavaju aktivnost hepatične lipaze, smanjuju aktivnost lipoproteinske lipaze (LPL) i vežu specifični gen - LDLR, što rezultira smanjenim klirensom aterogenih lipoproteina. Značajniji nepovoljni uticaj na profil lipida uzrokuje upotreba ciklosporina u odnosu na takrolimus. Sirolimus, strukturni analog takrolimusa, uzrokuje dislipidemiju u gotovo polovini pacijenata koji ga primaju. Pacijente treba savetovati o zdravom načinu života shodno preporukama, posebno pacijente sa povećanim rizikom od cerebro vaskularnih bolesti (CVD).

Efekat terapije statinima na lipide kod primaoca transplantata identičan je onom u opštoj populaciji. Iako su rezultati randomizovanih studija pokazali da statini poboljšavaju klinički ishod kod pacijenata sa transplantacijom srca ⁴⁰⁰⁻⁴⁰² kao i kod pacijenata posle transplantacije bubrega, ⁴⁰³ broj publikovanih podataka nije ekstenzi-

van. Nedavni sistematski pregledi pokazali su snažan trend smanjenja cerebro-vaskularnih događaja (CVD) i mortaliteta upotrebom statina kod pacijenata nakon transplantacije bubrega. ⁴⁰³ Treba imati u vidu nekoliko potencijalnih interakcija lekova, posebno ako je u terapiju uključen ciklosporin, koji se metaboliše putem CYP3A4, može povećati rizik za nastanak miopatije i sistemskog dejstva statina. Fluvastatin, pravastatin, pitavastatin i rosuvastatin nose manji potencijal za pojavu interakcija. ⁴⁰² Takrolimus se metaboliše putem CYP3A4, ali dovodi do manje pojave interakcije sa statinima nego ciklosporin. Lekove koji utiču na aktivnost CYP3A4 aktivnost treba primenjivati izuzetno, uz procenu rizika i uz oprez kod pacijenata koji primaju i kalcijum-neurinske inhibitore i statine. Statini se preporučuju kao prva linija lekova za snižavanje lipida kod pacijenata nakon transplantacije. Inicijalna terapija otpočinje se malim dozama uz pažljivu titraciju povećanja doze i uz praćenje potencijalnih interakcija lekova. Male doze pravastatina ili fluvastatina u inicijalnoj terapiji preporučuju se za one pacijente koji su na terapiji ciklosporinom. Pacijentima sa dislipidemijom, kod kojih se ne preporučuje terapija statinima, savetuje se alternativno uzimanje ezetimiba ukoliko imaju visok LDL-C ⁴⁰⁴. Do danas nisu dostupni podaci o ishodu pa ezetimib treba razmotriti kao lek druge terapijske linije. Upotreba fibrata zahteva oprez, jer mogu dovesti do smanjenja nivoa ciklosporina i posledično dovesti do pojave miopatije. Ukoliko je potrebna kombinovana terapija fibratima i statinima treba biti posebno oprezan. Holestiramin nije efikasan kao monoterapija kod pacijenata sa transplantacijom srca i ima potencijal da smanji apsorpciju imunosupresiva, što se može minimizirati zasebnim davanjem.

Tabela 31. Preporuke za tretman dislipidemija kod pacijenata sa transplantacijom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Globalne strategije upravljanja rizicima moraju biti razvijene kod pacijenata sa transplantacijom.	I	C	
Statine treba smatrati agensima prve linije kod pacijenata sa transplantacijom. Inicijalna terapija malim dozama uz pažljivo povećanje doze i sa oprezom u pogledu potencijalnih interakcija lekova, posebno kod onih na ciklosporinu.	Ila	B	402
Kod pacijenata koji su netolerantni na statine ili kod onih sa značajnom dislipidemijom i visokim rezidualnim rizikom, uprkos maksimalnoj dozi statina koju tolerišu, može se uzeti u obzir alternativna ili dodatna terapija: ezetimib za one čiji je glavni poremećaj visoka vrednost LDL-C ili fibrati za one gde je hipertrigliceridemija i/ili nizak HDL-C glavna abnormalnost.	IIb	C	

CV = kardiovaskularni; HDL = lipoprotein-holesterol velike gustine; LDL = lipoprotein-holesterol niske gustine, ^aPreporuka klase, ^bNivo dokaza, ^cReferentne preporuke

9.11 Periferna arterijska bolest

Termin periferna arterijska bolest (PAB ili PAD) obuhvata sve vaskularne entitete, uključujući karotidne, vertebralne, arterije gornjih ekstremiteta, mezenterične, renalne i arterije donjih ekstremiteta. Aorta je obično obuhvaćena terminom PAD.⁴⁰⁵ Periferna arterijska bolest je česta manifestacija ateroskleroze, ovi pacijenti nose povećan rizik od nastanka koronarnih događaja, a PAB predstavlja nezavisni faktor rizika za infarkt miokarda i cerebro-vaskularnu smrt.^{405,406} Povišeni cerebro-vaskularni rizik je doveo do uključivanja PAB-a među spisak 'ekvivalent rizičnih' stanja i treba sprovesti terapijsku strategiju sekundarne prevencije. Pa ipak, uprkos visokom morbiditetu i mortalitetu cerebro-vaskularnog rizika, pacijenti sa perifernom arterijskom bolešću se obično neadekvatno upravljaju u poređenju sa pacijentima sa koronarnom arterijskom bolešću.⁴⁰⁶

9.11.1 Arterijska bolest donjih ekstremiteta

Nizak ABI (<0,90) je dijagnostički parametar za arterijsku bolest donjih ekstremiteta (LEAD). Ili nizak (<0,90) ili visok (>1,40, vezan za ojačane arterije) ABI predskazuje cerebro-vaskularni morbiditet i mortalitet. Terapija snižavanja holesterola smanjuje rizik od ishemijskih cerebro-vaskularnih događaja i pogoršanja klaudikacija, a takođe poboljšava performanse pešaka. Što se tiče srčanih događaja, sistematski pregled od 18 ispitivanja uključujući 10 000 pacijenata, sa nivoima holesterola koji se kreću od normalnog do povišenog, prijavili su da je terapija koja smanjuje lipide kod osoba pogođenih aterosklerozom donjih udova povezana sa 20% smanjenjem ukupnih cerebro-vaskularnih događaja, zajedno sa nesignifikantnih 14% smanjenjem smrtnosti svih uzročnika mortaliteta.⁴⁰⁷ Što se tiče prognoze vezane za ekstremitete, u registru za Redukciju Aterotromboze za Kontinuirano zdravlje (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) (REACH), korišćenje statina bilo je povezano sa 18% nižim stopama negativnih rezultata na ekstremitetima.⁴⁰⁸ Čak i u najnaprednijim stadijumima bolesti (kritička ishemija ekstremiteta), terapija statinom poboljšala je stopu smrtnosti od 1 godine i glavne neželjene kardiovaskularne događaje i povećala preživljavanje bez amputacije.⁴⁰⁹

9.11.2 Bolesti karotidne arterije

Iako trenutno ne postoje randomizovane studije, koje su procenile da li tretmani snižavanja lipida smanjuju incidenciju cerebro-vaskularnih događaja kod pacijenata upisanih na osnovu karotidne aterosklerotske bolesti i bez prethodnih cerebro-vaskularnih događaja, terapija smanjenja lipida smanjuje moždani udar u brojnim studijama. U meta-analizi RKS koja je obuhvatila >90.000 pacijenata, Amarenco i saradnici⁴¹⁰ su objavili da terapija statinom dovodi do 21% smanjenja incidence svih moždanih udara u različitim populacijama i da je ovaj efekat uglavnom uslovljen stepenom LDL-C redukcije. CIMT je smanjena sa statinima u RKS,^{410,411} ipak prediktivna uloga ovog biomarkera (ali ne karotidnog plaka) je donekle kompromitovana u svetlu nedavnih podataka.⁶⁰ Umerena regresija karotidne ateroskleroze sa niacinom u većini, ali ne u svim studijama nije pokazala benefit u AIM-HIGH i HPS2-THRIVE studijama.^{251,252}

9.11.3 Vaskularna bolest mrežnjače

Aterosklerotične promene arterija retine su u korelaciji sa nivoima TC, LDL-C, TG i ApoB, a takođe sa akutnom koronarnom bolešću.⁴¹² Fenofibrat smanjuje napredovanje dijabetske retinopatije.^{413,414}

9.11.4 Sekundarna prevencija kod pacijenata sa aneurizmom abdominalne aorte

Prisustvo aneurizme abdominalne aorte predstavlja stanje ekvivalentno riziku i povezano je sa godištem, muškim polom, ličnom anamnezom sa aterosklerotskom cerebro-vaskularnom bolešću, pušenjem, hipertenzijom i dislipidemijom,⁴¹⁵ dok, s druge strane, kod pacijenata sa dijabetesom su u smanjenom riziku. Trenutno nema dostupnih kliničkih ispitivanja za smanjenje rizika od cerebrovaskularnih bolesti, korišćenjem terapije za snižavanja lipida kod pacijenata pogođenih ovim uslovima. Sistematski pregledi,⁴¹⁶ uglavnom zasnovani na retrospektivnim nerandomizovanim studijama, prijavili su da još uvek postoje nejasni dokazi da terapija statinom smanjuje perioperativni cerebro-vaskularni morbiditet i mortalitet. U RKS-u upoređuju atorvastatin od 20 mg sa placebom, a kompozitni cilj je kardijalna smrt, infarkt miokarda, moždani udar i nestabilna angina pectoris, značajno su smanjeni u 100 pacijenata koji se podvrgavaju vaskularnoj operaciji (uključujući i srce), uključujući tu i operaciju aneurizme abdominalne aorte.⁴¹⁷ U drugom dvostruko slepom placebo- kontrolisanom ispitivanju kod 497 pacijenata koji se podvrgavaju vaskularnoj hirurgiji, perioperativna terapija fluvostatinom (80 mg/dan) je povezana sa poboljšanjem postoperativnog srčanog ishoda.⁴¹⁸ Na osnovu nedavne meta-analize, statinska terapija je verovatno efikasna u prevenciji rasta malih (<55 mm u prečniku) aneurizama abdominalne aorte.⁴¹⁹

9.11.5 Renovaskularna ateroskleroza

Iako terapija snižavanja lipida nikada nije testirana u sklopu RKS kod pacijenata pogođenih renovaskularnom aterosklerozom, nedavna populacijom - zasnovana studija pokazala je da kod pacijenata sa 65 godina starosti, sa aterosklerotičnom renovaskularnom bolešću rizik od velikog kardio-renalnog događaja (infarkt miokarda, moždani udar, srčana insuficijencija, akutna bubrežna insuficijencija, dijaliza i smrt) je značajno manja kod korisnika statina nego kod onih koji ga ne koriste.⁴²⁰ Preporuke lekova za smanjenje lipida kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću prikazane su u Tabeli 32.

Tabela 32. Preporuke za lekove za smanjenje lipida kod pacijenata sa perifernim arterijskim oboljenjima (uključujući bolest karotidne arterije)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
PAD je visoko rizično stanje i terapija za snižavanje lipida (najčešće statini) je preporuka za ove pacijente.	I	A	407, 421
Statinsku terapiju treba razmotriti kao preventivu u progresiji aneurizme abdominalne aorte.	Ila	B	419

PAD (PAB) = periferna arterijska bolest, ^aPreporuka klase, ^bNivo dokaza, ^cReferentne preporuke.

9.12 Moždani udar

Moždani udar ima heterogenu etiologiju, uključujući srčanu tromboemboliju (često povezanu sa atrijalnom fibrilacijom), aterosklerotske promene karotidnih arterija i proksimalnog segmenta aorte kao i tromboemboliju u kontekstu te patologije, bolesti malih krvnih sudova CNS-a i intrakranijalna krvarenja (uključujući intracerebralnu i subarahnoidalnu hemoragiju). Dislipidemija može imati varijabilnu ulogu u patogenezi šloga prema određenoj etiologiji. Odnos između dislipidemije i aterotrombotičnih događaja, uključujući ishemijski šlog i tranzitorni ishemijski atak (TIA), dobro je prepoznat, dok je asocijacija dislipidemije sa drugim vrstama šloga neizvesna. Bez obzira na to, primarna kontrola drugih etioloških faktora, kao što je hipertenzija, je od najveće važnosti.

9.12.1 Primarna prevencija moždanog udara

Upotreba terapije statinima kod odraslih sa visokim rizikom od cerebro-vaskularnih bolesti (CVD) zbog LDL-C ili drugih faktora KV faktora rizika, uključujući arterijsku hipertenziju, smanjuje rizik od ishemičnog moždanog udara ili TIA.^{64,69,128,330,422-426} Smanjivanje rizika za prvi ishemijski moždani udar je 21% na 1,0 mmol / L LDL-C redukcije,⁶⁴ i slično je između muškaraca i žena.⁶⁵ Povoljni efekti se zadržavaju tokom dugoročnog praćenja.⁴²⁷ Nedavna meta-analiza RKA kod ispitanika starosti 65 godina sa visokim KV rizikom, bez manifestne kardiovaskularne bolesti, pokazala je da statini značajno smanjuju incidencu infarkta miokarda (IM) i moždanog udara, ali ne produžavaju znatno preživljavanje u kratkom vremenskom intervalu.³²⁷ Mnogo intenzivnije snižavanje lipida statinima je povezano sa manjim rizikom od moždanog udara u poređenju sa manje intenzivnim pristupom.^{64,65,128,422} Sumnja na povećan rizik od hemoragičnog moždanog udara kod terapije statinima nema opravdanja.⁴²³ Dodatak ezetimiba, simvastatinu kod pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (post-AKS) pokazao je povećanje povoljnog efekta za ishemični moždani udar ili svih moždanih udara (marginalno statističko značenje za drugi).⁶³ Niacin nije redukovao moždani udar usled dužeg praćenja kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima u AIM-HIGH i HPS2-THRIVE studijama.^{251,252} Naime, povećana stopa ishemijskog moždanog udara u AIM-HIGH studiji i trend ($P=0.08$) za povećanje hemoragičnog moždanog udara u HPS2-THRIVE studiji izazvao je zabrinutost i doprineo zaustavljanje AIM-HIGH studije pre planiranog vremena. U primarnoj prevenciji moždanog udara indikacija za početak terapije statinima postoji kod svih pacijenata sa utvrđenom aterosklerotskom bolešću i kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj kardio-vaskularnih bolesti (KVB), u skladu sa preporukama datim u Tabeli 33.

Tabela 33. Preporuke za lekove za smanjenje lipida kod primarne i sekundarne prevencije moždanog udara

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Terapija statinima za postizanje utvrđenih ciljeva lečenja preporučuje se kod pacijenata sa visokim ili veoma visokim kardiovaskularnim (KV) rizikom za primarnu prevenciju moždanog udara.	I	A	64, 65, 422, 426
Terapija snižavanja lipida preporučuje se kod pacijenata sa drugim manifestacijama kardio-vaskularne bolesti (KVB) za primarnu prevenciju moždanog udara.	I	A	63–65, 422, 426
Intenzivna terapija statinima preporučuje se kod pacijenata sa istorijom ne-kardioembolijskog ishemičnog moždanog udara ili TIA za sekundarnu prevenciju moždanog udara.	I	A	422, 428

CVD =kardiovaskularne bolesti; TIA =tranzitorni ishemijski atak, ^aPreporuka klase, ^bNivo dokaza, ^cReferentne preporuke.

9.12.2 Sekundarna prevencija moždanog udara

Nakon moždanog udara ili TIA, pacijenti nose rizik ne samo za nastanak recidivantnih cerebrovaskularnih događaja, već i za druge glavne kardiovaskularne (CV) događaje, uključujući infarkt miokarda (IM). Sekundarna preventivna terapija statinima smanjuje rizik od ponovnog moždanog udara (za 12%), infarkta miokarda (IM) i vaskularne smrti.^{422,428} Pred-tretman statinima kod TIA, je bio povezan sa smanjenjem rizika od ponovnog moždanog udara, kod pacijenata sa karotidnom stenozom u bazi analiziranih podataka, podržavajući najraniju moguću inicijaciju statinima posle moždanog udara.⁴²⁹ Međutim, etiologija moždanog udara utiče na inicijaciju terapije statinima, te pacijenti koji imaju dokaze o aterotrombozi u osnovi njihovih cerebrovaskularnih događaja imaju najviše koristi, dok oni sa hemoragičnim moždanim udarom nemaju koristi.⁴²²

9.13 Pacijenti sa HIV-om

HIV-inficirani pacijenti obično imaju nizak nivo TC i LDL-C, kao i nizak nivo HDL-C i povećani TGs.^{430,431} Antiretroviralni tretman (ART) ili visoko aktivni antiretroviralni tretman (HAART, kada se lekovi koriste u kombinaciji) uzrokuje značajno povećanje TC, LDL-C i TGs i prevladavaju LDL čestice malih gustina, dok HDL-C ostaje nizak. Promena lipidog statusa razlikuje se između i unutar antiretroviralnih lekova. Noviji inhibitori proteaze, ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTIs) ili inhibitori integraze, u manjoj meri utiču na metabolizam lipoproteina. ART takođe smanjuje osetljivost na insulin i promoviše hipertenziju i preraspodelu telesnih masti (lipodistrofija koja uključuje lipoatrofiju, koja se odnosi na gubitak masti u licu, zadnjici i ekstremitetima i/ili lipohipertrofiju, u kojoj se akumulira mast u grudima, vratu, leđima ili regiji stomaka) koji dodatno doprinose riziku od kardio-vaskularnih bolesti (KVB). HIV-inficirani pacijenti imaju veći rizik od kardiovasku-

larnih bolesti u poređenju sa HIV-neinficiranim osobama [RR 1,61 (95% CI 1.43, 1.83)], dok ART (a naročito stariji inhibitori proteaze) dodatno povećava ovaj rizik, do dva puta [RR 2.00 (95% CI 1.70, 2.37)].^{431–433} Rizik od kardiovaskularnih bolesti (CVD) ostao je visok i nakon korekcije tradicionalnih faktora rizika.⁴³⁴ ART može naročito ubrzati pojavu događaja povezanih sa koronarnom arterijskom bolešću (KVB) kod mladih muškaraca koji su pušači i imaju dislipidemiju. Ipak, apsolutno povećanje rizika od kardiovaskularnih bolesti sa ART-om je umereno i potrebna je individualna klinička procena. Promene u ishrani i redovna fizička aktivnost, kao i prelazak na drugi ART režim, mogu delovati povoljno na dislipidemiju, ali većini pacijenata i dalje treba farmakološka terapija za postizanje lipidnih ciljeva. Statini su efikasni, ali treba razmisliti o interakcijama lekova sa ART-om. Statini metabolisani u jetri preko CYP3A4 ili CYP2C9 su podložni interakcijama sa lekovima kao što su inhibitori proteaze i NNRTI efavirenzin. Pravastatin se značajno ne metabolizira preko CYP izoenzimskog sistema i zbog toga je poželjan statin kod HIV-inficiranih osoba. Statini kao što su atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin i rosuvastatin, treba upotrebljavati uz oprez. Kombinacija simvastatina ili lovastatina sa bilo kojim inhibitorom proteaze ili efavirenzom nije preporučljiva. Baza podataka interakcije HIV lekova, na Univerzitetu u Liverpoolu (<http://www.hiv-druginteractions.org>) je veoma korisno sredstvo za proveru interakcija lekova (dodatna slika B). Za pacijente koji ne mogu da tolerišu tretman statinima, ezetimib može biti opcija.⁴³⁵ Fibrati i riblja ulja se mogu propisati kada je HTG preovlađujući.⁴³⁶ Upotreba sekvstranata žučne kiseline se ne preporučuje zato što povećavaju TG i njihovi efekti na apsorpciju antiretrovirusnih lekova nisu ispitivani.

Ne postoje podaci o efektima statina, ezetimiba ili fibrata na KV događaje kod HIV-inficiranih pacijenata sa dislipidemijama.

Tabela 34. Preporuke za lekove koji smanjuju lipide kod pacijenata sa HIV-om

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Treba uzeti u obzir terapiju za snižavanje lipida (uglavnom statina) kod pacijenata sa HIV-om sa dislipidemijom, kako bi se postigao ciljni LDL-C kao što je definisano za visoko rizične subjekte.	Ila	C

HIV = virus humane imunodeficijencije; LDL-C = lipoprotein-holesterol niske gustine, ^aPreporuka klase, ^bNivo dokaza.

9.14 Mentalni poremećaji

Prisustvo duševnih bolesti kao što su šizofrenija ili bipolarni poremećaj imaju štetne efekte i nose rizik za nastanak kardio-vaskularnih bolesti (KVB). Međusobna povezanost ogleda se u nezdravom životnom stilu kod većine ovih pacijenata (sedentarno ponašanje, neuravnotežena ishrana, pušenje), ali i korišćenju lekova. Neki antipsihotici, antidepresivi, anksiolitici i stabilizatori raspoloženja su povezani sa povećanjem telesne težine i kardiometaboličkim poremećajima, uključujući dislipidemiju i disglukemiju.

Kod pacijenata sa prvom epizodom poremećaja ponašanja u vidu šizofrenije, kardiometabolički faktori rizika bili su prisutni rano u bolesti; što je bilo povezano sa osnovnim poremećajem, nezdravim načinom života i antipsihotičnim lekovima i njihovim međudejstvom.⁴³⁷ Time se objašnjava veća prevalencija gojaznosti, metaboličkog sindroma (MetS), dijabetesa i dislipidemije kod pacijenata sa psihijatrijskim bolestima.⁴³⁸ To rezultira većom učestalošću kardio-vaskularnih bolesti (KVB) i više smrtnih slučajeva kod psihijatrijskih pacijenata koji pate od navedenih poremećaja.

U Finskoj kohorti bolesnika sa šizofrenijom, očekivani životni vek je bio oko 2 decenije manji nego kod osoba slične starosti opšte populacije.⁴³⁹ Kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem došlo je do smanjenja očekivanog trajanja života od 12 - 14 godina.⁴⁴⁰ Među 654 pacijenata sa bipolarnim poremećajem u Osnovnom

Dopunska slika B Baza podataka o interakciji HIV lekova, na Univerzitetu u Liverpoolu.

Selektor tretmana za smanjenje lipida

Grafikoni revidirani avgusta 2013. Puna informacija dostupna na www.hiv-druginteractions.org i www.hiv-druginteractionslite.org

	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Atorvastatin	↑	↑	↑153%	↑	↑490%	↑	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fluvastatin	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lovastatin							↓	↓	↓	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pravastatin	↔	↑81%	↔	↑	↔	↓50%	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rosuvastatin	↑213%	↑48%	↑8%	↑	↑107%	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↑48%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Simvastatin							↓68%	↓	↓	↔	↔		↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bezafibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clofibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔
Fenofibrat	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Gemfibrozil	↓	↓	↓	↓	↓41%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ezetimib	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

■ Ne očekuje se klinički značajna interakcija. ■ Ovi lekovi se ne smeju koristiti zajedno. ■ Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze ili blisko praćenje. ■ Predviđena je potencijalna interakcija slabog intenziteta (<2 puta ↑ AUC ili <50% ↓ AUC). Ne preporučuje se prilagođavanje doza, ↑ Potencijalno povećana izloženost leka za smanjenje lipida, ↓ Potencijalno smanjena izloženost leka za smanjenje lipida, ↔ Nema značajnog efekta, ↑↑ Potencijalno povećana izloženost HIV-u, ↓↓ Potencijalno smanjenje izloženosti HIV-u, ^aUnboosted atazanavir. Broj se odnosi na povećanu ili smanjenu AUC lekova koji smanjuju lipid, kao što je primećeno u studijama interakcije lekova.

Naprednom Centru Ekspertize kod bipolarnih poremećaja (FACE-BD), 18,5% zadovoljava kriterijume za metabolički sindrom (MetS); samo 11% i 28% pacijenata sa hiperholesterolemijom i brzo rastućom glikemijom, respektivno, su lečeni od ovih stanja.⁴⁴¹ Pacijenti sa pomenutim psihijatrijskim oboljenjima su generalno manje usklađivani hroničnim tretmanima lekovima i zbog toga su KV faktori rizika manje kontrolisani.

Kardio-vaskularne bolesti (KVB) doprinose značajnom mortalitetu kod psihijatrijskih pacijenata.⁴⁴² KVB se razvija više od decenije ranije kod pacijenata sa bipolarnim poremećajima nego u kontrolama.⁴⁴³ Stoga se može preporučiti primarna prevencija u ranijem dobu kod ovih pacijenata, što je rezimirano u dokumentu Evropskog psihijatrijskog udruženja uz podršku Evropske asocijacije za proučavanje dijabetesa i ESC.⁴⁴⁴

Statini su podjednako efikasni u snižavanju LDL-C kod psihijatrijskih pacijenata tretiranih antipsihotikom druge generacije⁴⁴⁵; međutim, samo su u ograničenom broju ovih pacijenata sprovedene preventivne akcije, koje se odnose i na životni stil i na upotrebu kardioprotektivnih lekova. Upotreba statina je skoro za polovinu manja kod pacijenata sa šizofrenijom u poređenju sa kontrolama.⁴⁴⁶

Nažalost, do sada nisu sprovedene nikakve RKS. Ostalo je nekoliko pitanja koja treba razmotriti u daljem istraživanju kod pacijenata sa glavnim mentalnim poremećajima, u pogledu sa dugotrajnom sigurnošću statina, u vezi sa antipsihotikom, koji takođe predstavljaju predispoziciju za dijabetes i sprečavanje prevremene smrtnosti i incidencije KVB. Tabela 35. navodi preporuke za lekove koji smanjuju lipide kod pacijenata sa mentalnim poremećajima.

Tabela 35. Preporuke lekova za smanjivanje lipida kod pacijenata sa mentalnim poremećajima

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Glavni psihijatrijski poremećaji su modifikatori za procenu ukupnog KV rizika.	I	C
Upravljanje ukupnim KV rizikom kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajem se ne razlikuje od onoga što se preporučuje kod pacijenata sa visokim/veoma visokim KV rizikom.	I	C
Kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima posebna pažnja mora biti posvećena promeni načina života i usklađenosti sa korišćenjem lekova.	I	C

KV = kardiovaskularni, ^aPreporuka klase, ^bNivo dokaza, ^cReferentne preporuke.

10. Monitoring lipida i enzima kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida (Tabela 36.)

Dokazi iz ispitivanja o tome koji testovi treba da se sprovedu da bi se pratili lipidi kod pacijenata koji su lečeni je ograničen. Slični ograničeni dokazi odnose se na testove moguće toksičnosti, kao što su ALT i CK. Preporuke proističu iz konsenzusa, a ne medicine zasnovane na dokazima.

Reakcija na terapiju može se proceniti na 6 - 8 nedelja od početka terapije, ali odgovor na način života može po-

trajati duže. Standardna praksa za naknadni monitoring je 6-12 meseci, ali takvi intervali nadzora su proizvoljni. Kao minimum, LDL-C bi trebao biti procenjen kad god je to dostupno, ali će se verovatno doneti bolja odluka o terapiji ako se uradi ceo profil lipida, uključujući HDL-C i TGs. Non-HDL-C ili apoB takođe treba analizirati i koristiti kao sekundarni cilj tretmana. Posebno pitanje je uticaj redovnog monitoringa lipida u promovisanju pristrasnosti bolesnika na promene u načinu života ili režimima lekova koji pozitivno utiču na njihovo zdravlje, što se može naći u nizu studija. Nejasno je, da li je samo proces praćenja kritičan u postizanju cilja ili je potrebna kombinacija ob-razovanja, redovnog kontakta i adherencije.

Kada se sprovede terapija za snižavanje lipida, savetuju se testovi, uključujući analize ALT i CK na početku, kako bi se identifikovao ograničeni broj pacijenata kod kojih je tretman kontraindikovano. CK treba proveriti kod pacijenata sa visokim rizikom za miopatiju, kao što su najstariji pacijenti sa komorbiditetima, kod pacijenata sa ranijim simptomima na mišićnom sistemu ili kod pacijenata koji uzimaju lekove koji mogu dovesti do interakcije sa statinima. Sistematski pregled je utvrdio da je incidenca hepatotoksičnosti izazvane lekovima kod pacijenata koji uzimaju statine nepoznata, sa vrlo malim brojem slučajeva u velikim RKS.^{212,214} Nedavni pregledi su potkrepljujući zbog sigurnosti dugotrajne terapije statinom.^{221,222} Kontrola ALT se preporučuje 8-12 nedelja nakon početka terapije za snižavanje lipida ili promene doze, ali se rutinska kontrola ALT, tokom lečenja, ne preporučuje i treba ga obaviti na osnovu kliničkih opažanja. Kod pacijenata čije vrednosti testova funkcije jetre su tri puta više od ULN, treba tražiti objašnjenja, kao što su povećano konzumiranje alkohola ili masno oboljenje jetre ne-alkoholne etiologije i treba pratiti vrednosti. Ako vrednosti ostaju povišene onda terapiju za snižavanje lipida treba obustaviti, ali ih možemo ponovo oprezno uvesti pod nadzorom nakon što se vrednosti vrate u normalu.

Nema prediktivne vrednosti rutinskog ponavljanja CK za rabdomiolizu, jer se nivo može povećati iz više razloga, uključujući i povrede mišića ili pojačano fizičko vežbanje. Međutim, CK se mora odmah proceniti kod pacijenata, naročito kod starijih osoba, koji imaju osećaj bolova i slabosti u mišićima, a tretman se prekida ako je ta vrednost 10 puta viša od ULN. Strategije koje se odnose na povećanje CK su date u Tabeli 35. i u dodatnom materijalu. Zbog povećane frekvence dijabetesa tokom lečenja statinom, redovne kontrole HbA1C treba uzeti u obzir kod pacijenata sa visokim rizikom od razvoja dijabetesa, kao što su stari ili oni sa metaboličkim sindromom (MetS), gojaznošću ili znacima insulinske rezistencije.

11. Strategije za podsticanje usvajanja zdravog načina života i pridržavanja terapiji za lipide

Terminologija za opisivanje načina na koji pacijenti prate svoje režime lečenja i održavaju promene u ponašanju, razvijaju se tokom godina i uključuju izraze kao što su usaglašenost, pridržavanje i usklađenost. Usaglašenost

Tabela 36. Rezime preporuka za praćenje lipida i enzima kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida**Testiranje lipida****Koliko često treba pratiti vrednosti lipide?**

• Pre početka korišćenja leka za smanjivanje lipida, treba izvršiti najmanje dva merenja, sa intervalom od 1-12 nedelja, izuzev uslova u kojima se preporučuje istovremeni tretman lečenja, kao kod AKS i visoko rizičnih pacijenata.

Koliko često treba da se testiraju lipidi kod pacijenata, nakon početka lečenja?

- 8 ($\pm$ 4) nedelje nakon početka lečenja.
- 8 ($\pm$ 4) nedelje nakon prilagođavanja terapije sve do ciljnog opsega.

Koliko često treba testirati lipide kada pacijent dođe do cilja ili optimalnog nivoa lipida?

• Na godišnjem nivou (osim ako ne postoje problemi sa pridržavanjem ili neki drugi specifični razlozi za sve češće preglede).

Nadgledanje jetrinih i mišićnih enzima**Koliko često bi trebali da izmerimo vrednosti enzima jetre (ALT) kod pacijenata koji su na lekovima za smanjenje lipide?**

- Pre lečenja.
- Jednom u interval od 8-12 nedelja nakon početka lečenja ili nakon povećanja doze.
- Rutinska kontrola ALT se posle toga ne preporučuje tokom lečenja.

Šta ako se enzimi jetre povećavaju kod osobe koja uzima lekove za smanjenje lipida?

Ako je ALT $<3 \times \text{ULN}$:

- Nastavite sa terapijom.
- Pregledajte enzime jetre za 4-6 nedelja.

Ako vrednost poraste na $\geq 3 \times \text{ULN}$:

- Prekinuti terapiju za smanjivanje lipida ili smanjite doze i ponovo proverite enzime jetre u roku od 4-6 nedelja.
- Ponovno uvođenje terapije može se uzeti u obzir nakon što se ALT vratio u normalu.
- Ako vrednost ALT ostaje visoka, proverite druge okolnosti.

Koliko često treba da se meri CK kod pacijenata koji uzimaju lekove za smanjenje lipida?

Predtretman:

- Pre početka terapije.
- Ako su bazalne vrednosti CK ULN, nemojte započinjati terapiju lekovima; ponovo proveriti.

Praćenje:

- Rutinsko praćenje CK nije potrebno.
- Proverite vrednost CK ako pacijent razvije mialgiju.

Budite oprezni u vezi sa miopatijom i povećanjem vrednosti CK kod pacijenata koji su u riziku, kao što su: stariji pacijenti, istovremena interferentna terapija, korišćenje više lekova, bolesti jetre i bubrega ili kod sportista.

Šta ako se vrednost CK povećava kod osobe koja uzima lekove za smanjenje lipida?

Ponovno proceniti indikaciju za lečenje statinom.

Ako je $\geq 4 \times \text{ULN}$:

- Ako je CK $> 10 \times \text{ULN}$: prekinite tretman, proverite funkciju bubrega i pratite vrednosti CK svake 2 nedelje.
- Ako je CK $< 10 \times \text{ULN}$: ako nema simptoma, nastavite sa terapijom snižavanja lipida dok pratite vrednosti CK.
- Ako je CK $< 10 \times \text{ULN}$: ako su simptomi prisutni, prekinite davanje statina i pratite normalizaciju vrednosti CK, pre ponovnog davanja krenuti uz smanjenu dozu statina.
- Razmotrite mogućnost prolaznog povećanja vrednosti CK iz drugih razloga kao što su zamor mišića.
- Razmotrite miopatiju ako su vrednosti CK povišene.
- Razmotrite kombinovanu terapiju ili alternativni lek.

Ako je $< 4 \times \text{ULN}$:

- Ako nema mišićnih simptoma, nastavi terapiju statinom (pacijenta treba upozoriti da prijavljuje simptome, proveriti za dalju kontrolu vrednosti CK).
- Ako su mišićni simptomi prisutni, redovno nadgledati simptome i vrednosti CK.
- Ako mišićni simptomi perzistiraju, prekinite terapiju statinom i ponovo procenite simptome nakon 6 nedelja; ponovno proceniti indikaciju za lečenje statinom.
- Razmotrite ponovno lečenje istim ili drugim statinom.
- Razmotrite davanje niskih doza statina, alternativni dan ili režim doziranja jednom ili dva puta nedeljno ili kombinovanu terapiju.

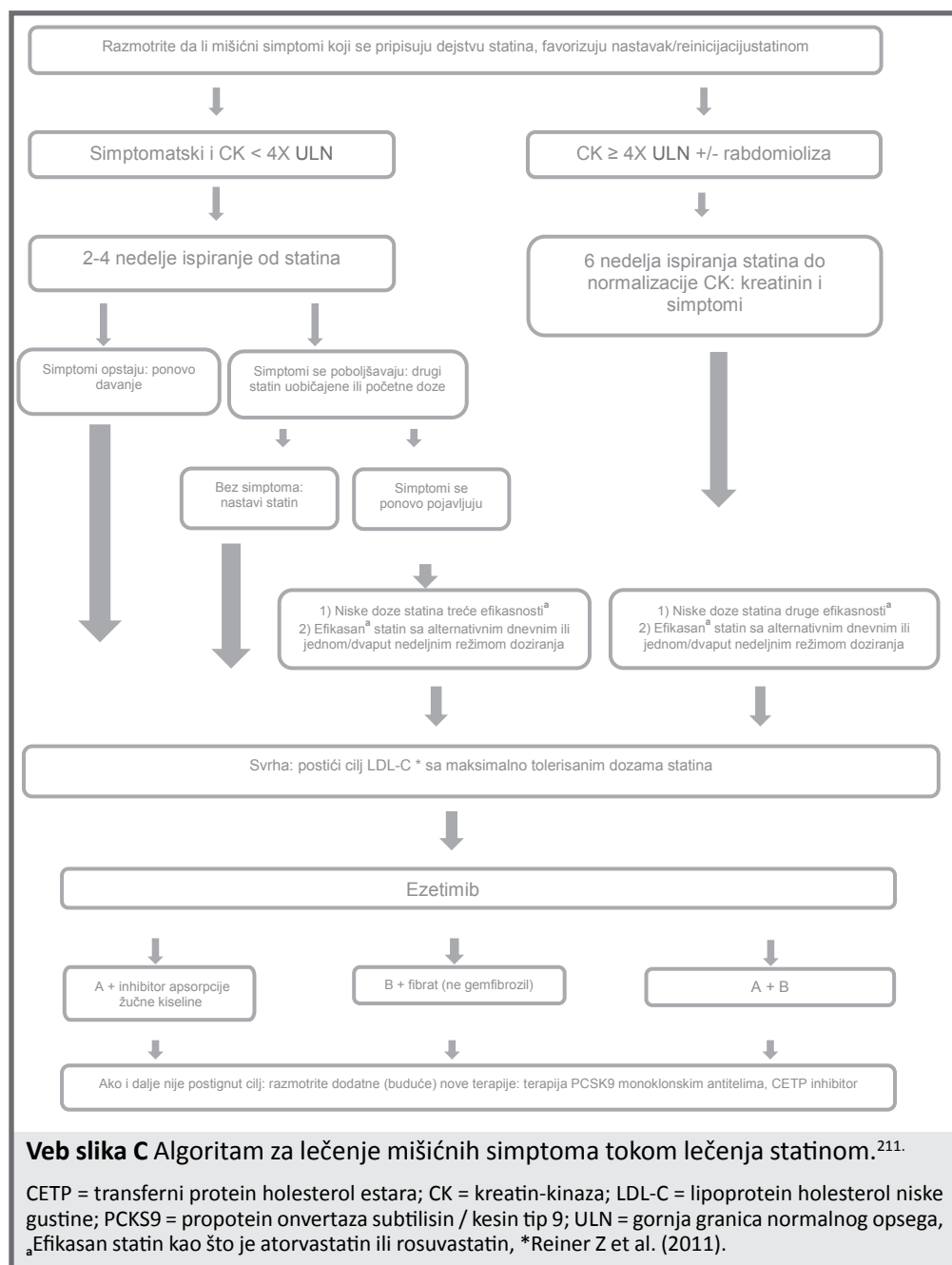
Za detalje o povećanju vrednosti CK i tretmanu mišićnih simptoma tokom lečenja statina, pogledajte algoritam na dodatnoj slici C

AKS = akutni koronarni sindrom; ALT = alanin aminotransferaza; CK = kreatin-kinaza; ULN = gornja granica normale.

(<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>) je definisana kao spremnost da se pridržava propisanog postupka tretmana, ali takođe ima i konotacije o poštovanju naredbi na podređeni način. Pridržavanje (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>) je definisano kao stepen do kojeg i kako se pacijent (osoba) pridržava saveta, kako uzima terapiju, da li se pridržava dijeta i da li izvršava promene u načinu života u skladu sa preporukama zdravstvene zaštite i bukvalno je definisano kao pridržavanje „prema nečemu”. Konačno,

usklađenost (<http://www.drugs.com/dict/concordance.html>) je definisana kao pregovaranje, zajednički sporazum između kliničara i pacijenta o režimu tretmana, ishodima i ponašanju; kooperativniji odnosi nego oni koji se zasnivaju na pitanjima usklađenosti i neusaglašenosti.

Iako se uslovi pridržavanja i usklađenosti danas smatraju prihvatljivijim od usaglašavanja, u svrhu ove smerice, izraz će biti korišćen, jer se najčešće koristi u praksi i danas se istražuje.



11.1 Postizanje i pridržavanje promena zdravog načina života

Strategije ponašanja koje promovišu usvajanje zdravih načina života stoje u kratkom tekstu u ovom odeljku; međutim, detaljnije su dostupne u Smernicama ESC-a o prevenciji kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi.

Prestanak pušenja, zdrav način ishrane i fizička aktivnost su osnove preventivne kardiologije, zbog njihovog povoljnog uticaja na smanjenje KV rizika, uključujući i modifikaciju lipidnog profila. Navike za zdrav način života će takođe povećati efikasnost i smanjiti potrebu za korišćenjem lekova.

Pomaganje pacijentima da se promene, da uvedu zdravije životne navike, najefikasnije se postižu kroz formalne programe preventivne nege, verovatno zbog intenzivnijeg praćenja i multidisciplinarnog ekspertize koju pružaju.⁴⁴⁷ Međutim, u svakodnevnoj brizi, pridržavanje kako u vođenju zdravog načina života tako i

načina lečenja, predstavlja izazov i za profesionalce i za pacijente.

Preporučuje se sveobuhvatan pristup pacijentu i porodici u jednoj zdravstvenoj ustanovi, a ne adresiranje faktora rizika sa više od jedne intervencije na različitim lokacijama. Oslanja se na stručnost iz različitih disciplina kod prestanka pušenja, dijetetike, fizičke aktivnosti, vežbanja i zdravstvene psihologije takođe je neophodno, bez obzira na to da li ovi stručnjaci direktno učestvuju sa pacijentima, kao članovi tima ili da li se ova stručnost postiže pružanjem obuke lekarima i medicinskim sestrama koje pružaju negu.⁴⁴⁷

Usvajanje efikasnih strategija koje pomažu pacijentima da promene ponašanje sada je olakšano razvojem hijerarhijske strategije promene ponašanja.⁴⁴⁸ Taksonomija je razvila sistem standardizovanog označavanja strategija ponašanja, što omogućava jasan opis složenih intervencija⁴⁴⁹ u izveštajima o istraživanju i njihovo na- knadno prevođenje u inicijative kliničke prakse.

Pored toga, važno je biti svestan sledećih barijera za promenu:

1. Zdravi izbori nisu uvek jednostavniji izbori.
2. Socio-ekonomski status i promene ponašanja u kulturi i okolini.
3. Vaš dnevni red promene kao zdravstvenog profesionalca može biti u suprotnosti sa onom osobom kojoj pokušavate da pomognete.
4. Pomaganje ljudima da se promene, zahteva posvećeno vreme zdravstvenog osoblja koje pruža podršku i praćenje.
5. Ljudi mogu imati osećaj ambivalencije prema promenljivom ponašanju koje treba istražiti.

11.2 Pridrţavanje primeni lekova

Uprkos velikom broju dokaza o efikasnosti i efektivnosti statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, pridrţavanje ostaje konzistentna barijera, sa stopama od 50% demonstriranih u nekoliko studija. Pridrţavanje opada tokom trajanja terapije^{450 - 454}; međutim, ovo je istinito kod pacijenata koji su tretirani primarnom u poređenju sa sekundarnom prevencijom KVB-a, sa prijavljenim stopama do 77% i ukidanjem njihovih statina u roku od 2 godine. Prihvatljivost je bolja kod pacijenata angaţovanih u kliničkim ispitivanjima u poređenju sa onima koji su tretirani u stvarnom svetu.^{455,456} Nije iznenađujuće što ovo neprilagođavanje utiče na troškove zdravstvene zaštite, morbiditet, bolničke reakcije i smrtnost.^{457 - 461} Niske stope adherencije nisu ograničene samo na statine, ali su istinite i za druge lekove za smanjenje lipida i za sve lekove koji se koriste za prevenciju KVB-a, što je pokazano u sistematskom pregledu i meta-analizi.⁴⁶²

Razlozi za neusklađenost su složeni i uključuju pogrešne koncepte o toleranciji i kod pacijenata i kod profesionalaca. Ove barijere sprečavaju pacijente da dobiju maksimalnu korist od njihovog lečenja.

U Velikoj Britaniji u 2014. godini sporna je polemika kod lekara opšte prakse (GP) i drugih lekara⁴⁶³ u odnosu na nedavno ažuriranu preporuku NICE, da ponude atorvastatin 20 mg za primarnu prevenciju KVB za ljude za koje su procenili $\geq 10\%$ apsolutni 10-godišnji rizik od razvoja KVB pomoću alata za ocenu QRISK2 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>). Zajedno sa dodatnom kontroverzom koja je povezana sa radom Abramson i sar. u vezi s njihovom analizom štetnih efekata statina, koja je naknadno korigovana, nije iznenađujuće što lekari opšte prakse (GP-ovi), naročito, imaju određen stepen nespremnosti da nastave sa NICE strategijom. Ukoliko postoji nedostatak lokalnog konsenzusa o propisivanju statina u primarnoj prevenciji, onda lekari mogu biti manje skloni da ih propisuju i da sami ohrabruju pacijente da se pridrţavaju svoje terapije statinom, čak i pri manjim štetnim efektima.

Pokazalo se da su različiti empirijski modeli ponašanja u zdravstvu i teorije promene ponašanja, predvideli pridrţavanje, uključujući Teoriju planiranog ponašanja⁴⁶⁶ i Model verovanja zdravlju.⁴⁶⁷ Studije koje su istraţivale pridrţavanje lekovima u duţem periodu utvrdile su faktore, kao što su visoka osetljivost, ozbiljnost stanja, jaku nameru i visoku samoučinkovitost da su povezani sa dobrim poštovanjem, dok su siromašne životne navike i ni-

ska percepcija kontrole ponašanja povezani sa slabim poštovanjem.^{468,469} Međutim, ovi teorijski modeli su ograničeni, jer ne uzimaju u obzir vaţan socijalni, ekonomski, zdravstveni sistem i faktore vezane za terapiju. Nedavno je teorijski model COM-B (Capability, Opportunity and Motivation), koji je razvio Michie i sar.,⁴⁷¹ koji uzima širi pogled na faktore koji utiču na pridrţavanje, predloţio okvir za procenu i prilagođavanje, uzimajući u obzir interakciju između sposobnosti (definisana i kao psihološka i kao fizička sposobnost pojedinca da se bavi ponašanjem), mogućnosti (definisane kao faktori van kontrole pojedinca) i njihove motivacije za to.

Prediktori nesaglasnosti sa statinima su identifikovani i uključuju njihovu upotrebu kod pojedinaca za primarnu prevenciju u poređenju sa njihovom upotrebom kod pacijenata sa bolestima ili sa višestrukim faktorima rizika, niţim prihodima, starijim, sloţenom polifarmacijom, troškovima i zaboravljanjem zbog nedostatka simptoma i psiholoških komorbiditeta. Pored toga, razlozi za odbijanje preuzimanja prvog recepta statinskog leka istraţeni su u anketi poprečnog preseka u Kaliforniji od regruta do RKS.⁴⁷⁵ Najčešće prijavljeni razlozi uključuju opštu zabrinutost zbog leka i strah od štetnih efekata; međutim, značajan procenat je izveštavao o finansijskim poteškoćama, nedostatku shvatanja zašto je trebalo da uzmu lekove i za šta je lek (ukazuje na potrebu da se obrati pacijentu - profesionalni odnosi i loša zdravstvena pismenost). Zdravstvena pismenost se definiše kao stepen u kojem pojedinci imaju sposobnost da dobiju, obrade i razumeju osnovne zdravstvene informacije i usluge potrebne za donošenje odgovarajućih zdravstvenih odluka (<http://nnlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>).

Loša zdravstvena pismenost je posebno zabrinjavajuća u pogledu pridrţavanja terapije.⁴⁷⁵ Stare osobe i oni sa niskim socio-ekonomskim statusom i hroničnim zdravstvenim stanjima mogu biti naročito ugroţeni. Ovi pacijenti se mogu zbuniti, posebno kada su njihovi reţimi kompleksni i uključuju mnoge lekove (polifarmacija) koje treba uzimati više od jedne situacije tokom dana. Vaţni koraci za osnaţivanje pacijenata da bi dobili više koristi od intervencije u zdravstvu uključuju sledeće⁴⁷⁶:

1. Koristite dobre interpersonalne veštine (dobar kontakt sa očima, topao naćin) i empatiĆan, neosuđujući stav.
2. Obezbediti jasne i jednostavne instrukcije o reţimu lekova koje podrţavate, pisanim instrukcijama, koje se mogu videti od strane supruţnika ili staratelja.
3. Polako govorite na Ćistom jeziku i izbegavajte medicinski ųargon kada dajete uputstva.
4. Ogranićite broj instrukcija na, ne više od tri ključne taćke - princip potreba da znate (slika 8).
5. Koristite pouke da biste potvrdili razumevanje; na primer. ųelim da se uverim da sam jasno objasnio stvari. Razmotrimo o Ćemu smo razgovarali. Koje su tri strategije koje Će pomoći da zadrţite vać holesterol niskim?
6. Koristite dodatne materijale, npr. slika, video zapis i audio izvor, kako bi se poboljšao oporavak (Slika 9).
7. Ohrabrite pitanjima i diskusijom porodicu ili druge vaćne osobe za pojedinca.
8. Motivacione veštine intervjuu mogu biti od pomoći u komunikaciji sa pacijentima koji su ambivalen-

tni ili koji se čine da su protiv pokretanja ili nastavka lečenja statinima.^{37,477}

(A) Pacijenti koji se bave zaštitom koristeći OARS metod (Box 11).

(B) Koristite opciju da obezbedite model koji će posrediti informacije (otkrijte šta pacijent želi da sazna, obezbedi te informacije, potražite od pacijenta kako mogu da koriste novo znanje u njihovu korist).

(C) Potvrdite i reflektujte otpor vaših pacijenata.

(D) Podržavajte autonomiju pacijenata da donose sopstvene odluke o svom zdravlju i lečenju.

(E) Istražite svoje ambivalentne pacijente da se pridržavaju njihovog lečenja.

(F) Razvijte akcioni plan i podeliti odluke.

9. Izgraditi samoeфикаsnost i poverenje, uzimajući u obzir teoriju socijalnog učenja.⁴⁷⁸

Slika 8. Prioritetne informacije u obrazovanju pacijenata.

Potrebno je znati i uraditi

Na primer. važne informacije o dijagnozi, ključnom lečenju i mehanizmu propisanih lekova.

Lepo znati i raditi

Informacije koje mogu biti prikrivene, ali mogu čekati drugu konsultaciju.

Sada nije neophodno, uradite kasnije

Na primer. pružite informacije koristeći letke, brošure ili resurse na internet mrežama, o dodatnim uslugama koje se mogu pružiti.

Mogućnost identifikacije pacijenata sa slabom zdravstvenom opismenjenošću je važna. Indikatori mogu uključiti traženje pomoći kada je bolest već napredovala, neuobičajenosti u objašnjavanju, zabrinutosti, izgo-

vor kao što je „zaboravio sam moje naočare“ da bi sakrili sramote povezane sa nepismenošću, biti pasivan ili agresivan i zaboravljanjem termina.

Intervencije za poboljšanje pridržavanja su pregledane u pregledu Kohrej iz 2010,⁴⁷⁹ godine, koji je razmatrao intervencije kako bi se poboljšala primena svih oblika terapije za smanjenje lipida, uključujući podsetnike, pojednostavljenje režima lekova i pružanje informacija i obrazovanja. Najefikasniji su podsetnici, kao što su postavljanje alarma, povezivanje uzimanja lekova sa drugim zadacima za pokretanje memorije i podsetnike telefonom od medicinskih sestara. Sistemi podsećanja imaju potencijal da se razviju pomoću inovacija u tehnologiji, kao što je korišćenje tekstualnih poruka, interneta i aplikacija za mobilne telefone ili tablete kako bi se pomoglo u samom nadzoru i upravljanju. Istraživanje adhirencije je slabo u ovoj oblasti, uglavnom zbog toga što se nije držao korak sa brzim razvojem tehnologije,⁴⁸⁰ međutim, ove metode mogu u budućnosti napredovati, jačanjem svoje baze znanja.

Propisivanje statina treba da uključi zajednički pristup odlučivanju⁴⁸¹ koji angažuje pacijenta u diskusiji pre početka lečenja, naročito kada se razmatra primarna prevencija od kardio-vaskularnih bolesti (KVB). Ova diskusija treba da se zasniva na proceni rizika i adekvatnoj komunikaciji ovog rizika sa pacijentima. Uključivanje pacijenta na takav način verovatno će osnažiti i motivisati pridržavanje. Ova diskusija nije isključiva o propisivanju statina za terapiju lipida; sveobuhvatan pristup obuhvata sagledavanje svih stilova života i drugih biomedicinskih faktora koji doprinose KV rizicima.

Jednom kada je tretman propisan, komunikacija se treba fokusirati na prenošenje dostignuća u postizanju ciljeva, procenu pridržavanja i moguće razloge za nepoštovanje, kao što su neželjeni efekti. Što se tiče leka za

Slika 9. Slika za poboljšanje oporavka.

Ime lekova	Za šta se koriste	Jutro/Doručak	Podne/Ručak	Veče/Večera	Noć/vreme za spavanje
Lizinopril 20mg – 1 tableta dnevno	Visok pritisak	1x20mg			
Simvastatin 40mg – 1 tableta pred spavanje	Povišen holesterol				1x40mg
Metformin 500mg – 2 tablete 2x dnevno	Dijabetes	1x500mg		1x500mg	
Gabapentin 300mg – 1 tableta svakih 8 sati	Bol u nervima	1x300mg	1x300mg		1x300mg
Aspirin 81mg – 1 tableta dnevno	Srce	1x81mg			

Okvir 11. Saveti koji pomažu u pridržavanju promena u životnom stilu pacijenta

1. Istražite motivaciju i identifikujte ambivalentnost. Odmerite prednosti i slabosti za promene, procenu i izgradnju samoeфикаsnosti i samopouzdanja, izbegavajte kružnu diskusiju.
2. Ponudite podršku i uspostavite savez sa pacijentom i njegovom/njenom porodicom.
3. Uključite partnera, druge članove domaćinstva ili negovatelja koji mogu biti uticajni na životni stil pacijenta.
4. Koristite OARS metod (pitanja otvorenog tipa, afirmacija, reflektujuće slušanje, sumiranje, <http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMIinSR.pdf>) pri razmatranju promena ponašanja.
5. Prihvati savet individualne kulture pacijenta, navika i situacije.
6. Koristite postavljanje SMART cilja - pregovarajte o ciljevima za promene koje su specifične, merljive, postignute, realne i blagovremene. Pratite ciljeve i zabeležite napredak u zajedničkom zapisu.

smanjenje lipida, a naročito statina, pogrešno shvatanje i obmanjujući izveštaji medija su u izobilju. Mnogi pacijenti onda prijavljuju štetne efekte statina svojim izabranim lekarima i ovo može biti zbog povećane verovatnoće da ih predvide. Međutim, nedavni veliki pregled RKS²¹³ otkrio je da je u 83 880 pacijenata koji su primali slepe placebo-kontrolisane statinske terapije, malo prijavljenih neželjenih efekata zapravo bilo zbog leka. Ova studija je izračunala PSN, definisanu kao procenat simptoma koji se ne mogu pripisati njegovom farmakološkom dejstvu, kako bi se lekarima pružila jasna metrika koja bi se koristila u savetovanju svojih pacijenata o tome da li prijavljeni simptomi mogu biti farmakološki uzrokovani statinom ili ne.

Nedavno su se pokazali obećavajući rezultati u poboljšanju adherence kod upotrebe Kombinacije Fiksne Doze (FDC) ili polipilula i kod primarne i kod sekundarne prevencije. Upotreba polipila u smanjenju kardiovaskularnih događaja (UMPIRE) RKS⁴⁸² upoređivala je FDC koji sadrži aspirin, statin i dva agensa za smanjenje krvnog pritiska sa uobičajenom negom i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji kod randomiziranih pacijenata u Indiji i Evropi 2004. godine. Za 15 meseci, statistički značajne razlike između intervencije i uobičajene nege bile su viđene u samo-prijavljivajućoj adherenci i promenama u sistolnom krvnom pritisku i LDL-C. Studija kombinovane fiksne doze (FDC) u Sekundarnoj Kardiovaskularnoj Prevenciji (FOCUS)⁴⁸³ imala je prvu fazu poprečnog preseka, koja je identifikovala faktore koji su doprineli ne-adherenciji nakon infarkta miokarda (IM) u 2118 pacijenata iz pet zemalja u Južnoj Americi i Evropi. U drugoj fazi, 695 pacijenata iz prve faze su randomizovani da primaju ili polipilulu koji sadrži aspirin, statin i ramipril u različitim dozama ili su tri leka davana odvojeno. Pridržavanje je mereno pomoću samo-prijavljivajućeg upitnika Moriski Green i broja tableta i statistički je značajno superioran u intervencionoj grupi u poređenju sa uobičajenom negom u trajanju od 9 meseci. U fazi 1, faktori povezani sa ne-adherencijom bili su mlađi uzrast, depresija, složeni režimi, slabija zdravstvena zaštita i niska socijalna podrška.

Imajući u vidu koristi za pridržavanje demonstriranih sa pojednostavljenim doziranjem prijavljenim u Kohrejn

pregledu, intervencija za poboljšanje sigurnih i efikasnih upotreba lekova od strane potrošača,⁴⁸⁴ ima smisla da pilula koja sadrži više lekova u jednoj tableti će poboljšati adherenciju. Ovaj pregled je takođe utvrdio da je korisna upotreba programa samoupravljanja ili samopraćenja, kao i redovan farmakološki pregled propisanih lekova u odnosu na uzimanja nepotrebnih lekova.

Mnoge studije obuhvaćene u Kohrejn pregledu intervencija, radi poboljšanja adherence lekova⁴⁸⁰, su se bavile zajedničkom podrškom profesionalaca, kao što su medicinske sestre i farmaceuti, kod pružanja složenih intervencija, što može uključivati telefonsko praćenje, privremena imenovanja i praćenje ponovljenih recepata. Pregledane intervencije mogu biti teško kopirane u svakodnevnoj kliničkoj nezi, zbog troškova i dostupnosti osoblja. Oslanjajući se na podršku neprofesionalnih ljudi u društvenom kontekstu pacijenta, kao što su supružnici, drugi članovi porodice, negovatelji ili druge ključne osobe, kao i grupe u zajednici, može biti novčano efikasniji način poboljšanja adherence.

Okvir 12 navodi niz saveta koje treba koristiti prilikom propisivanja višestrukih lekova pacijentima kako bi im se pomoglo da se pridržavaju.

Okvir 12. Saveti za pomoć u adherenciji terapije sa više lekova

1. Radije „se slažete” umesto „diktiranja” režima lečenja vašeg pacijenta i prilagoditi ga njegovom ličnom načinu života i potrebama.
2. Napravite rezervne upute sa jasnim pismenim uputstvima.
3. Pojednostaviti režim doziranja i uzeti u obzir kombinaciju pilule sa fiksnom dozom gde je dostupna.
4. Izvršite redovnu reviziju lekova kako biste smanjili polifarmaciju (ili zamolite farmaceuta da pomogne).
5. Ohrabrite samopraćenje i koristite znake i tehnologije kako biste delovali kao podsetnici.
6. Obezbediti informacije o uobičajenim neželjenim efektima i razmotriti strategije upravljanja.
7. Uključite partnera, druge članove porodice ili negovatelja u lečenje pacijenta.

12. Preporuke iz Uputstva (uraditi ili ne uraditi)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporuke za procenu rizika		
Ukupna procena rizika koristeći sistem procene rizika kao što je SCORE preporučuje se za asimptomatske odrasle osobe >40 godina života	I	C
Bez dokaza o CVD, dijabetesu, CKD ili familijarnoj hiperholesterolemiji.		
Visok i veoma visok rizik kod individua, može se otkriti na osnovu dokumentovanog CVD-a, dijabetesa mellitusa, umerene do teške bubrežne bolesti, familijarne hiperholesterolemije ili visok rizik od SCORE i predstavljaju prioritet za intenzivan savet u vezi sa svim faktorima rizika.	I	C
Preporuke za lipidne analize u proceni rizika od kardiovaskularnih bolesti		
TC se koristi za procenu ukupnog CV rizika pomoću SCORE sistema.	I	C
LDL-C se preporučuje da se koristi kao primarna lipidna analiza za skrining, procenu rizika, dijagnozu i upravljanje. HDL-C je jak nezavistan faktor rizika i preporučuje se da se koristi u HeartScore algoritmu.	I	C
Non-HDL-C je snažan nezavistan faktor rizika i treba ga smatrati markerom rizika, posebno kod osoba sa visokim TG.	I	C
Preporuke za lipidne analize za karakterizaciju dislipidemije pre lečenja		
LDL-C se mora koristiti kao primarna lipidna analiza.	I	C

Preporučuje se analiziranje HDL-C pre lečenja.	I	C
TG dodaje informacije o riziku i označava se za dijagnozu i izbor terapije.	I	C
Preporučuje se da se non-HDL-C izračuna, naročito kod osoba sa visokim TG.	I	C
Preporuke za lipidne analize kao ciljeve lečenja u prevenciji kardiovaskularnih bolesti		
LDL-C se preporučuje kao primarni cilj za lečenje.	I	A
HDL-C se ne preporučuje kao cilj za lečenje.	III	A
Odnosi apoB/apoA1 i non-HDL-C/HDL-C se ne preporučuju kao cilj za lečenje.	III	B
Preporuke za ciljeve lečenja lipoprotein-holesterola niske gustine		
Kod pacijenata sa veoma visokim CV rizikom ^c , cilj LDL-C <1,8 mmol/L (70 mg/dL) ili smanjenje od najmanje 50% ako je osnovni LDL-Cd preporučuje se između 1,8 i 3,5 mmol/L (70 i 135 mg/dL).	I	B
Kod pacijenata sa visokim CV rizikom, cilj LDL-C od <2,6 mmol/L (100 mg/dL) ili smanjenje od najmanje 50% ako je osnovni LDL-Cd preporučuje se između 2,6 i 5,2 mmol/L (100 i 200 mg/dL).	I	B
Preporuke za farmakološki tretman hiperholesterolemije		
Propišite statin do najviše preporučene doze ili najviše dopuštene doze da biste postigli cilj.	I	A
Preporuke za otkrivanje i lečenje pacijenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom		
FH se preporučuje kao sumnja, kod pacijenata sa CHD pre 55 godina za muškarce i 60 godina za žene, kod ispitanika povezanih sa preuranjenim fatalnim ili ne-fatalnim kardiovaskularnim poremećajima, kod ispitanika povezanih sa tim da imaju ksantome, i kod osoba sa ozbiljno povišenim LDL-C [kod odraslih >5 mmol/L (190 mg/dL), kod dece >4 mmol/L (150 mg/dL)].	I	C
Preporučeno je da se porodični kaskadni skrining izvrši kada se dijagnostikuje indeksni slučaj FH.	I	C
Kod FH se preporučuju da se pacijenti leče sa intenzivnim dozama statina, često u kombinaciji sa ezetimibom.	I	C
Kod dece se preporučuje testiranje sa 5 godina starosti ili ranije ako se sumnja na homozigotnu FH.	I	C
Preporuke za lečenje dislipidemije kod starijih osoba		
Tretman sa statinom se preporučuje za starije osobe sa utvrđenim CVD-om na isti način kao i za mlađe pacijente.	I	A
Preporuke za lečenje dislipidemije kod dijabetesa		
Kod svih pacijenata sa dijabetesom tipa 1 i u prisustvu mikroalbuminurije i/ili bubrežne bolesti, smanjenje LDL-C (najmanje 50%) sa statinima kao prvim izborom, preporučuju se, bez obzira na baznu koncentraciju LDL-C.	I	C
Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i CVD ili CKD, a kod onih bez kardiovaskularnih bolesti koji su >40 godina uz jedan ili više drugih CVD faktora rizika ili markera oštećenja ciljanih organa, preporučeni cilj za LDL-C je <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) i sekundarni cilj za non-HDL-C je <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) i za apoB je <80 mg/dL.	I	B
Kod svih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i bez dodatnih faktora rizika i/ili dokaza o oštećenju ciljanih organa, LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) je primarni cilj. Non-HDL-C <3,4 mmol/L (<130 mg/dL) i apoB <100 mg/dL su sekundarni ciljevi.	I	B
Preporuke za terapiju smanjenja lipida kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i pacijentima koji prolaze kroz perkutanu koronarnu intervenciju		
Preporučuje se pokretanje ili nastavak lečenja statinima visokih doza, kod svih ACS pacijenata bez kontraindikacije ili istorije netolerancije, bez obzira na inicijalne vrednosti LDL-C.	I	A
Preporuke za lečenje dislipidemije kod srčane insuficijencije ili valvularne bolesti		
Terapija snižavanja holesterola statinima se ne preporučuje (ali nije štetna) kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odsustvu drugih indicija za njihovu upotrebu.	III	A
Lečenje holesterola nije preporučljivo kod pacijenata sa stentozom aortne valvule bez CAD-a, u odsustvu drugih indicija za njihovu upotrebu.	III	A
Preporuke za lečenje dislipidemije kod autoimunih bolesti		
Univerzalna upotreba lekova za smanjenje lipida se ne preporučuje.	III	C
Preporuke za korigovanje lipida kod pacijenata sa umerenom do teškom hroničnom bubrežnom bolešću		
Pacijenti sa stadijumom 3-5 CKD moraju se uzeti u obzir uz visok ili veoma visok CV rizik.	I	A
Upotreba statina ili kombinacije statin/ezetimib je indikovana kod pacijenata sa CKD-om zavisnim od dijalize.	I	A
Kod pacijenata sa CKD-om zavisnim od dijalize i bez aterosklerotskog CVD-a, statine ne bi trebalo davati.	III	A
Preporuke za lekove za smanjenje lipida kod pacijenata sa perifernim arterijskim oboljenjima (uključujući bolest karotidne arterije)		
PAD je vrlo visok rizik i preporučuje se lečenje lipida (uglavnom statini) kod ovih pacijenata.	I	A
Preporuke za lekove za smanjenje lipida kod primarne i sekundarne prevencije moždanog udara		
Statinska terapija za postizanje utvrđenih ciljeva lečenja preporučuje se kod pacijenata sa visokim ili veoma visokim CV rizikom za primarnu prevenciju moždanog udara.	I	A
Terapija snižavanja lipida preporučuje se kod pacijenata sa drugim manifestacijama CVD-a za primarnu prevenciju moždanog udara.	I	A
Intenzivna terapija statinom preporučuje se kod pacijenata sa istorijom ne-kardioembolijskog ishemijskog moždanog udara ili TIA za sekundarnu prevenciju moždanog udara.	I	A

^aPreporuka klase, ^bNivo dokaza.

14. Reference

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696–705.
2. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and highrisk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541–549.
3. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125: 996–1004.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
7. Mistry H, Morris S, Dyer M, et al. Cost-effectiveness of a European preventive cardiovascular programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012 Oct 11;2. pii: e001029.
8. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.
9. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:933–944.
10. McConnachie A, Walker A, Robertson M, et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;35:290–298.
11. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1–160, iii–iv.
12. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10: 369–382.
13. Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, et al. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;30:1046–1056.
14. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010;5:e13957.
15. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:634–642.
16. Unal B, Sozmen K, Arik H, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013;13:1135.
17. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333–1341.
18. Cobiaci LJ, Magnus A, Lim S, et al. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;7:e41842.
19. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, et al. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;17:517–524.
20. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, et al. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;9: e84445.
21. O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M, et al. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;3. pii: e002837.
22. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, et al. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* 2015;10:e0118353.
23. Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, et al. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol* 2009;64:1–10.
24. Peura P, Martikainen J, Soini E, et al. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1823–1832.
25. Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, et al. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:33–44.
26. Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG, et al. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther* 2014;36:368–384.e5.
27. Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S, et al. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease—a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:26.
28. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143–2152.
29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–540.
30. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, et al. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;12:489–497.
31. Corrao G, Scotti L, Zambon A, et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis* 2011; 217: 479–485.
32. Dragomir A, Cote R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010;48:418–425.
33. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
34. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;368:679–686.
35. van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, et al. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open* 2011;1:e000363. ESC/EAS Guidelines 3057
36. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;100:590–595.
37. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011; 86:304–314.
38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
39. Capewell S, Ford ES, Croft JB, et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Org* 2010;88:120–130.
40. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ* 2011;343:d5747.
41. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
42. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
43. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
44. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–1482.

45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243–2251.
47. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–619.
48. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, et al. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;34:413–421.
49. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73.
50. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339–355.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209–1227.
52. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
53. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791–798.
54. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1093–1103.
55. 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.
56. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
57. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;36:2446–2453.
58. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:438–444.
59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788–795.
60. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507–532.
61. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485–494.
62. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
64. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
65. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590.
67. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655–666.
68. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–1781.
69. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. 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.
70. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. 3058 ESC/EAS Guidelines Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116.
71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45.
72. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83–90.
73. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258–270.
74. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:271–280.
75. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626–635.
76. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;34:1826–1833.
77. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011;57:482–489.
78. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, et al. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014;100:1517–1523.
79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
80. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.
81. Knopfholz J, Disserol CC, Pierin AJ, et al. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2014;2014:261878.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
83. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499–2506.

84. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302–1309.
85. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468–1476.
86. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427–436.
87. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–1639.
88. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:1345–1352.
89. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539–550.
90. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000. ESC/EAS Guidelines 3058a
91. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E500–510.
92. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Lancet* 2012;380:572–580.
93. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127–135.
94. Li XM, Tang WH, Mosior MK, et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1696–1705.
95. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383–2393.
96. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
97. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 213–219.
98. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–316.
99. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
100. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, Demicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
101. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776–785.
102. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53: 1846–1855.
103. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337–345.
104. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, et al. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003; 168:81–89.
105. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102: 1886–1892.
106. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014;371:22–31.
107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32–41.
108. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013; 112:1479–1490.
109. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31:2844–2853.
110. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 470–477.
111. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
112. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
113. Willett P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:851–860.
114. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1146–1156.
115. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
116. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;727:1500–1509.
117. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, et al. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993;101:61–68.
118. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412–417.
119. Mora S, Szklo M, Otvos JD, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.
120. Whitfield JB. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *Clin Biochem Rev* 2014;35:15–36.
121. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.
122. Futema M, Shah S, Cooper JA, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol 3058b ESC/EAS Guidelines genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015;61: 231–238.
123. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J* 2015;36: 2975–2983.
124. Holme I, Cater NB, Faergeman O, et al. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;40:456–464.
125. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Gu-

- idelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
126. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol, 50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1666–1675.
 127. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.
 128. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352: 1425–1435.
 129. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340–2346.
 130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481–492.
 131. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
 132. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;127:364–369.
 133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S76–S99.
 134. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169:659–669.
 135. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160:398–406.
 136. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
 137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
 138. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–785.
 139. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2): S5–S21.
 140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:30–42.
 141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;102:556–572.
 142. Gylling H, Plat J, Turley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;232:346–360.
 143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9–28.
 144. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101: 1689–1693.
 145. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware. *Arch Intern Med* 2010;170:1722–1727.
 146. Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;9:e98611.
 147. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:320–328.
 148. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:285–293.
 149. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40: 351–359.
 150. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
 151. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:772–780.
 152. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523–1528.
 153. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, et al. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;12:147.
 154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632–646.
 155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012; 13:1048–1066.
 156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;167:149–158.
 157. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):1645S–1654S.
 158. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119: 1322–1334.
 159. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;30:503–510.
 160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, et al. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;112:1914–1922.
 161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;49:473–475. ESC/EAS Guidelines 3058c
 162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299–1313.
 163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;37:283–290.
 164. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, et al. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:S1–S16.
 165. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cho-

- lesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1146–1155.
166. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, et al. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 countryspecific nutrition surveys. *BMJ* 2014;348:g2272.
 167. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;2:274–282.
 168. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S–1517S.
 169. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012;164:117–124.
 170. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44:312–319.
 171. Rivellese AA, Giacco R, Annuzzi G, et al. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2008;27:133–141.
 172. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012; 6:5–18.
 173. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560–566.
 174. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, et al. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:2168–2173.
 175. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1144–1154.
 176. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347: 1483–1492.
 177. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 342:d636.
 178. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23:1–10.
 179. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:94–103.
 180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
 181. Puzziferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014; 312: 934–942.
 182. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902–907.
 183. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, et al. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158:515–525.
 184. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;203:8–17.
 185. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;44: 1213–1222.
 186. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010;64: 1472–1480.
 187. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, et al. Physicochemical properties of oat β -glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92:723–732.
 188. Más R, Castañó G, Illnait J, et al. Effects of policosanols in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:439–447.
 189. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanols on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701–707.
 190. Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;161:69–81.
 191. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139–151.
 192. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257–264.
 193. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24: 1057–1066.
 194. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995; 91:2274–2282.
 195. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97:946–952.
 196. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
 197. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95:393–404.
 198. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109–124.
 199. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170: 1024–1031.
 200. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
 201. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1):III-39–III-43.
 202. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J* 2010;74:818–826.
 203. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(Suppl 1):10–17.
 204. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD007514.
 205. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, et al. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008623. 3058d ESC/EAS Guidelines
 206. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS*

- One 2012;7:e29849. 207. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367:1792–1802.
208. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008203.
209. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10: CD008565.
210. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)* 2015;148:150–155.
211. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012–1022.
212. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A): 52C–60C.
213. Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1328–1330.
214. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390–399.
215. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.
216. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):32C–43C.
217. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96–103.
218. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554–561.
219. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541–2548.
220. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47: 398–404.
221. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:264–271.
222. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287–1292.
223. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62–65.
224. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; 63:705–712.
225. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
226. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–2564.
227. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:148–152.
228. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.
229. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7:351–357.
230. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, et al. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2258–2265.
231. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:547–557.
232. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285–287.
233. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:397.
234. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101: 95–97.
235. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:89–94.
236. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99(6A):22C–31C.
237. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):61C–68C.
238. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;31:2–14.
239. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251: 351–364.
240. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 1983; 36:467–479.
241. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;152:1399–1410.
242. He L, Wickremasingha P, Lee J, et al. Lack of effect of colesvelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104:401–409.
243. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.
244. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794 e10.
245. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072–2082.
246. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495–507.
247. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al, ESC/EAS Guidelines 3058e Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
248. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273–293.
249. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016; 164:600–607.
250. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, et al. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:752–763.
251. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–2267.
252. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Ho-pewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203–212.
253. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, et al. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovas-

- cular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;104:1457–1464.
254. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:315–323.
 255. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52. ISSN 1654-661X. Available at <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1811>.
 256. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–19C.
 257. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
 258. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
 259. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969–2989.
 260. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
 261. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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.
 262. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
 263. 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.
 264. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, et al. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;237:319–335.
 265. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
 266. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
 267. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;86:839–848.
 268. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;349:g4379.
 269. Ip CK, Jin DM, Gao J. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;191:138–148.
 270. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–1884.
 271. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:492–498.
 272. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–272.
 273. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C–18C.
 274. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061–2071.
 275. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, et al. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:950–955.
 276. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, et al. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2213–2219.
 277. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):20B–26B.
 278. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–361.
 279. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):58B–62B.
 280. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
 281. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984–992.
 282. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682–690.
 283. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94–106.
 284. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:474–483.
 285. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, et al. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808–818.
 286. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.
 287. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752–760. 3058f ESC/EAS Guidelines
 288. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
 289. Brasky TM, Darke AK, Song X, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132–1141.
 290. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499–508.
 291. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;51:1546–1553.
 292. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–1310.
 293. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319–335.

294. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109–2122.
295. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274–1283.
296. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:274–282.
297. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956–3964.
298. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;133:1067–1072.
299. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893–896.
300. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999.
301. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:59–65.
302. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146–2157.
303. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–2437.
304. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1916–1926.
305. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al. Efficacy and longterm safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013; 20:361–369.
306. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;112:1405–1408.
307. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol* 2012;12:317–324.
308. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497–504.
309. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235:21–30.
310. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128(Suppl 5):S213–S256.
311. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;114:233–235.
312. Jonsdottir LS, Sigfússon N, Gudnason V, et al. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:67–76.
313. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719–728.
314. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291:2243–2252.
315. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014; 57: 2296–2303. ESC/EAS Guidelines 3058g
316. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reprod* 2002;17: 2307–2314.
317. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221–231.
318. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349:523–534.
319. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;33:562–563.
320. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J* 2012;33:630–639.
321. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–1839.
322. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434–1503.
323. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–329.
324. Giang KW, Björck L, Novak M, et al. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age—long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:1068–1074.
325. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Eriksson H, et al. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 2011;269:441–451.
326. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:420.
327. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090–2099.
328. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615–1622.
329. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:488–496, W174.
330. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
331. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115: 700–707.
332. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211–4218.
333. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
334. Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:931–940.
335. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction

- tion and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–689.
336. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007; 147:1–9.
 337. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1362–1369.
 338. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:56–64.
 339. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841.
 340. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370:1514–1523.
 341. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
 342. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686–695.
 343. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552–558.
 344. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:1301–1313.
 345. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298:765–775.
 346. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404.
 347. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
 348. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–1132.
 349. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225–1236.
 350. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;239:483–495.
 351. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–498.
 352. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046–3051.
 353. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157–166.
 354. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:805–807.
 355. Laing SP, Swardlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760–765.
 356. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;63:181–187. 3058h ESC/EAS Guidelines
 357. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
 358. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
 359. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307–1316.
 360. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
 361. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024–1033.
 362. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367: 2089–2099.
 363. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin re-load in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558–565.
 364. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:1622–1632.
 365. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157–2163.
 366. Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332–339.
 367. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med* 2014;127:987–1000.
 368. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249–254.
 369. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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.
 370. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
 371. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326–2331.
 372. Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007; 115:576–583.
 373. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
 374. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
 375. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONATrial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289–297.
 376. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic

- heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372: 1223–1230.
377. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389–2397.
 378. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306–314.
 379. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, et al. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;113:1378–1382.
 380. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001111.
 381. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2010;121:2130–2136.
 382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, et al. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;92:1479–1482.
 383. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2454–2461.
 384. Ogdie A, Yu Y, Haynes Kñ. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 326–332.
 385. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory, et alarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–331.
 386. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, et al. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1020–1024.
 387. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron* 2015;131:221–226.
 388. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;45: 1605–1612.
 389. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, et al. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:758–767.
 390. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–352.
 391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
 392. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, et al. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108:554–562.
 393. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.
 394. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 ESC/EAS Guidelines 3058i randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72: 35–44.
 395. Wanner C, Krane V, MärzW, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353:238–248.
 396. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
 397. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181–2192.
 398. Erickson KF, Japa S, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1250–1258.
 399. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:182.
 400. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333:621–627.
 401. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.
 402. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230–229.
 403. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
 404. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, et al. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;87:771–775.
 405. European Stroke Organisation, Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
 406. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, et al. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163: 2157–2162.
 407. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD000123.
 408. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 2864–2872.
 409. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:682–690.
 410. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
 411. Huang Y, LiW, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;20: 108–121.
 412. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
 413. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–1697.
 414. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:233–244.
 415. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 2605–2613.
 416. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:286–293.
 417. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967–975; discussion 975–976.

418. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361: 980–989.
419. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, et al. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:287–292.
420. Hackam DG, Wu F, Li P, et al. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011; 32:598–610.
421. Subherwal S, Patel MR, Kober L, et al. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:317–325.
422. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8: 453–463.
423. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149–2156.
424. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 1149–1158.
425. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
426. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387–392.
427. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378: 2013–2020.
428. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549–559.
429. Merwick Á, Albers GW, Arsava EM, et al. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;44: 2814–2820.
430. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978–2982. 3058j ESC/EAS Guidelines
431. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1373–1381.
432. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;13: 453–468.
433. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e59551.
434. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506–2512.
435. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, et al. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1105–1108.
436. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17: 851–859.
437. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350–1363.
438. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord* 2013;15:813–823.
439. Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620–627.
440. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101–104.
441. Godin O, Etain B, Henry C, et al. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1078–1085; quiz 1085.
442. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry* 2010;55:752–760.
443. Goldstein BI, Fagioli A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2009;11:657–662.
444. De Hert M, Dekker JM, et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412–424.
445. Ojala K, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J, Niskanen L. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. *J Psychopharmacol* 2008;22:33–38.
446. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010; 24(4 Suppl):69–80.
447. Wood D, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
448. Michie S, Richardson M, Johnston M, et al. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 2013;46: 81–95.
449. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud* 2013;50:587–592.
450. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288:455–461.
451. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, et al. Longterm persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008; 30:2167–2179.
452. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288: 462–467.
453. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolcpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care* 2009;15: 689–695.
454. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005;22:163–171.
455. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 2011;162:412–424.
456. Hinchcliffe A. Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust, 2011.
457. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, et al. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol* 2005;21:485–488.
458. Wei L, Wang J, Thompson P, et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002;88:229–233.
459. Corrao G, Conti V, Merlino L, et al. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of non-fatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010;32:300–310.
460. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care* 2010;16: 459–466.
461. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43: 521–530.

462. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882–887.e1.
463. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014; 348:g3937.
464. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013; 347:f6123.
465. Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ* 2014;348:g1520.
466. Ajzen I. The Theory of Planned Behaviour. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991; 50:179–211.
467. Becker MH. The Health Belief Model and personal health behaviour. *Health Educ Monogr* 1974;2:324–508.
468. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med* 2015;38:673–688.
469. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4:922–927.
470. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol* 2014;16:7–17.
471. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011; 6:42.
472. Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;44: 1410–1421.
473. Latry P, Molimard M, Dedieu B, et al. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011;11:46.
474. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 2013;165:665–678.e1.
475. Harrison TN, Derose SF, Cheetham TC, et al. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care* 2013;19:e133–e139.
476. DeWalt DA, Brouckson KA, Hawk V, et al. Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook* 2011;59:85–94.
477. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
478. Bandura A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. New York: Freeman, 1997.
479. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD004371.
480. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000011.
481. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular ESC/EAS Guidelines 3058k disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1361–1368.
482. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918–929.
483. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071–2082.
484. Ryan R, Santesso N, Lowe D, et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD007768.
485. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al; Authors/ Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37: 2315–2381.



BRILIQUE®

tikagrelor

PACIJENTIMA
SA IM*
SAMO
DOBRO
NIJE
DOVOLJNO
DOBRO

AstraZeneca 

Predstavništvo AstraZeneca UK Ltd.
Bulevar Vojvode Mišića 15, 11000 Beograd
Tel + 381 11 3336 900 • Fax + 381 11 3336 901

*IM - infarkt miokarda
Broj dozvole za Brilique 56 x 90 mg:
515-01-04425-16-001 od 30.08.2017.
Detaljne informacije dostupne na zahtev.
SAMO ZA STRUČNU JAVNOST



ASPIRIN[®] PROTECT 100 mg

JEDAN JE ORIGINAL!

*POVUCITE PRAVI POTEZ
VAŠ ŽIVOT JE U PITANJU*



DA LI STE ZNALI DA JE:

- **10. avgusta 1897.** godine hemičar Felix Hofman, zaposlen u Bayeru, sintetisao stabilnu formu acetilsalicilne kiseline. On je do ovog otkrića došao pokušavajući da napravi lek za svog oca.
- **6. marta 1899.** godine kompanija Bayer registrovala Aspirin u zavodu za zaštitu patenata u Berlinu. **Bayerov Aspirin 2014. godine proslavio je 115 godina svog postojanja.**

Broj odobrenja ALIM5:515-08-00033-14-001

Pre prve primene leka neophodno je konsultovati lekara.

**Pre upotrebe detaljno proučiti uputstvo!
O indikacijama, merama opreza i neželjenim reakcijama
na lek, posavetujte se sa lekarom ili farmaceutom.**



Aspirin protect[®] 100 mg

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:
Bayer d.o.o., Omladinskih brigada 88b, Novi Beograd.
Broj dozvole: 515-01-01742-13-001 od 03.09.2013.

L.PS.MKT.02.2016.0151