



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 32 Broj 4 2013. godina

GLAVNI UREDNIK EDITOR-IN-CHIEF

Miodrag Ostojić

POMOĆNICI GLAVNOG UREDNIKA ASSOCIATE EDITORS

Rade Babić
Marina Deljanin Ilić
Lazar Davidović
Ana Đorđević Dikić
Petar Đukić
Miodrag Grujić
Ida Jovanović
Tomislav Jovanović
Vladimir Kanjuh
Goran Milašinović
Predrag Mitrović
Ivana Nedeljković
Velibor Obradović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milica Prostran
Đorđe Radak
Arsen Ristić
Dejan Sakač
Goran Stanković
Jelena Stepanović
Siniša Stojković
Bosiljka Vujisić Tešić

ZAMENICI UREDNIKA DEPUTY EDITORS

Branko Beleslin
Milan Nedeljković
Zorana Vasiljević Pokrajčić

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

SEKRETARI UREĐIVAČKOG ODBORA SECRETARIES OF EDITORIAL BOARD

Milan Dobrić
Biljana Parapid
Milorad Tešić

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović
Biljana Parapid

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

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

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Lazar Angelkov
Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandelović
Milika Ašanin
Jovan Balinovac
Dušan Bastać
Miroslav Bikicki
Srđan Bošković
Danica Cvetković Matić
Nada Čemerlić Adžić
Mirko Čolić
Milica Dekleva
Dragan Dinčić
Siniša Dimković
Dragan Debeljački
Slobodan Dodić
Boško Đukanović
Branko Gligić
Ljiljana Gojković Bukarica
Siniša Gradinač
Robert Jung
Stevan Ilić
Branislava Ivanović
Nikola Jagić
Nina Japundžić Žigon
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Zvezdana Kojić
Goran Koraćević
Mirjana Krotin
Vesna Lačković
Branko Lović
Dragan Lović
Ljupčo Mangovski
Nataša Marković
Mihajlo Matić
Sanja Mazić
Zdravko Mijailović
Jelica Milosavljević

Bratislav Milovanović
Aleksandar Milošević
Igor Mrdović
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović Kirčanski
Dejan Oprić
Dejan Orlić
Petar Otašević
Gordana Panić
Tatjana Potpara
Katica Pavlović
Milan Pavlović
Jovan Peruničić
Milan Petrović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Mina Radosavljević
Radovanović
Miljko Ristić
Dragan Sagić
Dejan Simeunović
Slavko Simeunović
Dragan Simić
Branislav Stefanović
Vesna Stojanov
Bojan Stojnić
Đurica Stojišić
Jovica Šaponjski
Miroslav Štajnić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Gordana Teofilovski Parapid
Branka Terzić
Zoran Todorović
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Mihajlo Zdravković

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athannasopoulos (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)

* 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 elektronskom putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i branko.beleslin@kcs.ac.rs, naslovljeno na: prof. dr Miodrag Ostojić, 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 poravnanjem 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 korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokruženim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti urađen 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 slika,
- 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 prelazi 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 bude strukturirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu strukturirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelazi 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 abstrakta 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 poleđini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografiju moraju da budu u tif, eps ili ai formati, 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 pošalje recenzentima i vrati 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. Miodrag Ostojic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

and mailed to srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com, branko.beleslin@kcs.ac.rs and mostojic2003@yahoo.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.



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 32 Broj 2 2013. godina

Sadržaj

Jatrogene povrede perifernih arterija tokom interventnih kardioloških procedura <i>Iatrogenic peripheral artery injury during interventional cardiological procedures</i> <i>Andreja Dimić, Slobodan Cvetković, Miloš Sladojević, Lazar Davidović</i>	293
Hirurška revaskularizacija miokarda kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom <i>Myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome</i> <i>Saša Kačar, Mirjana Kačar</i>	298
GRK-2 inhibitor lek kandidat u terapiji srčane insuficijencije GRK-2 inhibitor lek kandidat u terapiji srčane insuficijencije <i>Marko Vasić, Nina Japundžić Žigon</i>	304
Mogućnosti unapređenja primarnih perkutanih koronarnih intervencija u ZC UŽICE <i>Possibilities for improving primary percutaneous coronary interventions in the Health center Užice</i> <i>Olivera Mičić, Milan A. Nedeljković, Vuk Mijailović, Katica Mraković, Branko Tomić</i>	309
Nepodudarnost elektrokardiografske i angiografske lokalizacije infarkta miokarda sa ST elevacijom. Značaj postojanja intraaortne balon pumpe u sali za kateterizaciju srca <i>Discrepancies between electrocardiographic and angiographic localization of myocardial infarction with ST-segment elevation. The significance of intra-aortic balloon pump in the cardiac catheterization laboratory.</i> <i>Olivera Mičić, Milan A. Nedeljković, Vuk Mijailović, Katica Mraković, Branko Tomić</i>	313
Almanac 2012: cardiovascular risk scores. The national society journals present selected research that has driven recent advances in clinical cardiology <i>Pascal Meier¹, Adam Timmis²</i>	317
ESC/EAS preporuke za dijagnostiku i lečenje dislipidemija <i>ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias</i>	327

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 Miodrag Ostojić, Godina 3,
Volumen 32, Broj 4
Beograd, Koste Todorović 8: Udruženje kardiologa Srbije
2013-Beograd: Newassist doo
Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi
COBISS.SR-ID 174253580



Jatrogene povrede perifernih arterija tokom interventnih kardioloških procedura

Andreja Dimić¹, Slobodan Cvetković^{1,2}, Miloš Sladojević¹, Lazar Davidović^{1,2}

¹Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Klinički centar Srbije, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Cilj ovog revijalnog članak je da ukaže na kliničku prezentaciju, kao i na dijagnostičke i terapijske modalitete u tretmanu postkateterizacionih komplikacija nakon kardioloških interventnih procedura, uz osvrt na iskustva Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u njihovom zbrinjavanju. Broj postkateterizacionih komplikacija je u konstantnom porastu. One se mogu manifestovati u vidu hematoma, pseudoaneurizmi, arteriovenskih fistula, ishemije ili infekcije. Dijagnoza se najčešće postavlja na osnovu kliničke slike i fizikalnog pregleda, a potvrđuje ili dopunjuje dodatnim dupleks sonografskim pregledom. Lečenje može biti hirurško i nehirurško. Iako se najčešće radi o manjoj laceraciji krvnog suda, lečenje ovih komplikacija prolongira hospitalizaciju, a zbog pratećeg komorbiditeta bolesnika opterećeno je i povišenim mortalitetom. Zbog toga treba stalno imati u vidu mogućnost njihovog nastanka u cilju smanjenja njihovog broja, pravovremene dijagnostike i adekvatnog lečenja.

Ključne reči

jatrogena povreda, kateterizacija srca, pseudoaneurizma

Uvod

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, najčešći uzrok smrti savremenog čoveka je ishemijska bolest srca¹. Odluka o načinu tretmana ovog oboljenja još uvek se daleko najčešće donosi na osnovu angiografskog ispitivanja, a poslednjih trideset godina značajan broj bolesnika leči i primenom različitih interventnih procedura. Od kada je *Andreas Gruntzig*² 1977. godine učinio prvu perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku, njihov broj je u konstantnom porastu, što je neminovno dovelo i do porasta broja komplikacija. Danas jatrogene povrede krvnih sudova, prevashodno kao posledica sve većeg broja postkateterizacionih komplikacija, u nekim zemljama čine i do 50 % svih slučajeva vaskularne traume³.

Faktori rizika

Pristup vaskularnom sistemu može biti trans-femoralni, brahijalni ili radijalni. Zbog svog kalibra, pristupačnosti i mogućnosti kompresije najčešće se koristi zajednička femoralna arterija. Po vađenju katetera hemostaza se tradicionalno postiže manuelnom kompresijom. Poslednjih godina sve više su u upotrebi i sistemi za perkutano zatvaranje mesta punkcije. Njima se postiže brža hemostaza, ranija mobilizacija i kraća hospitalizacija bolesnika. Međutim, mnoge studije nisu pokazale njihovu prednost u odnosu na manuelnu kompresiju po pitanju smanjenja postkateterizacionih komplikacija^{4,5}. Inače, identifikovan je čitav niz faktora rizika za njihov nastanak kao što su ženski pol, starost preko 60 godina,

gojaznost, **udruženost** periferne aterosklerotske bolesti, mesto punkcije, hipertenzija, neiskustvo lekara koji izvodi proceduru, vrsta, dugotrajnost i složenost procedure, te periproceduralna trombolitička, antiagregantna i antikoagulantna terapija (–10). Manji kalibar arterija kod ženskog pola, kao i otežana kateterizacija i postproceduralna kompresija arterije kod gojaznih osoba glavni su uzrok češćih komplikacija kod ovih bolesnika. Aterosklerotski izmenjene arterije su podložnije cepanju intime i disrupciji plaka sa posledičnom disekcijom i trombozom, dok je, sa druge strane, zbog gubitka svojstva elastičnosti otežano zaceljivanje mesta punkcije. Višestruke punkcije, duže trajanje kateterizacije, češće promene katetera, kao i korišćenja debljih katetera kod terapijskih procedura rezultuju većom stopom komplikacija. Takođe, za razliku od zajedničke, punkcija površne ili duboke femoralne arterije, kao i punkcija lateralnog zida arterije nosi veći rizik komplikacija.

Dijagnoza i klinička slika

Dijagnoza se najčešće postavlja na osnovu kliničke slike i fizikalnog pregleda naročito u prisustvu tzv. sigurnih znakova lezije magistralne arterije kao što su rastući pulsirajući hematoma ili klasični znaci akutne ishemije. Međutim, na povredu treba posumnjati i u prisustvu pulsirajuće mase ili naglašenog pulsa, značajne sufuzije iznad mesta kateterizacije, iznenadnog pada u postproceduralnom hematokritu, prisustvu novog šuma ili trila, odnosno iznenadnog neurološkog deficita. Tada je neophodno dodatno dijagnostičko ispitivanje, najčešće u vidu dupleks sonografskog pregleda koji je zbog svoje



Slika 1. Rupturirana postkateterizaciona pseudoaneurizma desne femoralne arterije

neininvazivnosti i brzine izvođenja postao metoda izbora u dijagnostici postkateterizacionih povreda. U ređim slučajevima indikovano je dodatno angiografsko ili MSCT ispitivanje.

Postkateterizacione komplikacije se mogu manifestovati u vidu hematoma, pseudoaneurizme, arteriovenske fistule, ishemije ili infekcije.

Hematomi mogu biti asimptomatski kada zahtevaju praćenje, korekciju koagulacionog statusa i nadoanadu izgubljene količine krvi ili simptomatski kada je zbog kompresije na okolne strukture ili konstantnih bolova neophodna njihova hirurška evakuacija.

Pseudoaneurizme su najčešće i njihova incidenca varira od 0 do 9 % (1–14). One čine preko 60 % svih postkateterizacionih povreda. Klinički se najčešće prezentuju kao asimptomatska pulsativna masa. Međutim, u ređim slučajevima zbog konstantnog pulsativnog pritiska i tendencije rasta moguće su komplikacije u vidu neuralgija i venske tromboze zbog kompresije na okolne strukture, ishemije usled tromboze ili distalne embolizacije, infekcije, rupture ili lokalne ishemije kože.

Pseudoaneurizme su najčešće nakon transfemoralne kateterizacije, međutim, ovim pristupom može nastati i mnogo teža, a klinički često neprepoznata retroperitoneumska povreda ilijačne arterije žicom-vodičem ili kateterom za balon angioplastiku. Nakon povrede nastaje obilno krvarenje u retroperitoneum sa hipotenzijom, padom u krvnoj slici i bolovima u stomaku i leđima uz bolnu osetljivost ilijačne regije.

Ovakva klinička slika je sasvim dovoljna za dijagnozu i hitno operativno lečenje. Međutim, neretko bolovi u stomaku, praćeni mučninom i povraćanjem kao posledicom šoknog stanja, sa relativno stabilnom krvnom slikom i leukocitozom kao prevashodno posledicom hemokoncentracije usled iskrvavljenosti mogu maskirati pravi uzrok stanja bolesnika i odložiti pravovremeno lečenje. U nejasnim slučajevima dijagnoza se lako postavlja MSCT pregledom.

Ukoliko tokom kateterizacije nastane i povreda prateće vene, može se formirati arteriovenska fistula. Ona je veoma retka i njena incidenca iznosi do 0.86 % (15). Zbog periferne lokalizacije najčešće se manifestuje lokalnim simptomima na mestu kanulacije u vidu šuma, palpatornog trila i otoka ekstremiteta.



Slika 2. Perforacija ilijačne arterije tokom transfemoralne kateterizacije sa aktivnim retroperitonealnim krvarenjem

Ishemijske komplikacije se najčešće prezentuju klasičnom slikom akutne ishemije ekstremiteta. Mogu nastati kao posledica disekcije, tromboze ili distalne embolizacije. Iako češće nakon transradijalne kateterizacije, naročito ako je kateter ostavljen u njoj duže vreme, značajna ishemija šake kao rezultat radijalne tromboze je retka. Takođe, ishemijske komplikacije su česte i nakon transbrahijalne kateterizacije. Međutim, zbog bogate arterijske anastomotične mreže lakta tromboza brahijalne arterije može biti asimptomatska i inicijalno se prevideti, a tegobe javiti kasnije po otpustu bolesnika. U ovim slučajevima naknadno hirurško lečenje često zahteva složeniju rekonstrukciju.

Infekcija nakon kateterizacije se može manifestovati bakterijemijom, sa lokalnim znakovima infekcije ili bez njih ili femoralnim endarteritisom koji zbog nekroze zida arterije predstavlja faktor rizika za razvoj mikotične pseudoaneurizme. Na mogućnost infekcije treba posumnjati u slučajevima pojave temperature i leukocitoze sa lokalnim znakovima inflamacije ili bez njih i do mesec dana od procedure. Najčešći lokalni znaci infekcije su bol, otok, crvenilo gnojna sekrecija ili pulsirajuća masa na mestu punkcije. Ukoliko se posumnja na infekciju treba uraditi dupleks sonografsko ispitivanje preponske regije u potrazi za apscesom ili pseudoaneurizmom. Infekcija je najčešće monomikrobna u 75 % slučajeva uzrokovana *Staphylococcus aureus*-om od čega u 4/5 slučajev oksacilin-senzitivnim stafilokokom. Čak 86 % bolesnika već na prijemu može imati pozitivnu hemokulturu¹⁶. Zbog toga je neophodno odmah po prijemu započeti empirijskom, a po pristizanju antibiograma hemokulture ili rane ciljanom antibiotskom terapijom. Infekcija nakon hemostaze manuelnom kompresijom je retka, međutim, studije su pokazal značajan porast infekcije nakon upotrebe sistema za perkutano zatvaranje

mesta punkcije arterije¹⁷. Smatra se da formiranje hematoma na mestu punkcije, kao i prisustvo stranog tela intravaskularno i u arterijskom zidu predstavljaju nidus za njen nastanak.

Lečenje

Lečenje jatrogenih povreda pored hirurškog može biti i nehirurško u vidu opservacije, ultrazvučno vođene kompresije, perkutane aplikacije trombina ili endovaskularnog tretmana. Opservacija se zasniva na činjenici da postkateterizacije, za razliku od drugih traumatskih pseudoaneurizmi i arteriovenskih fistul imaju povoljniji prirodni tok u vidu ređih komplikacija i češće spontane tromboze. *Toursarkissian*¹⁸ je u svojoj studiji konstatovao spontanu trombozu asimptomatskih do 3 cm velikih pseudoaneurizmi u 89 % slučajeva prosečno u roku od 23 dana. Međutim, nije identifikovan n jedva valida prediktor spontane tromboze pseudoaneurizmi. Za razliku od pseudoaneurizmi za spontano zatvaranje arteriovenskih fistula je neophodno duže vreme. *Kelm*¹⁵ je u svojoj studij konstatovao da se 38 % fistula spontano zatvorilo unutar godinu dana.

Ultrazvučno vođenu kompresiju je prvi put primenio još 1991. godine *Fellmath*¹⁹. Manuelno kompresijom prethodno identifikovanog vrata pseudoaneurizme preko transdusera ultrazvuka omogućava s protok kroz nativnu arteriju, a sprečav protok u pseudoaneurizmu. Pritisak se primenjuje u intervalima sve do potpune tromboze lumena pseudoaneurizme. Procedura se može primeniti kod nekomplikovanih slučajeva, a dugotrajnost procedure, diskomfort za pacijenta, kao i slabiji rezultati kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji su glavni nedostaci ove metode. Procenjuje se da je efikasnost ove metode 6–88 %.^{2–22}

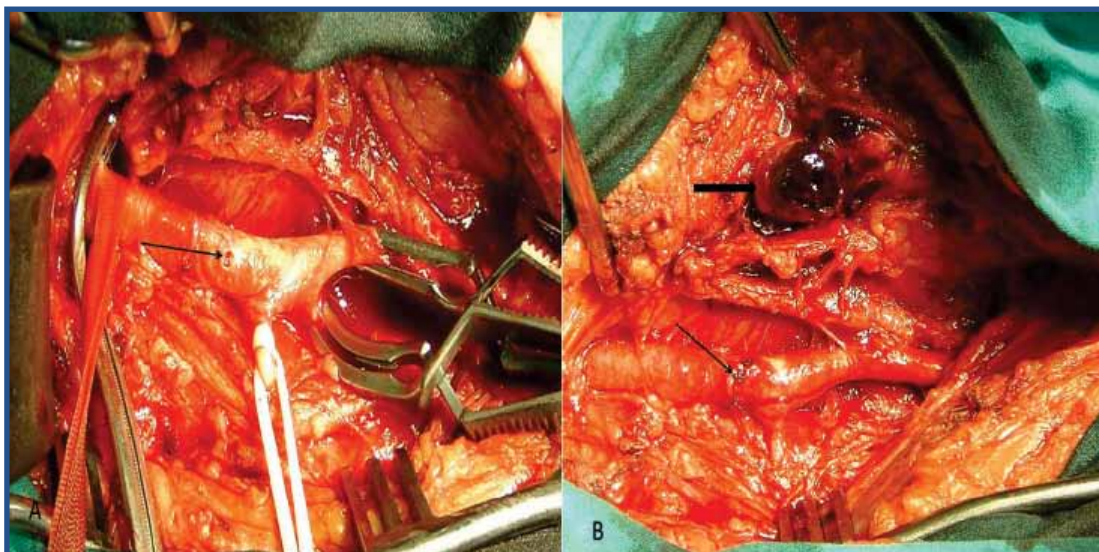
Perkutanu aplikaciju trombina u pseudoaneurizmatiku kesi sa ciljem njene tromboze su prvi put 1986. godine primenili *Cope i Zeit*²³. Ubrizga trombi konvertuje fibrinogen u fibrin, te momentalno dolazi do stvaranja fibrinske mreže i tromboze pseudoaneurizme. Na ovaj

način su faktori koagulacionog put, blokirani oralnom antikoagulantnom i heparinskom terapijom zaobiđeni, zbog čega se ova metoda može koristiti i kod ovih bolesnika. Trombin se aplikuje pod kontrolom ultrazvuka dugom iglom u pseudoaneurizmatiku kesi što dalje od vrata pseudoaneurizme u cilj izbegavanja moguće komplikacije u vidu difuzije tečnog trombina ili migracije stvorenog tromba preko vrata u magistralnu arteriju sa posledičnom trombozom ili distalnom embolizacijom. Procenjuje se da je efikasnost ove metode 9–100 %²⁴.

Poslednjih godina kao alternativa hirurškom lečenju postkateterizacionih pseudoaneurizmi i arteriovenskih fistula predlaže se endovaskularni tretman stent graftom. Međutim, i ova procedura ima određene komplikacije i ograničenja. Opisane su: migracije stenta, endotilik, tromboza grafta, a zbog opasnosti od preopriranja potentnih bočnih grana, prevashodno duboke femoralne arterije ova procedura je i kontraindikovana u tretmanu lezija u neposrednoj blizini femoralne bifurkacije^{25,26}. Takođe, plasiranje stent grafta u blizini fleksione zone može dovesti do njegov kompresije i knikovanja prilikom fleksije ekstremiteta²⁷, a samo prisustvo grafta u arteriji otežava njene naknadne kateterizacije ili hirurške procedure.

Hirurško lečenje je i dalje zlatni standard u tretmanu velikog broj postkateterizacionih povreda. Najčešće se radi o manjoj laceraciji koja se u slučajevima hemoragijskih komplikacija po proksimalnoj i distalnoj kontroli krvarenja može zbrinuti suturom ili pačem. Zatim sledi evakuacija hematoma i drenaža operativne rane.

Ishemijske komplikacije se najčešće mogu zbrinuti samo trombektomijom, međutim, u zavisnosti od patoanatomskog supstrata i prethodnog stanja nativnih arterija nekada je neophodno složenije rekonstruktivno lečenje interpozicijom ili bajpas procedurom upotrebom venskog ili sintetskog grafta. Najteže za zbrinjavanje su svakako mikotične pseudoaneurizme. Zbog velike opasnosti od reinfekcije direktna rekonstrukcija upotrebom sintetskog grafta je u ovim slučajevima kontraindikovana. Kao otpornije od velike safenske vene neki autori za direktnu rekon-



Slika 3. Faze rekonstrukcije postkateterizacione pseudoaneurizme: A-strelica pokazuje mesto lezije arterije, B-tanki strelica pokazuje mesto suture arterije, a deblja reseciranu pseudoaneurizmatiku kesu sa trombnim masama



Slika 4. Infekcija operativne rane nakon rekonstrukcije rupturirane postkateterizacije

strukciju predlažu i upotrebu femoralne vene ili hipogastrične arterije, mada bi idealno bilo zaobići inficiranu regiju ekstraanatomskom rekonstrukcijom. Međutim, neretko je zbog ponovljenih masivnih krvarenja usled reinfekcije i dirupcije anastomoza kao krajnje rešenje neophodno ligirati arteriju. Najčešće komplikacije operativnog lečenja su infekcija operativne rane, limfokela, a kod operacija femoralnih pseudoaneurizma primećena je i velika incidenca femoralne neuralgije koja se procenjuje na oko 30 %²⁸. Infekcija operativne rane bilo primarna zbog mikotične pseudoaneurizme ili nastala nakon hirurške intervencije zahteva intenzivno previjanje i prolongiranu hospitalizaciju.

U ovim slučajevima od koristi je upotreba sistema koji potpomaže zarastanje rane topikalnom primenom negativnog pritiska (VAC— vacuum assisted closure).

Ishod

S obzirom da se dešavaju kod bolesnika starije životne dobi sa značajnim komorbiditetom, sve jatrogene povrede arterija, a naročito nakon kateterizacije srca, praćene su povišenim mortalitetom. Tako je *Rudström*³ u svojoj studiji analizirajući sve jatrogene povrede našao mortalitet od 4.9 %, a *Giswold*²⁹ mortalitet od 7.1 %. U svojoj studiji iz 1991. godin analizirajući sve vaskularne komplikacije nakon kateterizacije srca *Messina*⁸ je našao mortalitet u grupi bolesnika koji su bili podvrgnuti terapijskoj kateterizaciji od 7.9 %, a u grupi bolesnika sa dijagnostičkom kateterizacijom od 2.7 %. Nevezano za vrstu kateterizacije, analizirajući samo bolesnike sa pseudoaneurizmama nako kateterizacije srca *Enrique M San Norberto Garsia*³⁰ je u svojoj studij našao mortalitet od 3.8 %. *Muhammad R. Sohail*¹⁶ je 2005. godine analizirao sve do tada objavljene slučajeve infekcije nakon upotrebe sistema za perkutano zatvaranje mesta punkcije arterije. Od ukupno 52 bolesnika kod 48 je infekcija nastala nakon kateterizacije srca. Najčešća komplikacija je bila mikotična pseudoaneurizma (22 od 52 pacijenta, 42 %), koja je zahtevala ekstenzivni debridman i rekonstrukciju. Kompletно izlečenje je postignuto u 90 % slu-

čajeve, dok je 2 bolesnika imalo neki vid trajnog oštećenja uključujući i jednu potkolenu amputaciju. Mortalitet je iznosio 6 % (3 bolesnika). Svi slučajevi smrtnog ishoda su bili posledica teške stafilokokne sepse komplikovane multiorganskim popuštanjem.

Na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju u periodu od 199–2012. godine hirurški je lečeno 115 bolesnika sa povredom periferne arterije tokom kateterizacije srca. Iako češće nakon terapijskih, skoro dve trećine komplikacija su bile posledica dijagnostičkih procedura. Ovo se može delom objasniti time da je studijom obuhvaćen veliki period tokom kojeg su se zbog ekonomske situacije u zemlji terapijske interventne procedure radile sporadično, a delom i time da se sada sve veći broj bolesnika pre dijagnostičke kateterizacije priprema velikim dozama antiagregacionih lekova u slučaju da je tokom procedure neophodna terapijska intervencija. Ovo ne samo da povećava rizik od hemoragijskih komplikacija, nego i onemogućava i odlaže adekvatno lečenje. Odnosno, poremećena funkcija trombocita nosi veliki rizik od peroperativnog mikrocirkulatornog krvarenja koje dodatno može otežati ionako teško stanje ovih bolesnika. Naši stavovi u ovim slučajevima su da je kod stabilnih, nekomplikovanih lezija u hemodinamski stabilnih bolesnika potrebno sačekati da se funkcija trombocita normalizuje. Za ovo je nekada potreban period i do deset dana tokom kojeg je neophodan redovan monitoring ovih bolesnika. U 69.5 % slučajeva bolesnici su operisani zbog hemoragijskim komplikacijama u vidu akutnog rastućeg hematoma ili pseudoaneurizme. Najčešća procedura je bila sutura u 73 % slučajeva. Ukupan mortalitet je iznosio 3.47 %, a gubitak ekstremiteta 0.87 %. Odnosno, kod jednog bolesnika zbog progresije ishemije usled više dana stare embolizacije distalnih arterija potkolenice i stopala iz femoralne pseudoaneurizme i pored njene uspešne rekonstrukcije i pokušaja trombektomije učinjena je potkolena amputacija.

Zaključak

Postkateterizacione komplikacije su neizbežne. Njihovo lečenje prolongira hospitalizaciju, a zbog pratećeg komorbiditeta bolesnika opterećeno je i povišenim mortalitetom. Zbog tog treba stalno imati u vidu mogućnost njihovog nastanka kako pri postavljanju indikacija i izboru vaskularnog pristupa za kateterizaciju, tako i tokom izvođenja procedura i postproceduralnog praćenja bolesnika u cilju smanjanja njihovog broja, pravovremene dijagnoze i adekvatnog lečenja.

Literatura

1. World Health Organisation statistical Information System WHO mortality database.
2. Gruntzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruntzig balloon catheter. *Am J Roentgenol* 1979; 132:547-52.
3. Rudström H, Bergqvist D, Ögren M, Björck M. Iatrogenic vascular injuries in Sweden. A Nationwide Study 1987–2005. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35 (2):131-8.
4. Koreny M, Riedmüller R, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Müllner M. Arterial puncture closing devices compared with standard

- manual compression after cardiac catheterization: systemic review and metanalysis. *JAMA* 2004;291(3):350-7.
5. Carey D, Martin JR, Moore CA, Valentine MC, Nygaard TW. Complications of femoral artery closure devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52(1):3-8.
 6. Kresowik TF, Khoury MD, Miller BV, et al. A prospective study of the incidence and natural history of femoral vascular complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Vasc Surg* 1991; 13:328-36.
 7. Oweida SW, Roubin GS, Smith RB 3rd, Salam AA. Postcatheterization vascular complications associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Vasc Surg* 1990; 12:310-5.
 8. Messina LM, Brothers TE, Wakefield TW, et al. Clinical characteristics and surgical management of vascular complications in patients undergoing cardiac catheterization: interventional versus diagnostic procedures. *J Vasc Surg* 1991;13:593-600.
 9. Morgan R, Belli AM. Current treatment methods for postcatheterization pseudoaneurysms. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 697-710.
 10. Khoury M, Rebecca A, Greene K, et al. Duplex scanning-guided thrombin injection for the treatment of iatrogenic pseudoaneurysms. *J Vasc Surg* 2002;35:517-21.
 11. Kazmers A, Meeker C, Nofz K, et al. Nonoperative therapy for postcatheterization femoral artery pseudoaneurysms. *Am Surg* 1997;63:199-204.
 12. Ricci MA, Trevisani GT, Pilcher DB. Vascular complications of cardiac catheterization. *Am J Surg* 1994;167:375-8.
 13. Weatherford DA, Taylor SM, Langan EM, et al. Ultrasound-guided compression for the treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysms. *South Med J* 1997;90:223-6.
 14. Feld R, Patton GM, Carabasi A, et al. Treatment of iatrogenic femoral artery injuries with ultrasound-guided compression. *J Vasc Surg* 1992;16:832-40.
 15. Kelm M, Perings SM, Jax T, et al. Incidence and clinical outcome of iatrogenic femoral arteriovenous fistulas: implications for risk stratification and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:291-97.
 16. Sohail MR, Khan AH, Holmes DR, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Infectious complications of percutaneous vascular closure devices. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80(8):1011-5.
 17. Biancari F, D'Andrea V, Marco CD, Savino G, Tiozzo V, Catania A. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of vascular closure devices after diagnostic angiography and angioplasty. *Am Heart J* 2010;159(4):518-31.
 18. Toursarkissian B, Allen BT, Petrinec D, et al. Spontaneous closure of selected iatrogenic pseudoaneurysms and arteriovenous fistulae. *J Vasc Surg* 1997;25:803-9.
 19. Fellmeth BD, Roberts AC, Bookstein JJ, et al. Postangiographic femoral artery injuries: nonsurgical repair with US-guided compression. *Radiology* 1991;178:671-5.
 20. Coley BD, Roberts AC, Fellmeth BD, et al. Postangiographic femoral artery pseudoaneurysms: further experience with US-guided compression repair. *Radiology* 1995;194:307-11.
 21. Eisenberg L, Paulson EK, Kliwer MA, et al. Sonographically guided compression repair of pseudoaneurysms: further experience from a single institution. *Am J Roentgenol* 1999; 173:1567-73.
 22. Lange P, Houe T, Helgstrand UJ. The efficacy of ultrasound-guided compression of iatrogenic femoral pseudoaneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:248-50.
 23. Cope C, Zeit R. Coagulation of aneurysms by direct percutaneous thrombin injection. *Am J Roentgenol* 1986;147:383-7.
 24. Franklin JA, Brigham D, Bogey WM, et al. Treatment of iatrogenic false aneurysms. *J Am Coll Surg* 2003;197:293.
 25. Thalhammer C, Kirchherr AS, Uhlich F, Waigand J, Gross M. Postcatheterization pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas; Repair with percutaneous implantation of endovascular covered stents. *Radiology* 2000;214:123-31.
 26. Uflacker R, Elliott BM. Percutaneous endoluminal stent-graft repair of an old traumatic femoral arteriovenous fistula. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:120-2.
 27. Ruebena A, Tettoni S, Muratore P, Rossato D, Savio D, Rabbia C. Arteriovenous fistulas induced by femoral arterial catheterization: percutaneous treatment. *Radiology* 1998;209:729-34.
 28. Hallett J W Jr, Wolk SW, Cherry KJ Jr, et al. The femoral neuralgia syndrome after catheter trauma. *J Vasc Surg* 1990;11:702-6.
 29. Giswold M, Landry G, Taylor L, Moneta G. Iatrogenic arterial injury is an increasingly important cause of arterial trauma. *Am J Surg* 2004;187:590e-593e.
 30. San Noberto Garcia EM, Gonzalez-Fajardo JA, Gutierrez V, Carrera S, Vaquero C. Femoral pseudoaneurysms post cardiac catheterization surgically treated: evolution and prognosis. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;8:353-8.

Abstract

Iatrogenic peripheral artery injury during interventional cardiological procedures

Andreja Dimić¹, Slobodan Cvetković^{1,2}, Miloš Sladojević¹, Lazar Davidović^{1,2}

¹Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Clinical center of Serbia, ²Medical Faculty, University of Belgrade

The aim of this review article is to highlight the clinical presentation, diagnostic and therapeutic modalities for the treatment of postcatheteric cardiac complications, with reference to the experience of the Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Clinical center of Serbia in their treatment. The number of postcatheteric complications that can present in the form of hematoma, pseudoaneurysms, arteriovenous fistula, ischemia or infection is constantly increasing. Diagnosis is usually made on the basis of clinical and physical examination and confirmed or complemented by additional duplex sonographic examination. Treatment can be surgical and non-surgical. Despite the fact that minor artery laceration is the most frequent postcatheteric cardiac complication, its treatment still requires prolonged hospitalization. In addition, accompanying comorbidity in these patients contributes to their high mortality rate. Therefore, one should always keep in mind the possibility of their occurrence in order to reduce their number and perform the appropriate treatment.

Keywords: iatrogenic injury, cardiac catheterisation, pseudoaneurysms

Hirurška revaskularizacija miokarda kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom

Saša Kačar, Mirjana Kačar

Klinika za Kardiohirurgiju VMA, Beograd, Srbija

Sažetak

Mada je hirurška revaskularizacija miokarda danas najčešća rađena hirurška procedura uopšte, sa mortalitetima od oko 1% kod elektivnih slučajeva, i dalje među kardiohirurzima postoji izrazita odbojnost prema hitnim operacijama kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Prednost ranih kardiohirurških revaskularizacija su ograničavanje ekspanzije infarkta, izbegavanje disfunkcije leve komore i srčane insuficijencije. Osnovna opasnost leži u ishemijsko-reperfuzionim ozledama miokarda nakon revaskularizacije što može dovesti do pojave hemoragijskog infarkta sa svim svojim komplikacijama, kao i u mogućim hemoragijskim komplikacijama koje su posledica prethodno date dvojne antitrombotične terapije. Na osnovu svog hirurškog iskustva kao i na osnovu podataka iz literature, može se zaključiti da hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu mogu biti ne samo bezbedne procedure, već i procedure koje nipošto ne treba izbegavati, jer korisnost ovakvih intervencija može biti od neprocenjivog značaja za pacijenta.

Ključne reči hirurška revaskularizacija, akutni koronarni sindrom

Kardiovaskularne bolesti su trenutno vodeći uzrok smrtnosti u industrijalizovanim zemljama (preko 50% mortaliteta u našoj zemlji). Od svih kardiovaskularnih bolesti, koronarna bolest je najčešća, a udružena je i sa najvećom stopom mortaliteta i morbiditeta. Ona se može manifestovati kao ishemija bez simptoma (tzv. silent ischaemia), stabilna angina pectoris, nestabilna angina (UA), miokardni infarkt (MI), srčana slabost (HF), i naprasna smrt. Kada se razmatraju sve hospitalizacije nastale zbog akutnih stanja u medicini, zastupljenost bolesnika sa bolom u grudima je značajna.

Akutni koronarni sindrom je entitet u čijoj je suštini naglo smanjenje ili prekid dotoka krvi određenim delovima srčanog mišića i koji obuhvata nekoliko trombotičnih sindroma: nestabilna angina (UA), miokardni infarkt bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) i miokardni infarkt sa elevacijom ST segmenta (STEMI). Zastoj protoka krvi kroz srčane arterije pokreće ishemijsku kaskadu. Dolazi do aktiviranja anaerobnih procesa dobijanja energija što vodi stvaranju kiselih produkata metabolizma što izaziva regionalnu acidozu. Zbog smanjenog snabdevanja kiseonikom i pojave acidoze kontraktilnost srčanog mišića se smanjuje, povećava se pritisak u njemu, što ga dodatno opterećuje. Takođe dolazi do aktivacije simpatikusa koji izaziva povećanje perifernog otpora (sistemske vaskularne rezistence), srčane frekvence i snage, čime potrebe srca za kiseonikom dodatno rastu. Usled smanjenja dotoka kiseonika i povećanih potreba srčanog mišića za kiseonikom, pojedine srčane ćelije i delovi srčanog mišića u početku reverzibilno (povratno) ispadaju iz

funkcije (tzv. uspavani miokard) (*hibernating myocardium*), a ako ishemija potraje duže javlja se i izumiranje srčanih ćelija što se manifestuje kao akutni infarkt miokarda

Pošto takvo stanje aterotrombotske bolesti može ugrožavati život, razvijeni su kriterijumi za stratifikaciju rizika koji dozvoljavaju kliničaru da napravi brzu odluku o medikamentoznom tretmanu, kao i o daljoj strategiji koronarne revaskularizacije kod svakog individualnog bolesnika. Vodeći simptom koji inicira dijagnostičku i terapijsku kaskadu je bol u grudima, ali se klasifikacija pacijenata vrši na osnovu elektrokardiograma (ECG). Na osnovu toga postoji podela na dve kategorije bolesnika:

- 1. Pacijenti sa akutnim bolom u grudima i perzistentnom (preko 20 minuta) elevacijom ST-segmenta.** Taj entitet se naziva Akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom (STE-ACS) i uglavnom ukazuje na akutnu totalnu okluziju koronarne arterije. Većina takvih pacijenata će razviti miokardni infarkt sa ST elevacijom (STEMI). Terapeutski cilj je da se postigne brza, kompletna i stabilna reperfuzija uglavnom primarnom angioplastikom ili fibrinolitičkom terapijom.
- 2. Pacijenti sa akutnim bolom u grudima ali bez perzistentne elevacije ST-segmenta.** Takvi pacijenti obično imaju perzistentnu ili prolaznu ST depresiju ili inverziju T talasa, ravne T talase, pseudonormalizovane T talase, ili uopšte nemaju ST promena na prijemu. Inicijalna strategija kod takvih pacijenata je usmerena ka smanjenju ishemije i simptoma, ka praćenju pacijenta serijskim ECG pregledima, po-

navljanim određivanjima markera miokardne nekroze. Pri prijemu, radna dijagnoza Akutnog Koronarnog Sindroma bez ST elevacije (NSTE-ACS) se merenjem troponina dalje kvalifikuje ili kao Miokardni Infarkt bez ST-elevacije (NSTEMI) ili kao Nestabilna Angina (UA). Kod izvesnog broja bolesnika, koronarna bolest se može isključiti.

U ovom momentu, podaci iz registra pokazuju da je NST-ACS mnogo češći nego STEMI. Godišnja incidenca je oko 3 bolesnika na 1000 stanovnika, ali ona značajno varira između različitih zemalja. Hospitalna smrtnost je veća kod pacijenata sa STEMI nego kod pacijenata sa NSTE-ACS (7% prema 3-5%), ali šestomesečni mortaliteti su veoma slični (12% i 13%). Dugoročno praćenje je pokazalo da je stopa smrtnosti čak i veća kod pacijenata sa NSTE-ACS (dvostruko veća razlika za 4 godine). Takva razlika u srednjeročnoj i dugoročnoj evoluciji bolesti može biti uzrokovana različitim profilom pacijenata, pošto su pacijenti sa NSTE-ACS generalno stariji, sa većim komorbiditetom (pogotovo dijabetesom i bubrežnom slabošću), što ima poseban značaj ukoliko takve pacijente treba hirurški revaskularizovati. Takođe, takve epidemiološke observacije ukazuju da strategije lečenja NSTE-ACS moraju biti usmerene ne samo na akutnu fazu bolesti već i na dugoročni tretman.

Pošto aktivacija trombocita i sledstvena agregacija igraju dominantnu ulogu u propagaciji arterijske tromboze, to predstavlja i ključni terapijski cilj u tretmanu pacijenata sa ACS. Trombociti su diskoidne ćelije bez jedra, koje cirkulišu u krvi od 7 do 10 dana. Njihovo nastajanje u kostnoj srži je pod kontrolom trombopoetina i mnogih drugih citokina, a nastaju fragmentisanjem citoplazme zrelih megakariocita. Njihova periferna zona se sastoji od fosfolipidne membrane prekrivene glikokaliksom koji sadrži glikoproteine, proteine i mukopolisaharide koji služe kao receptori za mikromolekule (ADP, serotonin, acetyl-holin, prostaglandin) i za makromolekule, trombin, fibrinogen, Fon-Villebrandov faktor, kolagen i dr. Na površini trombocita postoji oko 84 receptora. Glikokaliks sadrži tridesetak glikoproteina od kojih su za funkciju trombocita najvažniji glikoproteini (GP) Ib, IIb i IIIa. Kompleks GPIIb/IIIa je odgovoran za agregaciju trombocita. Fosfolipidna membrana trombocita sadrži i jednu nezasićenu masnu kiselinu - arahidonsku kiselinu, koja je snažan prekursor za agregaciju trombocita i vazokonstrikciju. Glavna funkcija trombocita je nastanak trombocitnog ugruška tokom hemostaze.

Na funkciju trombocita utiču mnogi lekovi. To su pre svega nesteroidni antiinflamatorni lekovi (aspirin, indometacin, ibuprofen, naproksen...), tienopiridini (tiklodipin, klopidogetrel), antagonisti GPIIa/IIIb (abciximab, eptifibatid, tirofiban), lekovi koji povećavaju nivo trombocitnog cAMP ili cGMP (prostaciklin, iloprost, dipiridamol, teofilin, nitroglicerol), antikoagulansi i fibrinolitici (heparin, streptokinaza, tPA, urokinaza), razni kardiovaskularni lekovi (nitroglicerol, propranolol, blokatori Ca-kanala, kinidin, ACE inhibitori...), volumni ekspanderi (dekstran, hidroksietilstarch), mnogi psihotropni lekovi, anestetici, citostatici i drugi.

Antitrombocitni lekovi su supstance koje ciljano deluju na trombocite smanjujući im funkciju. Oni se razli-

kuju po mehanizmu i mestu delovanja i dele se u tri glavne grupe: inhibitori ciklooksigenaze 1 (COX-1), antagonisti receptora ADP i antagonisti glikoproteinskog kompleksa GPIIb/IIIa. Svaka od ovih grupa lekova selektivno inhibira određeni put aktivacije trombocita.

Jedan od najznačajnijih i najšire primenjivanih lekova koji deluju na trombocitnu funkciju spada u grupu inhibitora ciklooksigenaze 1 i to je acetilsalicilna kiselina (aspirin), koji se u cilju sprečavanja tromboze krvnih sudova koristi još od 1948 godine.

Druga grupa antitrombocitnih lekova predstavlja antagoniste ADP receptora i to su tienopiridini. Oni su prolekovi koji se putem citohroma P450 u jetri metabolišu do aktivnih metabolita koji kompetitivno i ireverzibilno inaktiviraju trombocitni receptor P2Y12. Tienopiridini ireverzibilno blokiraju preko ADP-a uslovljenu aktivaciju trombocita. Tiklodipin je bio prvi od ovih lekova i mada je bio uspešan u smanjenju vaskularnih događaja, imao je nekoliko ozbiljnih neželjenih dejstava, zbog čega je kasnije zamenjen klopidogetrelom, a uveden je i noviji lek – prasugrel, koji bi ima mnogo jači učinak, brži početak i duže trajanje delovanja.

Treća grupa su antagonisti GPIIb/IIIa receptora, međutim oni izazivaju vrlo brzu i potpunu inhibiciju agregacije zbog čega se ne koriste u prevenciji, već isključivo u terapiji kod pacijenata sa akutnim miokardnim infarktom, a daju se intravenski. To su abciximab, tirofiban (agrestat) i eptifibatid (integrilin).

Pošto različiti antitrombocitni lekovi inhibiraju trombocite različitim mehanizmima i mestima delovanja, i njihova efikasnost je različita, tako da dok su neki manje efikasni, drugi mogu dovesti do velikih krvarenja, što predstavlja i najopasniju komplikaciju antitrombocitne terapije.

Zbog individualnih razlika u reakciji na antitrombocitne lekove, nakon velikog broja studija, pokazano je da je neophodna doza aspirina, ukoliko se koristi u prevenciji, 100 mg. U slučajevima da je acetilsalicilna kiselina kontraindикована, savetuje se primena klopidogetrela u dozi od 75 mg. Međutim, kod visoko rizičnih pacijenata te doze mogu biti znatno veće (300 mg aspirina), tako da u slučajevima akutnog koronarnog sindroma ili perkutanih koronarnih intervencija (PCI), potrebna je i kombinacija acetilsalicilne kiseline (300 mg) i klopidogetrela (600mg), što je dokazano CURE studijom koja je pokazala da dodavanje klopidogetrela aspirinu (dvojna antitrombocitna terapija (DAPT)) značajno smanjuje vaskularne događaje (i do 20%) a zapažena je izrazito velika korist kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i kod onih koji se podvrgavaju perkutanim koronarnim intervencijama (PCI) (i do 30%)^{23,24}. Trenutno, prema preporukama AHA/ACC, pomenuta DAPT je apsolutno indikovana kod svih visoko-rizičnih pacijenata kod kojih je potrebno raditi koronarografiju i/ili PCI, jer ona smanjuje ponavljane trombotsko-ishemijske događaje.^{1,2,3,4}

To znači da antitrombocitna terapija mora biti uvedena što je pre moguće, čim se dijagnoza ACS postavi, i to da bi smanjila rizik od akutnih ishemijskih komplikacija i ponovnih aterotrombotskih događaja. Trombociti mogu biti inhibirani različitim vrstama lekova, od kojih svaka grupa medikamentata ima različit mehanizam delovanja. U kliničkoj

praksi u našoj zemlji najčešća je kombinacija dva leka – acetilsalicilne kiseline i klopidozela koji se odmah, po prijemu, daju svim pacijentima sa akutnim koronarnim sindromom. Upravo ta terapija koja u velikoj meri smanjuje mortalitet tih pacijenata, predstavlja i jednu od glavnih opasnosti u slučaju potrebe za hirurškim tretmanom jer povećava opasnost od fatalnog intraoperativnog i postoperativnog krvarenja. To je i osnovni razlog odbojnosti hirurga prema hitnim revaskularizacijama pacijenata u ACS. Naime, ukoliko hemostaza nakon hirurške intervencije nije dobra, otvara se široko polje mogućih postoperativnih komplikacija. Postoje podaci iz literature da je potreba za transfuzijama povezana sa smanjenjem kako ranog, tako i kasnog preživljavanja nakon hirurgije⁵. Takođe, veće postoperativno krvarenje i, samim tim, veća potreba za transfuzijama su povezani sa brojnim postoperativnim komplikacijama (atrijalna fibrilacija, bubrežna slabost, prolongirana mehanička ventilacija, infekcije, neurološki problemi), i sa prolongiranim boravkom pacijenata na intenzivnoj nezi i u bolnici. Potreba za transfuzijom je najznačajniji prediktor postoperativnog morbiditeta.^{6,7,8,9,10,11}

U jednoj velikoj studiji iz 2008. godine koja je obuhvatala preko 4000 pacijenata koji su podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji miokarda, faktori koji su prepoznati kao nezavisni prediktori postoperativnog krvarenja su bili: hematokrit pre operacije, dužina trajanja vantelesnog krvotoka, iskustvo hirurga, ženski pol pacijenta, prisustvo angine i broj stenotičnih koronarnih krvnih sudova. U istoj studiji je zaključeno da preoperativno uzimanje klopidozela nije bilo povezano sa ekscesivnim krvarenjem, već samo sa povećanim potrebama za transfuzijama, a da je iskustvo hirurga imalo veći uticaj na preživljavanje pacijenata nego količina transfuzija.¹² U ACUTY studiji iz 2009 godine je pokazano da su pacijenti koji su primali klopidozel i bili revaskularizovani nakon pet dana od prestanka davanja klopidozela, imali manju incidencu ishemičkih događaja nego pacijenti kojima klopidozel nije davan.¹³ Preporuke ACC/AHA govore da nema razloga zaustaviti davanje aspirina pre hirurških revaskularizacija miokarda, ali da je pametno prestati sa uzimanjem klopidozela najmanje 5 dana, a prasugrela 7 dana pre elektivne hirurgije. Kod pacijenata kojima je neophodna hitna miokardna revaskularizacija, preporuka je da se obustavi klopidozel najmanje 24 sata ukoliko je to moguće, jer je incidenca krvarenja i sledstvenih komplikacija koje su u vezi sa krvarenjem (reoperacije, tamponada...) povećana ukoliko je klopidozel dat manje od 24 sata pre operacije, uz podvlačenje činjenice da zaustavljanje davanja tog medikamenta može biti fatalno.¹⁴ Hirurška i Anesteziološka udruženja su u saglasnosti sa ovim preporukama i saopštavaju da je neophodno prestati sa davanjem klopidozela od 5 do 7 dana pre elektivne hirurške revaskularizacije miokarda, bazirajući preporuke na činjenicama da je prestanak davanja klopidozela pre kardiohirurgije praćen incidencom ishemijskih događaja od 1%, te da je uzimanje klopidozela odgovorno za veću količinu krvarenja i s tim vezanih komplikacija. (međutim – sve te preporuke se odnose na elektivne – stabilne pacijente). Udruženje torakalnih hirurga i Udruženje kardiovaskularnih anesteziologa je 2011- godine dalo praktične preporuke u vezi

krvnih produkata i klopidozela i to su sledeće: klopidozel povećava rizik od krvarenja i reintervencija, tako da vreme između prestanka davanja klopidozela i hirurške revaskularizacije može biti samo tri dana (nakon uvida u farmakokinetiku klopidozela), tada testovi trombocitne funkcije mogu biti od pomoći ukoliko planiramo da pacijente operišemo za manje od tri dana nakon prestanka davanja klopidozela.¹⁵

Hirurška udruženja su se fokusirala na hirurške tehnike i mere hemostaze tokom samog hirurškog procesa i predložila su upotrebu fibrinolitika – tranaksemin kiseline (bez obzira na mnoge kontraverze). Zaključeno je da aprotinin može biti dat samo pacijentima sa najvećim rizikom od krvarenja s obzirom na dokumentovano povećanje mortaliteta, bubrežne slabosti i okluzije venskog grafta, kao i da tromboelastogram može biti od pomoći pri odlučivanju kada operisati, s obzirom na korisnost u pogledu redukcije upotrebe krvnih produkata tokom i nakon hirurške revaskularizacije.

U pogledu tretmana najkompleksnijih pacijenata, Evropsko udruženje kardiotorakalnih hirurga (EACTS) preporučuje da odluka treba da bude donesena konzilijarno od strane najiskusnijeg tima koji bi sačinjavali kardiolog, anesteziolog, hematolog i hirurg.¹⁶

Iako u terapiji ACS, pored dvojne antiagregacione terapije, ulogu imaju i drugi lekovi, osnovni cilj lečenja se kod većine pacijenata sa ACS može postići samo što hitnijom koronarografijom i sledstvenom revaskularizacijom. Iako se revaskularizacija miokarda u najvećem broju slučajeva postiže perkutanim intervencijama (ukoliko se pacijent nalazi u centru gde je takva intervencija moguća) ili antifibrinolitikom terapijom (u ostalim centrima ukoliko se radi o STEMI), kod izvesnog broja bolesnika je neophodna hirurška revaskularizacija miokarda. To procentualno nije veliki broj bolesnika (od 7 do 12% bolesnika sa NSTEMI i oko 4% bolesnika sa STEMI), ali su to, u principu, najteži bolesnici, sa veoma izraženom koronarnom bolešću i/ili oboljenjima glavnog stabla leve koronarne arterije, kao i oni sa mehaničkim komplikacijama akutnog infarkta miokarda kod kojih postoji izrazito veliki rizik ukoliko se u što skorijem vremenu hirurški ne interveniše.¹⁷

Mada je hirurška revaskularizacija miokarda danas najčešća rađena hirurška procedura uopšte, sa mortalitetima od oko 1% kod elektivnih slučajeva, i dalje postoji veliki strah pri hitnim operacijama kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. U prošlosti su takve operacije bile gotovo kontraindikovane i retko su rađene zbog loših rezultata i velikih problema sa kojima se hirurgija suočavala, i hirurgija je bila rezervisana gotovo isključivo za slučajeve sa mehaničkim komplikacijama akutnog miokardnog infarkta. Razvojem tehnologije, ekstrakorporalne cirkulacije, različitih oblika asistiranog cirkulacije, medikamentozne potpore, boljim razumevanjem patofiziologije miokardnog infarkta i napretkom anestezioloških i hirurških tehnika, hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu su bile praćene sve manjim i manjim mortalitetom, tako da je danas ovakav vid lečenja ne samo moguć, već i poželjan.

Američko udruženje kardiologa kontinuirano prati, između ostalog, i rezultate hirurškog lečenja pacijenata

sa akutnim koronarnim sindromom, tako da postoje vrlo jasne preporuke za hiruršku revaskularizaciju miokarda u ovakvim situacijama. (ACC/AHA guidelines) Pre svega, kod pacijenata sa NSTEMI / UA hiruršku revaskularizaciju miokarda je neophodno uraditi kod svih pacijenata koji imaju suženje glavnog stabla leve koronarne arterije preko 50%, zatim kod značajne stenozе proksimalnog dela LAD i LCX (left main equivalent) od preko 70%, a preporučuje se i u slučajevima ishemije miokarda koja se nastavlja uprkos primenjenoj maksimalnoj nehirurškoj terapiji. Hirurška revaskularizacija je verovatno indikovana i kod pacijenata sa UA/NSTEMI koji imaju proksimalno suženje LAD uz dvo ili trosudovnu koronarnu bolest. Kod pacijenata sa UA/NSTEMI sa jedno ili dvosudovnom bolesti bez značajnih stenozа na LAD, a kojima se PTCA ne može uraditi iz bilo kog razloga, hiruršku revaskularizaciju treba razmotriti (hirurška revaskularizacija u ovakvim slučajevima je apsolutno indikovana ukoliko je velika masa miokarda u opasnosti). Što se tiče pacijenata sa STEMI, što hitnija hirurška revaskularizacija srčanog mišića je apsolutno indikovana u sledećim slučajevima: ukoliko PTCA ne uspe, a postoji i dalje perzistentan bol ili hemodinamska nestabilnost, ukoliko postoje mehaničke komplikacije akutnog miokardnog infarkta, u slučajevima da je od početka razvoja STEMI prošlo manje od 6-12 sati, kod pacijenata sa rekurentnom ishemijom refraktarnom na sve preduzete nehirurške mere, kod pacijenata sa kardiogenim šokom (ukoliko ne postoje drugi faktori koji bi uslovili inoperabilnost ovakvih pacijenata), kao i kod pacijenata sa po život opasnim ventrikularnim aritmijama koji imaju suženje glavnog stabla preko 50% ili trosudovnu bolest. Tu spadaju i pacijenti sa STEMI koji imaju oboljenje glavnog stabla leve koronarne arterije od preko 50% i oni sa tzv. left main ekvivalentom, kao i oni sa ishemijom koja traje uprkos maksimalnoj nehirurškoj terapiji. Naravno, sve ove preporuke se odnose na pacijente sa adekvatnom koronarnom anatomijom, odnosno na pacijente sa tzv. graftabilnim koronarnim arterijama.

Prednost ranih kardiohirurških revaskularizacija su ograničavanje ekspanzije infarkta, izbegavanje disfunkcije leve komore i srčane insuficijencije i dr. Osnovna opasnost leži u ishemijsko-reperfuzionim ozledama miokarda nakon revaskularizacije što može dovesti do pojave hemoragijskog infarkta sa svim svojim komplikacijama.

Što se tiče optimalnog vremena kardiohirurške revaskularizacije srčanog mišića, to pitanje još uvek nije u potpunosti rešeno. Šta kaže literatura? Grupa autora iz Baltimora preporučuje da se hirurgija odloži za tri i više dana, kad god je to moguće. Drugi navode da ne treba čekati 30 i više dana kod većine pacijenata sa miokardnim infarktom, jer je mortalitet povišen samo u slučajevima kada je od infarkta do operacije prošlo između 6 sati i nedelju dana (što je pogotovo značajno za starije pacijente), te da ovaj kritični period treba izbegavati kada god je to moguće. U svakom slučaju, svi se slažu da još uvek postoje praznine u znanju kada se govori o optimalnom „timing-u“ i najboljoj strategiji hirurške revaskularizacije pacijenata sa akutnim miokardnim infarktom. Jedna značajna multicentrična studija koja je obuhvatila preko 12000 pacijenata je konstatovala da je mortalitet kod ovakvih pacijenata

koji su mlađi od 65 godina najveći između 6 sati i 7 dana, te da mortalitet u drugim periodima statistički nije značajno različit, dok kod pacijenata koji su stariji od 65 godina, mortalitet je najveći kod ranih hirurških revaskularizacija (od 0h do 7 dana), te da značajno paca nakon 30 dana od AMI. Većina svetskih studija je objavila da je mortalitet nakon hirurških revaskularizacija miokarda kod pacijenata sa ACS između 5% i 14% (uz podatak da je taj mortalitet značajno veći kod pacijenata sa MI nego sa UA). Definisani su i faktori rizika i to su starost preko 65 godina, bubrežna slabost, prethodno cerebro-vaskularni inzult, ejekciona frakcija leve komore ispod 40% i naravno, prisustvo kardiogenog šoka. Takođe je konstatovana značajnost kompetencije institucije u kojoj se hirurgija obavlja, kao i kompetentnost kardiohirurga (i celog hirurškog tima).

U Srbiji su se hirurške revaskularizacije u AIM (pa i u ACS) sporadično obavljale. Od 2008 godine, na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici započeli smo sa sistematskim i multidisciplinarnim pristupom lečenju bolesnika sa ACS. Nakon urađene koronarografije kod pacijenata sa ACS, ukoliko PTCA nije bila moguća iz bilo kog razloga, timski je donošena odluka o daljem lečenju (kako o načinu lečenja, tako i o tajmingu eventualnih hirurških intervencija). Konzilijarno odluke su donošene odmah nakon koronarografije, od strane tima koji se sastojao od interventnog kardiologa, kardioanesteziologa i kardohirurga. Nakon prilično dobrih početnih rezultata, broj ovakvih hirurških revaskularizacija miokarda se povećavao svake godine.

Kao rezultat takvog rada, na internacionalnom kongresu kardiotorakalnih hirurga u Splitu, sam prikazao lična iskustva i rezultate jednog hirurškog tima, sa ciljem da se olakša donošenje odluke o najboljem tajmingu hirurške miokardne revaskularizacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, te da se utvrdi kakvi su efekti dvojne antitrombocitne terapije na postoperativni ishod (mortalitet i morbiditet). Radilo se o prospektivnoj studiji gde su od strane jednog hirurškog tima (jedan hirurg i anesteziolog) operisana 123 pacijenta kojima je urađena hirurška revaskularizacija miokarda u okviru iste hospitalizacije kada i koronarografija i gde su pacijenti podeljeni u dve grupe od kojih je prva (studijaska grupa) operisana unutar pet dana od poslednje doze klopidogetrela, a druga (kontrolna grupa) kasnije. Iz studije su isključeni svi operisani bez korišćenja kardiopulmonalnog bajpasa, reoperacije, kombinovane procedure, kao i svi oni koji su operisani zbog neke od mehaničkih komplikacija akutnog miokardnog infarkta. Grupe su bile prilično ujednačene po pitanju komorbiditeta, starosti, pola, ejekcione frakcije, broja graftova, trajanja vantelesne cirkulacije i aortne klemе, dok je u prvoj grupi bilo više pacijenata sa STEMI i LMCAD. Rezultati su bili prilično iznenađujući – nije bilo smrtnih ishoda (hospitalni i/ili tridesetodnevni mortalitet), postoperativna drenaža je bila veća u kontrolnoj grupi (statistički značajna razlika – $p > 0,05$), dok je broj transfuzija eritrocita, plazme, krioprecipitata i trombocita bio veći u studijskoj grupi. Broj postoperativnih komplikacija je bio relativno mali i bez statistički značajnih razlika. Ukupno trajanje hospitalizacije je bilo veće u kontrolnoj grupi.

Na osnovu podataka iz literature, kao i na osnovu ličnog iskustva, mogu zaključiti sledeće: da je hirurška

revaskularizacija miokarda kod bolesnika u akutnom koronarnom sindromu bezbedna i efikasna procedura ukoliko se radi u kompetentnoj ustanovi i od strane kompetentnog kardiološkog tima, da ne treba čekati pet i više dana da bi se kod visoko-rizičnog i hemodinamski nestabilnog pacijenta radila hirurška revaskularizacija srčanog mišića, da odluka o vremenu i načinu hirurške revaskularizacije treba da se donese individualno za svakog pacijenta posebno i da tu odluku treba da donese ne jedan čovek, već isključivo iskusan tim koji se sastoji od interventnog kardiologa, anesteziologa i hirurga uzimajući u obzir kliničku sliku, godine starosti, komorbiditet, grafitabilnost koronarnih krvnih sudova nakon angiografije (koja je možda i od presudnog značaja) i dr. S obzirom da su kliničke karakteristike pacijenata koji imaju visok rizik od ponavljanog ishemičkog događaja perzistentan tipičan bol, ST promene, povećanje miokardne nekroze i visok rizik od daljnje nekroze, hemodinamska nestabilnost, perzistentne ishemijske promene srčanog ritma kao i oboljenje glavnog stabla leve koronarne arterije, smatram da takve pacijente bez odlaganja treba podvrgnuti što ranijoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda ukoliko angiografski nalaz ukaže da su koronarni krvni sudovi grafitabilni. Preoperativno je poželjno korigovati komorbiditet ukoliko je to moguće i ukoliko ima vremena i uraditi testove funkcije trombocita, upotrebiti anti-fibrinolitičke (tranaksemična kiselina), transfuzije trombocita, krioprecipitata plazme, ukoliko je neophodno, prilagoditi hiruršku tehniku svakom pacijentu ponaosob s tim što je potrebno uraditi operaciju što je brže moguće (smanjiti vreme trajanja aortne klemme ali ne na račun kvaliteta anastomoze), koristiti za anastomoze polipropilen 8.0, posvetiti izrazitu pažnju hemostazi i dr.

Literatura

1. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to ASA in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
2. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: The PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
3. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
5. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1650-7.
6. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1747-56.
7. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:391-400.
8. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202:131-8.
9. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1381-7.
10. Koch CG, Khandwala F, Li L, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Persistent effect of red cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:13-20.
11. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006;34:1608-16.
12. Kim JH, Newby LK, Clare RM, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886-92.
13. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following preoperative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: The ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965-72.
14. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e652- e735.
15. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J, Baker RA, Dickinson TA, Fitzgerald DJ, Likosky DS, Shann KG. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944-82.
16. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
17. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: Do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-82.

Abstract

Myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome

Saša Kačar, Mirjana Kačar

Clinic for Cardiac Surgery, MMA, Belgrade, Serbia

Although surgical myocardial revascularization is one of the most frequently performed surgical procedures in general, with a mortality rate of about 1 % in elective cases, there is a distinct dislike for urgent surgery in patients with acute coronary syndrome among cardiac surgeons. The advantage of early myocardial revascularization include limitation of infarct expansion, avoidance of left ventricular dysfunction, and heart failure. The main danger include ischemia - reperfusion injuries after myocardial revascularization which may lead to hemorrhagic infarction, with all its complications, as well as the potential hemorrhagic complications resulting from the previous dual antiplatelet therapy. According to personal surgical experience and data from the literature, it can be concluded that surgical myocardial revascularization in acute coronary syndrome may be not only a safe procedure, but the procedure that should never be avoided, because the utility of these interventions can be invaluable for patient.

Keywords: surgical revascularization, acute coronary syndrome

GRK-2 inhibitor lek kandidat u terapiji srčane insuficijencije

Marko Vasić, Nina Japundžić Žigon

Institut za kliničku farmakologiju, farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Pored značajnog napretka farmakoterapije, srčana insuficijencija i dalje ostaje jedan od vodećih uzroka smrti u svetu. Postojeća terapija produžava život, ali ne dovodi do regresije patoloških promena u miokardu, već samo usporava njihovu progresiju. Ključnu ulogu u nastanku srčane insuficijencije ima disfunkcija beta adrenergičkih receptora (β AR), kao i povećanje aktivnosti kinaze vezane za G-protein tip 2 (GRK-2). Novi kandidat za lek u srčanoj insuficijenciji je inhibitor G protein kinaze tip 2 (β ARKct) koji sprečava nishodnu regulaciju, odnosno desenzitizaciju β AR u srčanoj insuficijenciji. Eksperimentalni nalazi pružaju dokaze da β ARKct zaustavlja začarani krug propadanja mišića i obnavlja snagu srčane kontrakcije, kao i da vrši reverziju patoloških promena u insuficijentnom miokardu. U radu su prikazana najnovija saznanja o ulozi β AR i njihove desenzitizacije u srčanoj insuficijenciji, mehanizam dejstva β ARKct i ohrabrujući nalazi eksperimentalnih i translacionih kliničkih studija.

Ključne reči

Uvod

Pored značajnog napretka farmakoterapije poslednjih decenija dvadesetog i dvadeset prvog veka, srčana insuficijencija i dalje ostaje jedan od vodećih uzroka smrti u svetu¹. Uvođenjem efikasnih diuretika, lekova koji modifikuju rad renin-angiotenzin aldosteronskog sistema (ACEI, sartani) i vazodilatatornih beta-blokatora, značajno se produžio vek bolesnika i poboljšao kvalitet života. Međutim, postojeća terapija ne dovodi do regresije nastalih patoloških promena u miokardu, već samo usporava njihovu progresiju.

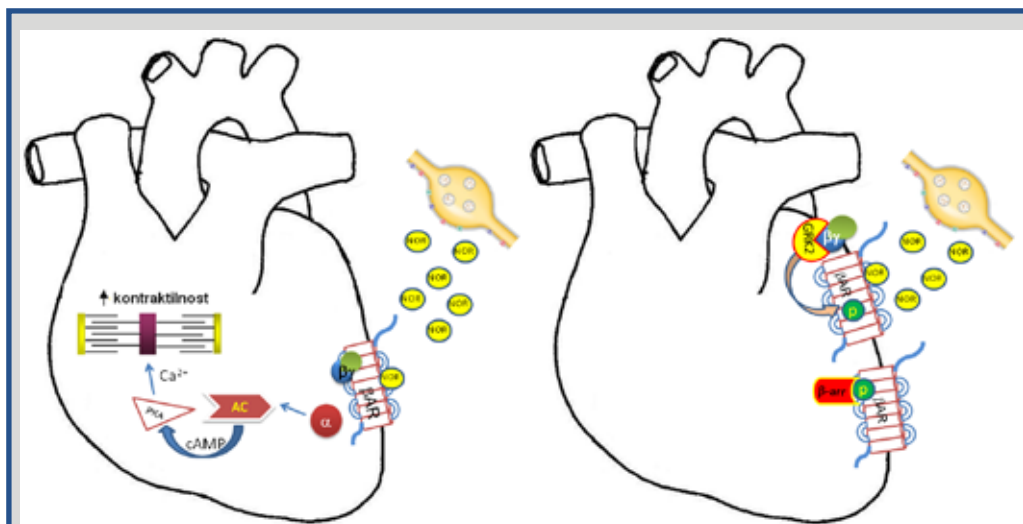
Ključnu ulogu u nastanku hronične srčane insuficijencije ima disfunkcija beta adrenergičkih receptora (β AR). Poznato je da remodelovanje regulacionih mehanizama u srčanoj insuficijenciji izlaže srce povećanoj koncentraciji kateholamina koji na srce deluju preko β AR. U početku bolesti srce se brani smanjivanjem broja β AR u membrani kardiomiocita nishodnom regulacijom receptora. Međutim, ovo smanjenje broja β AR kasnije doprinosi zatvarnju začaranog kruga i rapidnom smanjenju kontraktilne snage srca.

Nov kandidat za lek u srčanoj insuficijenciji je inhibitor G protein kinaze tip 2 (β ARKct) koji sprečava nishodnu regulaciju β AR, zaustavlja začarani krug propadanja mišića i povećava snagu srčane kontrakcije. Na osnovu brojnih eksperimentalnih nalaza može se zaključiti da β ARKct ne samo da poboljšava funkciju miokarda već vrši i reverziju patoloških promena. U daljem tekstu prikazan je mehanizma dejstva β ARKct i glavni nalazi eksperimentalnih i translacionih studija.

Signalni put β adrenergičkih receptora u zdravom srcu i intracelularni mehanizmi kontrole

β AR je klasični transmembranski receptor sa 7 transmembranskih domena, ekstracelularnim amino terminalnim krajem i intracelularnim karboksilnim repom. Nakon vezivanja prirodnog liganda za β AR, adrenalina, noradrenalina, dopamina ili, pak, beta adrenergičkih agonista, dobutamina, dolazi do aktivacije G proteina. G protein je intracelularni heterotrimer koji se sastoji od tri subjedinice α , β , γ . α subjedinica se odmah disosuje od druge dve subjedinice i aktivira adenilat ciklazu proizvodeći sintezu cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP) i aktivaciju protein kinaze A (PKA). PKA fosforiliše strukturni membranski protein fosfolamban i na taj način sprečava inhibiciju kalcijum ATP-aze i omogućava izbacivanje kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikuluma tokom srčane kontrakcije. Porast intracelularnog kalcijuma dovodi do snažne kontrakcije srca jer angažuje veći broj aktinskih i miozinskih vlakana.

U fiziološkim uslovima, uporedo sa aktivacijom β AR, pokreće se kontrolni intracelularni mehanizam desenzitizacije koji ograničava njihovu funkciju (slika 1). Desenzitizaciju β AR pokreće vezivanje GRK-2 za $\beta\gamma$ subjedinicu G proteina ($G\beta\gamma$). GRK-2 pripada porodici citosolnih serin/treonin kinaza koje postoje u 7 izoenzimskih formi u organizmu. U ćelijama miokarda najviše je ekspimirana kinaza 2. Vezivanjem GRK-2 za $G\beta\gamma$ subjedinicu dolazi do njegove translokacije u membranu kardiomiocita odakle GRK-2 može da fosforiliše β AR.



Slika 1. Signalni put beta adrenergičkog receptora (β-AR) i mehanizam desenzitizacije

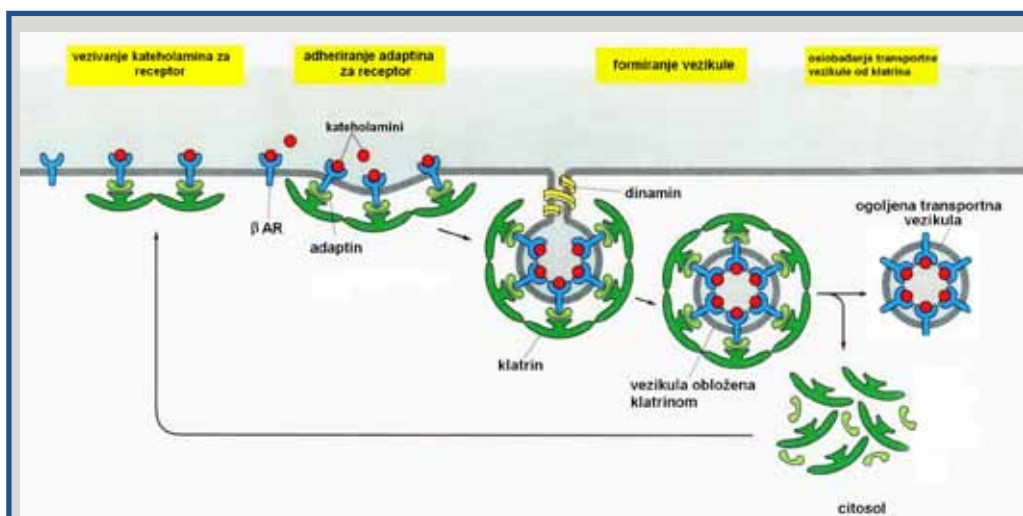
Levo: Nakon vezivanja kateholamina (NOR) za βAR aktivira se G protein. G $\beta\gamma$ subjedinica stimuliše enzim adenilat-ciklazu (AC) koji sintetizira ciklični adenozin monofosfat (cAMP). cAMP aktivira protein-kinazu A (PKA) koja dalje povećava koncentraciju kalcijuma (Ca²⁺) u citoplazmi otpuštanjem i pojačava kontraktilnost miokarda.

Desno: Citoplazmatska kinaza GRK-2 istovremeno se veže za Gβγ subjedinicu G-proteina koja je translocira u membranu odakle fosforiliše βAR. Fosforilisani βAR je supstrat za β-arrestin (β-arr) čime su stvoreni uslovi za započinjanje procesa internalizacije i desenzitizacije.

Fosforilacija menja konformaciju βAR i omogućava vezivanje β arrestina, citoplazmatskog proteina. β arrestin uz pomoć drugih proteina citoplazme, klatrina i adaptina, invaginira membranu oko βAR formirajući intracelularnu vezikulu. Odvajanje vezikule od membrane ostvaruje se preko GTP vezujućeg proteina dinamina (slika 2). Sudbina internalizovanog receptora može biti dvojaka. Receptor može biti brzo ponovo vraćen u membranu, tj. Recikliran, ili može podleći razgradnji fuzijom sa lizozomalnom vezikulom. Ukoliko receptori formiraju međusobno heterodimere, njihova sudbina nakon internalizacije se može menjati.

Beta adrenergički receptori u insuficijentnom srcu

U miokardu postoje 3 tipa βAR: βAR₁, βAR₂ i βAR₃ koji su u fiziološkim uslovima eksprimirani u odnosu 80 : 18 : 2. Očuvana funkcija βAR₁ je najvažnija za medijaciju pozitivno inotropnog dejstva kateholamina. U srčanoj insuficijenciji odnos βAR₁ : βAR₂ je promenjen na 50 : 50 što doprinosi i pokretanju pro-apototskih mehanizama od strane βAR₁ (βAR₂ receptori su povezani sa G inhibitory proteinom i smatra se da deluju protektivno na kardiomiocite,²⁻⁴). Pored toga, zbog hiperadrenergičkog



Slika 2. Internalizacija beta adrenergičkog receptora

Nakon vezivanja kateholamina za βAR (NOR) aktivira se molekul adaptin koji se veže za intracelularni domen βAR. Potom se klatrinski molekuli vežu za adaptin i membranu, invaginirajući membranu kardiomiocita i zatvarajući endozomalnu vezikulu oko βAR.

statusa u srčanoj insuficijenciji i povećane stimulacije βAR_1 od strane noradrenalina i adrenalina⁵⁻⁸, dolazi do kompenzatornog povećanja ekspresije GRK-2 već u ranim fazama oboljenja⁹⁻¹³. GRK-2 pokreće intenzivan proces desenzitizacije βAR_1 ^{9,14,15,10,16} i predstavlja rani odbrambeni mehanizma srca, te je predložen kao novi biomarker srčane insuficijencije¹⁷⁻¹⁹. Međutim, u hroničnim uslovima usled internalizacije i smanjenja broja βAR_1 na površini kardiomiocita slabi kontraktilna funkcija srca i dolazi do razvoja začaranog kruga i ubrzanog propadanja srčanog mišića⁶.

Mehanizam dejstva $\beta ARKct$ i potvrda efikasnosti u eksperimentalnim modelima srčane insuficijencije

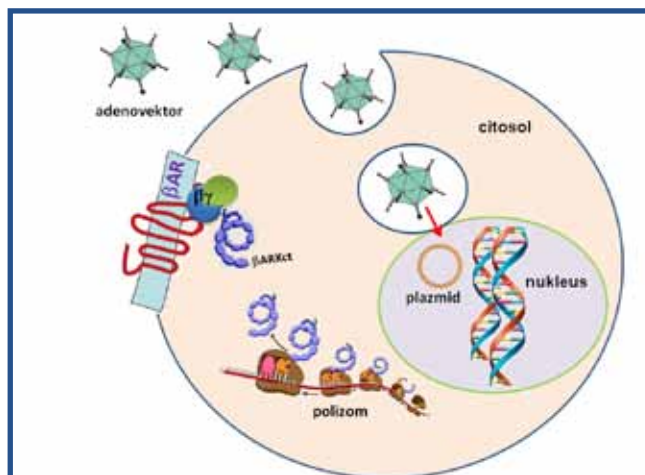
GRK-2 inhibitor ($\beta ARKct$) je deo peptida GRK-2, tačnije karboksilni deo peptidnog lanca. Njegov mehanizam dejstva zasniva se na kompetitivnom vezivanju za β subjedinicu G proteina i istiskivanju GRK-2 iz membrane kardiomiocita.

U dva genetska eksperimentalna modela srčane insuficijencije knock out (KO) tehnologijom kod miševa pokazan je značaj GRK-2 u nastanku srčane insuficijencije. Jedan genetski model srčane insuficijencije dobijen je delecijom gena za mišićni LIM domen protein – MLP²⁰. Drugi genetski model srčane insuficijencije je dobijen izazivanjem hiperekspresije kalcijum vezujućeg proteina kalsekvestrina CSQ²¹. U oba genetska modela srčane insuficijencije koadministracija $\beta ARKct$ ne samo da je sprečila razvoj srčane insuficijencije već je dovela i do regresije promena, kao i do značajnog produžetka životnog veka ovih transgenih miševa. Takođe je pokazano da koadministracija beta-blokatora i $\beta ARKct$ ima sinergističko, povoljno dejstvo u ovom eksperimentalnom modelu srčane insuficijencije²¹.

Eksperimenti na GRK-2 KO miševima pokazali su da je GRK-2 neophodan za organogenezu srca. Delecija GRK-2 gena dovela je do smrti embriona miševa²². Međutim, kod heterozigotnih GRK-2 KO miševa koji imaju ekspresiju 50 % GRK-2 gena, kao i kod miševa transfeciranih sa $\beta ARKct$ došlo je do pojačanja kontraktilne snage srca i povećanja kontraktilne rezerve βAR ²³. Kod miševa kod kojih je izveden knock-down GRK-2 gena, a koji su potom podvrgnuti ligaturi prednje koronarne arterije (eksperimentalni model miokardne nekroze) došlo je do prevencije smrtnog ishoda, reverzije patoloških promena u levoj komori i povećanja kontraktilne funkcije miokarda²⁴. U istoj studiji pokazano je da je delecija GRK-2 gena efikasnija od farmakološke blokade βAR .

Translacija eksperimentalnih podataka na čoveka

Translacija podrazumeva prvu primenu eksperimentalnih nalaza kod čoveka. Translacione studije pripadaju nultoj fazi kliničkih ispitivanja. Postoje dva pristupa u translaciji $\beta ARKct$. Prvi pristup je pokušaj primene $\beta ARKct$ putem genske terapije, transferom gena $\beta ARKct$ uz pomoć adenovektora ili adenoasociranih vektora (slika 3) i drugi, klasični put, razvojem lekova selektivnih GRK-2 inhibitora.



Slika 3. Transfekcija miokardiocita sa adenovirusnim vektorom

Adenovirusni vektor procesom endocitoze inficira kardiomiocit, oslobađa plazmid u jedro i započinje transkripciju i translaciju $\beta ARKct$.

Vektori su modifikovani adenovirusi ili adenoasocirani virusi kojima je oduzeta sposobnost replikacije i čiji je genom modifikovan tako što je umesto gena za virusni proteinski omotač ubačen je gen za $\beta ARKct$. Transfekcija sa $\beta ARKct$ u kardiomiocite adenovektorima pokazala se efikasnom u *in vitro* uslovima i u *in vivo* animalnim modelima srčane insuficijencije. $\beta ARKct$ dodat kulturi zečijih i humanih kardiomiocita potencira signalizaciju βAR ²⁵⁻²⁷. *In vivo*, $\beta ARKct$ je primenjen intrakardijalnom inokulacijom adenovirusa kod zečeva kod kojih je miokardna funkcija oštećena ligaturom prednje descendente grane leve koronarne arterije^{28,29}. $\beta ARKct$ je smanjio proces patološkog remodelovanja leve komore, očuvao kontraktilnost leve komore i funkciju adrenergičkih beta-receptora. Transfekcija srca adenovirusima može se raditi direktnom intrakardijalnom injekcijom, intraveniski ili kroz koronarne arterije životinja. Dva protokola genske terapije na ljudima u 2008. godini³⁰ i 2009. godini³¹ pokazuju da ljudi dobro podnose transfekcije sa adenovektorima i adenoasociranim vektorima u toku koronarografije.

Grupa istraživača iz SAD, iz Mičigena, Njujorka i Pensilvanije³², identifikovala je paroksetin (Paxyl®, registrovan antidepresiv iz grupe selektivnih serotononskih inhibitora – SSRI) kao potentni direktni inhibitor GRK-2. U *in vitro* i *in vivo* eksperimentalnim modelima pokazali su da paroksetin pojačava snagu srčane kontrakcije, što je prihvaćeno od strane Food and Drug Administracije. Paroksetin je registrovan u SAD od 1992. godine. U okviru postmarketinških studija nije zabeležena kardiotoksičnost paroksetina, ali je bilo prijava rođenja dece sa razvojnim kardiovaskularnim defektima od majki koje su tretirane paroksetinom za vreme trudnoće. Ovaj teratogeni efekat mogao bi imati veze sa inhibicijom GRK-2 i nalazima kod KO GRK-2 miševa. Važno je napomenuti da su plazma koncentracije paroksetina za postizanje antidepresivnog efekta niže za 1–2 log skale od koncentracija koje postižu maksimalnu inhibiciju GRK-2 u srcu. Interesantno je napomenuti da fluoksetin, srodan lek iz

grupe SSRI, ne poseduje sposobnost inhibicije GRK-2. Svakako bi bilo važno uporediti ishod srčane insuficijencije kod depresivnih bolesnika na hroničnoj terapiji sa paroksetinom i bolesnika na hroničnoj terapiji sa fluoksetinom. To bi možda otvorilo mogućnost uvođenja nove indikacije za paroksetin u okviru IV faze kliničkih ispitivanja.

Literatura

- McMurray J et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail* 2012 (8):803-69.
- Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. Opposing effects of β 1- and β 2- adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation* 1999;100:2210-2.
- Chesley A, Lundberg MS, Asai T, Xiao RP, Ohtani S, Lakatta EG, et al. The β 2-adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through Gi-dependent coupling to phosphatidylinositol 3-kinase. *Circ Res* 2000;87:1172-9.
- Zhu WZ, Zheng M, Koch WJ, Lefkowitz RJ, Kobilka BK, Xiao RP. Dual modulation of cell survival and cell death by β 2-adrenergic signalling in adult mouse cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1607-12.
- Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature* 2002;415:206-12.
- Lympopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenal adrenoceptors in heart failure: finetuning cardiac stimulation. *Trends Mol Med* 2007;13:503-11.
- Packer M. The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how have we gone astray? *J Am Coll Cardiol* 1993;22:119A-26A.
- Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-69.
- Petrofski JP, Koch WJ. The β -adrenergic receptor kinase (β ARK1) in heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:1167-74.
- Harris CA, Chuang TT, Scorer CA. Expression of GRK2 is increased in the left ventricles of cardiomyopathic hamsters. *Basic Res Cardiol* 2001;96:364-8.
- Yi XP, Gerdes AM, Li F. Myocyte redistribution of GRK2 and GRK5 in hypertensive, heart-failure-prone rats. *Hypertension* 2002;39:1058-63.
- Ungerer M, Böhm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of β -adrenergic receptor kinase and β 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 1993;87:454-63.
- Dzimiri N, Muiya P, Andres E, Al-Halees Z. Differential functional expression of human myocardial G protein receptor kinases in left ventricular cardiac diseases. *Eur J Pharmacol* 2004;489:167-77.
- Brodde OE. Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol Ther* 1993;60:405-30.
- Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. β 1- and β 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β 1 receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986;59:297-309.
- Harris CA, Chuang TT, Scorer CA. Expression of GRK2 is increased in the left ventricles of cardiomyopathic hamsters. *Basic Res Cardiol* 2001;96:364-8.
- Iaccarino G, Barbato E, Cipolletta E, De Amicis V, Margulies KB, Leosco D, et al. Elevated myocardial and lymphocyte GRK2 expression and activity in human heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1752-8.
- Hata JA, Williams ML, Schroder JN, Lima B, Keys JR, Blaxall BC, et al. Lymphocyte levels of GRK2 (β ARK1) mirror changes in the LVAD-supported failing human heart: lower GRK2 associated with improved β -adrenergic signaling after mechanical unloading. *J Card Fail* 2006;12:360-8.
- Bonita RE, Raake PW, Otis NJ, Chuprun JK, Spivack T, Dasgupta A, et al. Dynamic changes in lymphocyte GRK2 levels in cardiac transplant patients: a biomarker for left ventricular function. *Clin Transl Sci* 2010;3:14-8.
- Rockman HA, Chien KR, Choi DJ, Iaccarino G, Hunter JJ, Ross Jr J, et al. Expression of a β -adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7000-5.
- Harding VB, Jones LR, Lefkowitz RJ, Koch WJ, Rockman HA. Cardiac β ARK1b inhibition prolongs survival and augments β blocker therapy in a mouse model of severe heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5809-14.
- Jaber M, Koch WJ, Rockman H, Smith B, Bond RA, Sulik KK, et al. Essential role of β -C 1 in cardiac development and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12974-9.
- Rockman HA, Choi DJ, Akhter SA, Jaber M, Giros B, Lefkowitz RJ, et al. Control of myocardial contractile function by the level of β -adrenergic receptor kinase 1 in gene-targeted mice. *J Biol Chem* 1998;273:18180-4.
- Raake PW, Vinge LE, Gao E, Boucher M, Rengo G, Chen X, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 ablation in cardiac myocytes before or after myocardial infarction prevents heart failure. *Circ Res* 2008;103:413-22.
- Drazner MH, Peppel KC, Dyer S, Grant AO, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Potentiation of β -adrenergic signaling by adenoviral-mediated gene transfer in adult rabbit ventricular myocytes. *J Clin Invest* 1997;99:288-96.
- Akhter SA, Skaer CA, Kypson AP, McDonald PH, Peppel KC, Glower DD, et al. Restoration of β -adrenergic signaling in failing cardiac ventricular myocytes via adenoviral-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12100-5.
- Williams ML, Hata JA, Schroder J, Rampersaud E, Petrofski J, Jakoi A, et al. Targeted β -adrenergic receptor kinase (β ARK1) inhibition by gene transfer in failing human hearts. *Circulation* 2004;109:1590-3.
- White DC, Hata JA, Shah AS, Glower DD, Lefkowitz RJ, Koch WJ. Preservation of myocardial β -adrenergic receptor signaling delays the development of heart failure after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:5428-33.
- Shah AS, White DC, Emani S, Kypson AP, Lilly RE, Wilson K, et al. In vivo ventricular gene delivery of a β -adrenergic receptor kinase inhibitor to the failing heart reverses cardiac dysfunction. *Circulation* 2001;103:1311-6.
- Hajjar RJ, Zsebo K, Deckelbaum L, Thompson C, Rudy J, Yaroshinsky A, et al. Design of a phase 1/2 trial of intracoronary administration of AVV1/SERCA2a in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008;14:355-67.
- Jaski BE, Jessup ML, Mancini DM, Cappola TP, Pauly DF, Greenberg B, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial. *J Card Fail* 2009;15:171-81.
- Thal DM et al. Paroxetine is a direct inhibitor of G protein-coupled receptor kinase 2 and increases myocardial contractility. *ACS Chem Biol* 2012;7(11):1830-9.

Abstract

In spite of significant advancement in pharmacotherapy, heart failure remains one of the main causes of death worldwide. The existing treatment of heart failure prolongs the live span by slowing down the pathological process but do not induce their regression and heart healing. The beta adrenergic receptor dysfunction represents a hallmark abnormality of chronic heart failure, and increased G-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK-2) levels in failing myocardium occurs in early stages of disease. A new drug candidate for heart failure is an inhibitor of G-protein-coupled receptor kinase 2 (β ARKct) that prevents β AR down-regulation and desensitization that occur in early stages of the failing heart. Experimental data are encouraging, and provide evidence that β ARKct prevents the heart from failing and recovers its function. This paper summarizes up-to-date knowledge on β AR signaling and desensitisation in heart failure, mechanism of action of β ARKct and the promising findings from experimental and translational clinical studies.

Mogućnosti unapređenja primarnih perkutanih koronarnih intervencija u ZC UŽICE

Olivera Mičić¹, Milan A. Nedeljković², Vuk Mijailović¹, Katica Mraković¹, Branko Tomić¹

¹Opšta bolnica Užice, Zdravstveni centar Užice, ²Klinički centar Srbije

Sažetak

Prva perkutana koronarna angioplastika (PTCA) u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom (STEMI) je urađena 1983. godine. Prema zvaničnim preporukama Evropskog i Američkog udruženja kardiologa danas je metoda primarne perkutane koronarne intervencije (PPCI) suverena u lečenju bolesnika sa STEMI. Stanovnici Zlatiborskog i Moravičkog okruga ovom metodom se leče od 12. 12. 2011. godine. Od otvaranja kateterizacije sale 12. 12. 2011. godine do 1. 8. 2013. godine u OB Užice lečena su 354 bolesnika sa STEMI. Reperfuzionom terapijom lečena su 303 (85,6 %) bolesnika. Od svih bolesnika lečenih reperfuzionom terapijom 228 (75 %) lečeno je metodom PPCI, dok je njih 75 (25 %) lečeno trombolitičkom terapijom. Medicinske službe Zlatiborskog okruga neravnomerno su uključene u zbrinjavanje bolesnika sa STEMI. Mogućnosti unapređenja PPCI su: obezbediti dostupnost sale za kateterizaciju srca svim bolesnicima sa STEMI 24 h 7 dana u nedelji, edukovati lekare na terenu i insistirati da se u lečenju bolesnika sa STEMI pridržavaju aktuelnih preporuka Evropskog udruženja kardiologa, skratiti ukupno ishemijsko vreme, ordinirati adekvatnu terapiju na terenu, rešavati organizacione probleme.

Ključne reči

primarna perkutana koronarna intervencija, infarkt miokarda sa ST elevacijom, reperfuziona terapija

Uvod

Godine 1983. urađena je prva perkutana koronarna angioplastika (PTCA) u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom (STEMI). U evropskim zemljama 2008. godine reperfuzionom terapijom lečeno je 37–92 % bolesnika sa STEMI, a konkretno u Srbiji 52 % (19 % primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (PPCI) i 33 % trombolizom) (1). Prema zvaničnim preporukama Evropskog i Američkog udruženja kardiologa danas je metoda PPCI suverena u lečenju bolesnika sa STEMI.

U cilju što šire primene metode PPCI u lečenju bolesnika sa STEMI u Barseloni je 2009. god. pokrenuta inicijativa *Stent for life*. Osnovni ciljevi ove inicijative su: povećati lečenje bolesnika sa STEMI metodom PPCI na više od 70 %, podići stopu PPCI na više od 600 procedura na 1 milion stanovnika godišnje, organozovati mrežu sala za kateterizaciju srca koje će bolesnicima biti dostupne 24 h 7 dana u nedelji.

Sledeći ciljeve ove inicijative sala za kateterizaciju srca u Opštoj bolnici (OB) Užice otvorena je 12. 12. 2011. godine.

Metodi

U Sali za kateterizaciju srca zbrinjavaju se stanovnici Zlatiborskog okruga kojih prema poslednjem popisu ima 335826 u 10 opština ovog okruga, kao i izvestan broj bolesnika upućenih iz Moravičkog okruga. U zbrinjavanju bolesnika sa STEMI uključene su sve zdravstvene ustanove okruga.

Sala radi po režimu 24 h pripravnosti od ponedeljka u 07 h do petka u 13 h. Tokom režima pripravnosti svi bolesnici sa STEMI lečeni su primarnom PCI, dok su bolesnici upućivani u našu ustanovu od petka u 13 h do ponedeljka u 7 h, lečeni trombolitičkom ili klasičnom terapijom prema aktuelnim preporukama. Pored užičke bolnice, koronarnu jedinicu imaju Prijepolje, Priboj, Sjenica i Nova Varoš.

Rezultati

Od otvaranja sale 12. 12. 2011. godine do 1. 8. 2013. godine u OB Užice lečena su 354 bolesnika sa STEMI. Reperfuzionom terapijom lečena su 303 (85,6 %) bolesnika (Tabela 1). Od svih bolesnika lečenih reperfuzionom terapijom, 228 (75 %) lečeno je metodom PPCI, dok je njih 75 (25 %) lečeno trombolitičkom terapijom. Od 75 bolesnika lečenih trombolitičkom terapijom, kod 3 bolesnika je zbog neuspešne trombolize urađena spašavajuća PCI. Svi bolesnici koji su inicijalno lečeni trombolitičkom terapijom naknadno su koronarografisani, i to unutar 24 h od trombolize njih 14, a 61 bolesnik u periodu od 3 do 4 nedelje nakon infarkta.

Medijana ukupnog vremena trajanja ishemije miokarda (vreme od početka simptoma do prolaska žice kroz infarktenu arteriju) iznosila je 180 minuta (interkvartilni raspon: 120–300 minuta) za bolesnike lečene primarnom PCI, i nije se statistički razlikovala od medijane vremena trajanja ishemije (vreme od početka bola do uključivanja trombolitičke terapije) kod bolesnika lečenih fibrinolitičkom terapijom (200 minuta, interkvartilni raspon 120–260 minuta, Mann-Whitney U test – p=0,755).

Tabela 1. Pregled pacijenata sa STEMI

Karakteristika	PPCI	Tromboliza	Ukupno
Broj bolesnika, n(%)	228 (75,2 %)	75 (24,8 %)	303
Pol (muški), n(%)	160 (70,2 %)	56 (74,7 %)	216 (71,3 %)
Godine	61,5	60,7	61,3
Prosečno vreme od početka bola, medijana, [min.]	180	200	180
Lokalizacija (anteriori), n(%)	98 (43 %)	31 (41,3 %)	129 (42,6 %)
Hospitalna smrtnost, n(%)	7 (3,1 %)	3 (4,0 %)	10 (3,3 %)

Zdravstvene službe Zlatiborskog okruga neravnomerno su uključene u zbrinjavanje bolesnika metodom PPCI (Tabela 2).

Iz priložene Tabele 2 vidi se da je najveći broj bolesnika sa STEMI upućen na PPCI iz Užica, ali je u odnosu na ukupan broj stanovnika ove opštine, Užice tek na petom mestu po broju STEMI. Najmanje upućenih bolesnika sa STEMI je iz Priboja (svega 3), a Priboj je i u odnosu na ukupan broj stanovnika imao najmanje upućenih bolesnika. U odnosu na broj stanovnika, najviše bolesnika sa STEMI dolazi iz Čajetine, što se objašnjava činjenicom da čajetinska hitna pomoć (HP) zbrinjava veliki broj turista koji borave na Zlatiboru. Odmah iza Čajetine sledi Požega.

Što se tiče udaljenosti od bolnice u Užicu, najudaljenija je Sjenica (101 km) i prema aktuelnoj Google mapi vreme koje je potrebno da bolesnik upućen iz Sjenice dođe do sale za kateterizaciju srca iznosi 124 min. Ovo vreme je svakako kraće s obzirom na transport sanitetskim vozilom. Sve druge zdravstvene ustanove Zlatiborskog okruga na manjoj su udaljenosti od Užica, pa je i vreme potrebno za transport bolesnika kraće.

Ivanjica se, bez obzira na to što pripada drugom okrugu, nalazi na udaljenosti od 59 km od Užica i vreme koje je potrebno ekipi HP do sale za kateterizaciju srca iznosi 54 minuta. Do sada je iz ovog grada upućeno 10 bolesnika sa STEMI. Čačak, iako bliži i daleko veći grad od Ivanjice, do sada je uputio samo 7 bolesnika sa STEMI u našu salu.

Diskusija

Više kliničkih studija pokazalo je superiornost PPCI u odnosu na trombolitičku terapiju u redukciji mortaliteta, što je posledica većeg stepena uspešnosti reperfuzije (90 % prema 50 %), mogućnosti simultanog lečenja stenozne i smanjenog rizika od klinički značajnih krvarenja (2, 3, 4, 5, 6, 7).

Prema najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa (ESC), primarna PCI je indikovana (klasa I) kod pacijenata sa ishemijskim simptomima koji su počeli pre manje od 12 h, kod pacijenata sa ishemijskim simptomima ispod 12 h trajanja i kontraindikacijama za fibrinolitičku terapiju i kod pacijenata sa kardiogenim šokom ili akutnom teškom srčanom insuficijencijom, bez obzira na odložen dolazak u salu za kateterizaciju. PPCI je razumno primeniti (klasa IIa) kod nestabilnih pacijenata sa perzistentnim simptomima unutar 24 h od nastanka infarkta. Prema rezultatima OAT studije, odloženu PCI ne treba primenjivati kod totalno okludirane infarktne arterije nakon više od 24 h od početka akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom ukoliko su pacijenti stabilni i asimptomatski. Tokom PPCI ne treba izvoditi procedure na ne-infarktnoj arteriji (klasa III) ukoliko pacijent nije hemodinamski kompromitovan (8, 9, 10).

Svi PCI centri osposobljeni za primarnu PCI moraju biti raspoloživi 24 h 7 dana u nedelji i biti u mogućnosti da što je moguće pre započnu PPCI, ali uvek unutar 60 minuta od inicijalnog poziva (klasa preporuke I, nivo dokaza B).

Od otvaranja kateterizacione sale u OB Užice lečeno je 354 bolesnika sa STEMI. Reperfuzionu terapiju nije dobilo 14,4 % bolesnika, a od ukupnog broja STEMI samo je 228 (64,4 %) lečeno metodom PPCI. Nameće se nekoliko rešenja za unapređenje PPCI u manjim PCI centrima.

1. Obezbediti 24 h dostupnost sale za kateterizaciju srca 7 dana u nedelji.

Za ostvarenje ovog cilja neophodna je bolja kadrovska podrška, a to za salu OB Užice znači stalno prisustvo najmanje četiri lekara obučena za samostalno izvođenje koronarnih procedura. Dok se to ne ostvari, potrebno je sedmodnevno prisustvo lekara konsultanta iz tercijarne

Tabela 2. PPCI u odnosu na centre Zlatiborskog okruga

Grad	Broj stanovnika	Broj STEMI	Broj upućenih STEMI na 1000 stanovnika	Udaljenost od bolnice u Užicu (u km)	Procenjeno vreme vožnje potrebno do bolnice u Užicu (u min.)
Užice	78018	57	0,731		
Požega	29488	30	1,017	21,6	22
Prijepolje	36713	25	0,681	92,6	98
Bajina Bašta	26043	21	0,806	37,2	60
Sjenica	25248	20	0,792	101	124
Arilje	18725	13	0,694	35,8	40
Čajetina	14726	19	1,290	21,4	22
Nova Varoš	16728	9	0,538	66,2	71
Kosjerić	12083	7	0,579	45,7	47
Priboj	27127	3	0,111	95,8	99
Ivanjica	32047	10	0,312	59,2	68
Čačak	114809	7	0,061	54,8	54
Nepoznato		7			

zdravstvene ustanove. Takav koncept rada podrazumeva bolju finansijsku podršku u kojoj nije dovoljno učešće samo OB Užice, već se očekuje i pomoć lokalne uprave.

2. Edukovati lekare na terenu i insistirati na lečenju bolesnika sa STEMI metodom PPCI.

Prema aktuelnim preporukama ESC, svi bolesnici sa STEMI koji od prvog medicinskog kontakta unutar 120 min. mogu doći do primarnog PCI centra moraju biti lečeni metodom PPCI. Činjenica je da transport bolesnika iz svih zdravstvenih ustanova našeg okruga, kao i iz pojedinih ustanova Moravičkog okruga (Ivanjica, Čačak) do sale za kateterizaciju srca može biti ostvaren unutar tog vremena. I pored toga je saradnja sa pojedinim opštinama nezadovoljavajuća (Priboj, Čačak). Postavlja se pitanje da li je ovakva nesaradnja posledica nedovoljne edukacije lekara na teranu (nepoznavanja aktuelnih preporuka za lečenje bolesnika sa STEMI), nerešenih organizacionih problema (obezbeđenje sanitetskog vozila i adekvatne medicinske pratnje), nerazumevanja od strane nadležnih struktura koji su često iz neinternističkih grana, nedovoljno upućeni u značajnost lečenja infarkta metodom PPCI.

3. Skratiti ukupno ishemijsko vreme

Prema nekim randomizovanim studijama, prednost primarne PCI nad fibrinolitičkom terapijom se ostvaruje čak i kada je PCI kašnjenje do 120 minuta (11). Velika švedska studija koja je uključila 26205 bolesnika sa STEMI iz RIKS-HIA registra, tretiranih PPCI, prehospitallnom i intrahospitalnom trombolizom, pokazala je da je mortalitet nakon 30 dana i godinu dana bio manji u PCI grupi u odnosu na obe fibrinolitičke grupe. Ova studija dodatno potvrđuje hipotezu da uspeh revaskularizacije u PPCI manje zavisi od vremena od uspeha trombolitičke terapije, što se običajno čini činjenicom da se tokom STEMI dešavaju strukturne promene u trombu koji tako postaje otporan na dejstvo fibrinolitičkog agensa, dok ove promene ne utiču na uspeh mehaničke revaskularizacije (12). U poređenju sa ovim radom gde je medijana ishemijskog vremena 210 minuta, naša medijana je 180 minuta. Otvaranje manjih PCI centara na homogenijim teritorijama smanjuje ishemijsko vreme jer su razdaljine među gradovima manje, pri čemu je korist za pacijenta neuporedivo veća.

Ukupno ishemijsko vreme može se skratiti adekvatnom edukacijom stanovništva, edukacijom lekara, kao i uvođenjem jedinstvenog protokola na nivou cele Srbije kojim bi pratili put pacijenta do sale za kateterizaciju uz svu terapiju ordiniranu na terenu. Edukacijom pacijenata skraćuje se vreme od početka simptoma do prvog medicinskog kontakta, tzv. kašnjenje pacijenta. Edukacijom lekara mora se skratiti vreme od prvog medicinskog kontakta do postavljanja dijagnoze i ono ne sme biti duže od 10 min., a i ukupno „sistemska kašnjenja“ mora se maksimalno skratiti, prevashodno zaobilaženjem prijemno urgentnih službi. Praksa da se bolesnik transportuje u urgentni prijem ili koronarne jedinice centara koje imaju salu za kateterizaciju je stručna greška (klasa preporuke III, nivo dokaza A), osim u izuzetnim

slučajevima (npr. potreba za neodložnom terapijom koja se ne može pružiti u sali). Nedopustivo je transportovati takvog bolesnika i u ustanovu bez sale za kateterizaciju, jer se pokazalo da i sekundarni transport dovodi do velikih zakašnjenja. Upravo ukupno ishemijsko vreme (od početka simptoma do otvaranja za infarkt odgovorne arterije) ima veliki prognostički značaj.

Užička bolnica ima prijemno urgentnu službu kroz koju mora proći svaki pacijent upućen u bolnicu, ali je pacijent sa bolom u grudima prioritetan i zadržavanje u ovoj službi svedeno je na minimum. Pošto je o svakom upućivanju bolesnika sa terena pripravna ekipa sale za kateterizaciju srca već telefonski obaveštena, i ovo odlaganje moglo bi se u potpunosti izbeći zaobilaženjem prijemno urgentne službe.

4. Ordinirati adekvatnu terapiju na terenu

Ordiniranje antitrombotičkih lekova mora biti u prehospitalnim uslovima, odmah po postavljanju dijagnoze (acetilsalicilna kiselina i lekovi iz grupe tienopiridina). Ovaj cilj smo, uz dobru interpersonalnu saradnju i činjenicu da smo sa lekarom koji postavlja dijagnozu na terenu uvek u direktnoj telefonskoj vezi, u potpunosti ispunili.

Zaključak

1. Metoda PPCI je suverena metoda u lečenju bolesnika sa STEMI. U OB Užice ovaj način lečenja prisutan je od 12. 12. 2011. god.

2. Unapređenje PPCI zahteva:

- uvođenje 24 h pripravnosti 7 dana u nedelji;
- edukaciju svih lekara Zlatiborskog okruga i upoznavanje sa aktuelnim preporukama ESC za lečenje bolesnika sa STEMI;
- insistiranje na unapređenju organizacionih kapaciteta, upoznavanje rukovodećih struktura sa značajem PPCI;
- edukacija pacijenata i lekara u cilju skraćivanja ukupnog ishemijskog vremena;
- finansijska pomoć lokalne uprave.

3. Sistemsko rešenje podržano od Udruženja kardiologa Srbije zasnovano na postojanju stručnih komisija koje bi pratile uvođenje metode PPCI za sve pacijente koji u preporučenom vremenu od 120 min. mogu doći do primarnog PCI centra.

Literatura

1. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31:953-957.
2. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reijnders S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-684.
3. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, van den Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue pTCA and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426-431.
4. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicenter randomized trial comparing transport to

- primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 200;21:823-831.
5. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
 6. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 2003; 349: 733-742.
 7. Keeley Wc., Boura JA, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet*. 2003; 361: 13-20.
 8. Levine G. The 2013, STEMI Guideline: Data-driven Recommendations that Reduce Morbidity and Mortality. *Cardiovascular Daily*, 2012; dec.18
 9. Jianping Li, Yong H, Personalised antiplatelet therapy: are we ready for prime time? Data from China. *EuroIntervention* 2013; 9: 296-298.
 10. Kesler M., Rottbauer W, Koenig W, Clinical assessment, platelet reactivity measurement or genetic testing after acute coronary syndrome? What benefits the patient? *EuroIntervention* 2013; 9: 299-301.
 11. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779-788.
 12. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and intrahospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749-1756.

Abstract

Possibilities for improving primary percutaneous coronary interventions in the Health center Užice

Olivera Mičić¹, Milan A. Nedeljković², Vuk Mijailović¹, Katica Mraković¹, Branko Tomić¹

¹General hospital Užice, Health center Užice, ²Cardiac catheterization laboratory, Clinical center of Serbia

In year 1983. the first percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in acute myocardial infarction with ST elevation (STEMI) was performed. According to the official recommendations of the European and American Society of Cardiology primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is recommended treatment for patients with STEMI. From 12.12.2011 residents of Zlatibor and Moravički regions can be treated with this method. Since opening of cardiac catheterisation laboratory 12.12.2011. until 01.08.2013. 354 patients with STEMI were treated in General hospital Užice. 303 (85.6%) patients were treated with reperfusion therapy. Of all patients treated with reperfusion therapy, 228 (75%) were treated with PPCI, while 75 (25%) were treated with thrombolytic therapy. Health services of Zlatibor region are unevenly included in optimal treatment of patients with STEMI. Possibilities for improving PPCI are: providing access to cardiac catheterization laboratory for all patients with STEMI, 24 hours a day, 7 days a week, to further educate physicians on the field and to insist on adhering to treatment guidelines for STEMI patients that are recommended by the European Society of Cardiology, to shorten total ischemic time, to prescribe appropriate prehospital therapy, to continuously solve organizational problems.

Keywords: cardiac catheterization laboratory, primary percutaneous coronary intervention, myocardial infarction with ST-segment elevation, reperfusion therapy

Nepodudarnost elektrokardiografske i angiografske lokalizacije infarkta miokarda sa ST elevacijom. značaj postojanja intraaortne balon pumpe u sali za kateterizaciju srca

Olivera Mičić¹, Milan A. Nedeljković², Vuk Mijailović¹, Katica Mraković¹, Branko Tomić¹

¹Opšta bolnica Užice, Zdravstveni centar Užice, ²Klinički centar Srbije

Sažetak

Akutna okluzija LAD prezentuje se elevacijom ST segmenta u prekordijalnim odvodima i recipročnom ST depresijom ST segmenta u inferiornim odvodima. Istovremena ST elevacija u prednjim i inferiornim odvodima opisuje se kod akutne okluzije LAD koja „obavija“ srčani vrh i vaskularizuje najmanje jednu četvrtinu donjeg zida leve komore.

Prikažemo slučaj elektrokardiografske slike inferoposteriornog infarkta kod pacijenta Z. M. (75 god.) izazvanog akutnom okluzijom LAD koja septalnim heterokolateralama puni vijabilni miokard u zone irigacije RCA koja je ranije okludirana. Bolesnik u salu ulazi u kardiogenom šoku, pa je intervencija, i pored uspešnog otvaranja infarktne arterije i otvaranja heterokolateralama za RCA, završena smrtnim ishodom.

Interventni kardiolozi moraju razmišljati o mogućnosti nepodudaranja infarktne lezije tumačeno elektrokardiografski i angiografski i uticaju takve situacije na odlaganje otvaranja infarktne arterije i klinički tok.

Ključne reči

infarkt miokarda sa ST elevacijom, primarna PCI, intraaortna balon pumpa

Uvod

Pojava ST elevacije u inferiornim odvodima i recipročne ST depresije u D1 i AVL upućuje nas na infarktnu leziju na RCA ili Cx. Akutna okluzija LAD rezultuje ST elevacijom u prekordijalnim odvodima i recipročnom ST depresijom u inferiornim odvodima. Istovremena ST elevacija u prednjim i inferiornim odvodima opisuje se kod velikih LAD („Wrapped LAD“) koje „obavijaju“ srčani vrh i vaskularizuju najmanje jednu četvrtinu donjeg zida leve komore u RAO projekciji. Okluzija LAD koja septalnim heterokolateralama puni vijabilni miokard u zoni irigacije RCA, koja je ranije okludirana, može rezultirati EKG slikom izolovanog inferiornog infarkta.

Prikaz slučaja

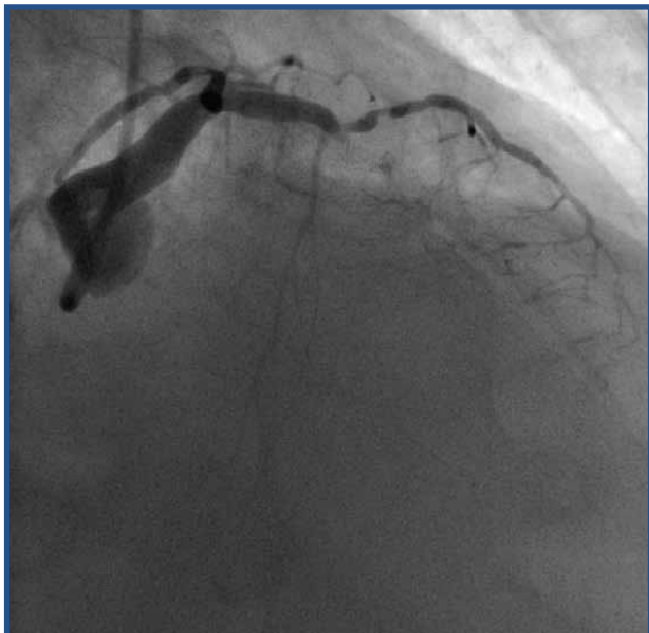
Bolesnik Z. M. (75 god.) javio se u Dom zdravlja B. Bašta zbog produženog anginoznog bola u mirovanju koji je u kontinuitetu trajao 4–5 h do prvog medicinskog kontakta. Bol je retrosternalni sa propagacijom prema vratu, praćen malaksalošću, mučninom i profuznim znojenjem. Heteroanamnestički (prema podacima koje daje lekar koji je u pratnji bolesnika) saznajemo da je bolesnik pre 10-ak godina lečen od infarkta miokarda i da se od

tada leči od HTA. Od terapije redovno uzima samo ACE inhibitore i ASA. Zna za HLP. Nije pušač i nema pozitivnu porodičnu anamnezu za KVB. Priloženi EKG iz Doma zdravlja u Bajinoj Bašti pokazuje sinusni ritam frekvencije 75/min., ST elevaciju u D2, D3, AVF, ST depresiju u prekordijalnim odvodima do maksimalno 4 mm, kao i ST depresiju u D1 i AVL do 5 mm.

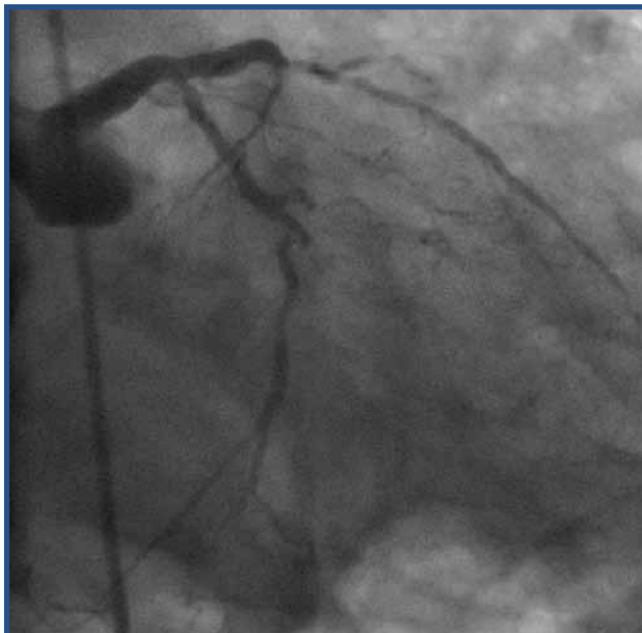
Pripravna ekipa angiosale telefonski je obavestena da će bolesnik biti upućen na PPCI i da mu je na terenu ordinirano 300 mg aspirina i 600 mg klopidogetela. U angiosalu stiže 6–7 h od početka tegoba. Na prijemu u salu bolesnik u teškom opštem stanju, u stanju šoka, nermaljive TA, slabo palpabilnih perfernih pulseva, orošen hladnim znojem.

Odmah započeta PPCI desnim femoralnim pristupom. Bolesnik ulazi u kompletni AV blok. Plasirana sonoda privremenog PM u vrh desne komore. Sve vreme je na dopaminskoj stimulaciji, punjen infuzijom fiziološkog rastvora.

Na koronarnom angiogramu: LM je bez angiografski značajnih stenoza. LAD, neposredno po odvajanju D1 grane, okludirana, bez anterogradnog protoka, TIMI 0 (Slika 1). Na D1 grani ostijalna stenoza oko 80 %, potom u proksimalnom delu stenoza 70–80 %. Cx je bez angiografski značajnih stenoza u proksimalnom i distalnom segmentu. Velika OM3 grana proksimalno okludirana,



Slika 1. LAD, pre intervencije



Slika 2. Cx grana sa okluzijom OM grana



Slika 3. Okludirana RCA



Slika 4. LAD, završni rezultat

bez anterogradnog protoka TIMI 0, bez razvijenih kolaterala za ovu arteriju (Slika 2). RCA u proksimalnom segmentu okludirana, bez anterogradnog protoka i razvijenih kolaterala za ovu arteriju (Slika 3).

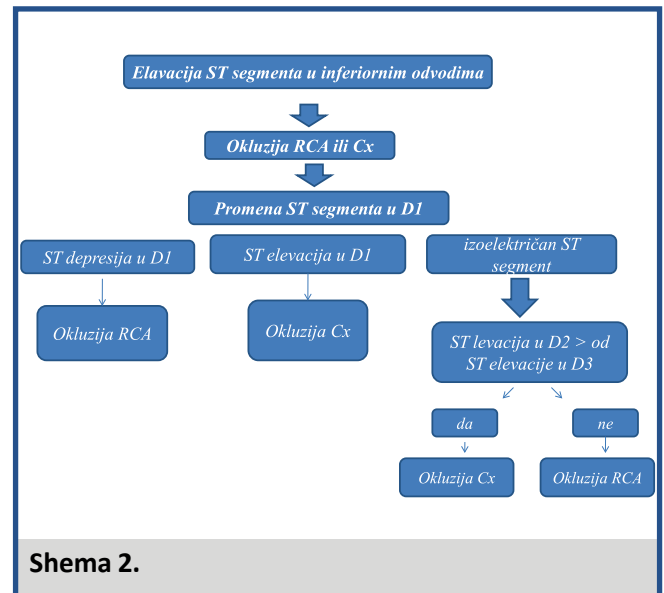
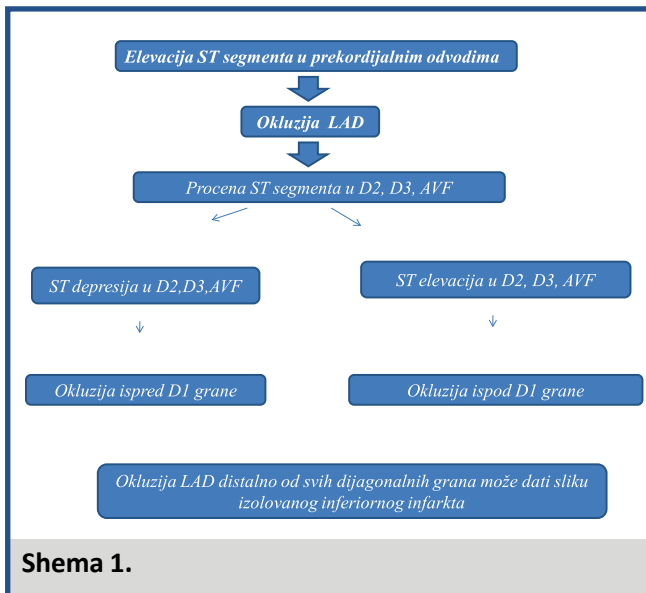
Kateter vodič JR 4 6F selektivno je postavljen u ostijum RCA. Koronarna žica ne prolazi pretpostavljenu infarktnu leziju, niti samostalno, niti uz podršku balona. Pod sumnjom da se radi o hroničnoj totalnoj okluziji RCA, a da je infarktna lezija na LAD, pristupilo se intervenciji na LAD. Nakon pozicioniranja katetera vodiča EBU 3,5 6F u glavno stablo LCA, koronarna žica lako prolazi okluzivnu leziju na LAD, pozicionirana u njen distalni segment. Nakon tromboaspiracije uspostavlja se koronarni protok TIMI 3 i vizualizuje infarktna lezija ispod odvajanja D1 grane 90 %. Učinjena je direktna implantacija stenta na infarktnu leziju, uspostavljen nor-

malan koronarni protok TIMI 3, vizualizuju se septalne heterokolaterale za RCA (Slika 4).

Sve vreme intervencije bolesnik je u stanju šoka, nemerljive TA, na dopaminskoj stimulaciji. Na monitoru se registruje VF, defibrilisan DC šokom od 200J. Prestaje da diše, intubiran, na asistiranoj ventilaciji. I pored svih preduzetih mera kardiopulmanalne reanimacije dolazi do letalnog ishoda.

Diskusija

Akutni inferiorni infarkt obično je uzrokovao okluzijom RCA, ređe okluzijom Cx. Istovremeni prednji i inferiorni infarkt izazvan okluzijom distalne, „wrapped LAD“ opisan je, ali izolovani inferiorni infarkt izazvan okluzijom LAD retko je opisan. Ako bolesnik ima „wrapped



LAD“, a okluzija je lokalizovana proksimalno od D1 grane, ST segment je eleviran u prednjim odvodima, a izoelektričan u inferiornim odvodima. Ako je okluzija lokalizovana distalno od D1 grane, ST segment je eleviran u prednjim i inferiornim odvodima istovremeno (1, 2). Okluzija lokalizovana distalno od svih dijagonalnih grana može dati sliku izolovanog inferiornog infarkta. U našem slučaju, infarkt je bio posledica okluzije LAD koja je septalnim heterokolateralama retrogradno ishranjivala vijabilno područje irigacije RCA koja je ranije okludirana. Na Shemi 1 i 2 je pokazana moguća anticipacija angiografskog nalaza na osnovu EKG nalaza u fazi STEMI.

Interventni kardiolozi moraju razmišljati o mogućnosti nepodudaranja infarktne lezije tumačeno elektrokardiografski i angiografski i uticaju takve situacije na odlaganje otvaranja infarktne arterije i klinički tok.

Intraaortalna balon pumpa (IABP) je trenutno najčešće korišćeni uređaj za hemodinamsku podršku. Korišćenjem IABP postiže se smanjenje sistolnog afterloada leve komore i poboljšanje dijastolnog koronarnog perfuzionog pritiska, čime se povećava srčani rad i prokrvljenost koronarnih krvnih sudova. Nivo preporuke Evropskog udruženja kardiologa za IABP u kardiogenom šoku je IIa. IABP je efikasna u inicijalnoj stabilizaciji pacijenata sa infarktom miokarda u kardiogenom šoku i zajedno sa primarnom PCI smanjuje mortalitet u ovoj grupi teških bolesnika (3, 4). SHOCK studija je pokazala smanjenje intrahospitalnog, tridesetodnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta sa upotrebom IABP kod šokantnih bolesnika sa infarktom miokarda (5). Međutim, IABP-SHOCK II studija nije pokazala značajno smanjenje tridesetodnevnog mortaliteta u ovoj grupi bolesnika, pa su potrebna dalja naučna istraživanja radi definitivnog zaključka (6).

Zaključak

Pri izvođenju PPCI interventni kardiolog mora razmišljati o mogućnosti nepodudaranja infarktne lezije tumačeno elektrokardiografski i angiografski. Ova ne-

podudarnost može biti dodatno komplikovana multipnim okluzivnim lezijama na koronarnim arterijama sa nepoznatom masom vitalnog tkiva. I pored uspešnog i brzog otvaranja infarktne arterije, kod našeg pacijenta dolazi do letalnog ishoda najverovatnije zbog dodatne reperfuzivne povrede miokarda u situaciji sa višestrukim oštećenjem miokarda zbog zapuštenih više koronarnih arterija i prethodnog infarkta miokarda. I pored nekonzistentnih podataka za upotrebu IABP, u ovoj situaciji primena i potpora IABP predstavlja verovatno jedinu šansu za hemodinamsku stabilizaciju ovih pacijenata. Stoga, IABP treba imati u svakoj kateterizacionoj sali kao dodatnu mogućnost lečenja kod kompleksnih bolesnika sa kardiogenim šokom.

Literatura

1. Akademir R, Guduz H, Ozhan M, Yazici M, Erbilin E, Uyan C. Simultaneous anterior and inferior myocardial infarction duo to occlusion of the left anterior descending coronary artery. *Turk J Med Scien* 2004;34:121-6.
2. Sasaki K, Yotsukura M., Sakata K, Yoshino H, and Ishikawa K. Relation of ST-segment changes in inferior leads during anterior wall acute myocardial infarction to length and occlusion site of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 2001;87:1340-5.
3. Garatti A, Russo C, Lanfranconi M, et al. Mechanical circulatory support for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: an experimental and clinical review. *ASAIO J* 2007;53(3):278-87.
4. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30(17):2102-8.
5. Ramanathan K, Farkouh ME, Cosmi JE, et al. Rapid complete reversal of systemic hypoperfusion after intra-aortic balloon pump counterpulsation and survival in cardiogenic shock complicating an acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;162(2):268-75.
6. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367(14):1287-96.

Abstract

Discrepancies between electrocardiographic and angiographic localization of myocardial infarction with ST-segment elevation. The significance of intra-aortic balloon pump in the cardiac catheterization laboratory.

Olivera Mičić¹, Milan A. Nedeljković², Vuk Mijailović¹, Katica Mraković¹, Branko Tomić¹

¹General hospital Užice, Health center Užice, ²Cardiac catheterization laboratory, Clinical center of Serbia

Acute occlusion of the left anterior descending coronary artery (LAD) presents with the ST segment elevation in the precordial leads and reciprocal ST segment depression in the inferior leads. Concomitant ST elevation in the anterior and inferior leads is described in acute occlusion of the LAD that is "wrapping" an apex of the heart and supplies at least a quarter of the inferior wall of the left ventricle. We are reporting a case of electrocardiographic picture of inferoposterior infarction that is caused by acute occlusion of the LAD and collateral circulation from its septal branches that are supplying viable myocardium in the irrigation area of right coronary artery (RCA), which was previously occluded. The patient enters the coronary catheterisation laboratory in state of cardiogenic shock, and intervention, despite the successful opening of the infarct-related artery and collateral circulation for RCA ended in death of the patient. Hemodynamic support provided by intra-aortic balloon pump could have changed the outcome of this intervention.

Keywords: Myocardial infarction with ST segment elevation, primary percutaneous intervention, intraaortic balloon pump



Almanac 2012: cardiovascular risk scores.

The national society journals present selected research that has driven recent advances in clinical cardiology

The article was first published in *Heart* (Heart 2012;98:1701-1709 doi:10.1136/heartjnl-2012-302569) and is republished with permission.

Pascal Meier¹, Adam Timmis²

¹The Heart Hospital, University College London Hospitals UCLH, London, UK, ²London Chest Hospital, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London, UK

Percutaneous coronary intervention versus medical treatment

Percutaneous coronary intervention (PCI) has guideline recommendations for treatment of ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction (MI).¹ However, its role in stable coronary disease has been the subject of reappraisal following publication of the COURAGE trial, which showed that, in patients receiving optimal medical therapy, PCI does not improve cardiovascular outcomes, while incremental benefits for quality of life disappear by 36 months.^{2,3} A more recent meta-analysis of eight trials of optimal medical therapy versus PCI involving 7229 patients bears out the COURAGE conclusions by showing no significant differences between the groups with regard to death (9.1% vs 8.9%), non-fatal MI (8.1% vs 8.9%), unplanned revascularisation (30.7% vs 21.4%) and persistent angina (33% vs 29%).⁴ Drug-eluting stents (DESs) were used in only a minority of these patients and may have reduced the need for further revascularisation while improving symptomatic responses. Nevertheless, the meta-analysis reinforces contemporary guideline advice for optimal medical treatment as the initial treatment for stable angina.⁵ Whether this will change current practice remains to be seen, but early signs are not encouraging. Thus a US registry analysis of patients undergoing PCI before (n=173416) and after (n=293 795) the COURAGE report showed no change in the proportions receiving optimal medical treatment (43.5% vs 44.7%).⁶

PCI versus coronary bypass surgery

The safety of PCI at hospitals without on-site cardiac surgery has been confirmed in two recent

reports.^{7,8} Add to this the feasibility of PCI in increasingly complex disease and we need look no further to explain the substantial reductions in rates of coronary bypass surgery (CABG) in recent years. A recent US

study of revascularisation procedures during 2001–2008 showed a 38% decline in rates of CABG, while PCI decreased by only 4%.⁹ Some have questioned whether patients are being appropriately advised according to contemporary guidelines,¹⁰ a US analysis of 500 154 PCIs reporting that, among the 28.9% of cases performed for non-acute indications, only 50.4% were appropriate and that angina was not present in many of the inappropriate cases.¹¹ In the absence of any evidence of prognostic benefit, there can be no indication for PCI in stable patients without angina. In patients with angina, on the other hand, PCI is as effective as CABG in providing symptom relief at 12 months, judging by a recent report from the SYNTAX investigators.¹² However, CABG may have the advantage of providing prognostic benefit, recent US registry data showing a lower 4-year mortality compared with PCI (16.4% vs 20.8%) in an analysis that adjusted for selection bias.¹³ Of course, being a registry study, treatment allocation was not random and any conclusions about relative prognostic benefits require caution. Nevertheless, guideline recommendations are for surgery in complex three-vessel and left main stem disease, although many patients continue to express a preference for PCI, particularly now we have reports of the feasibility and safety of same-day discharge. This is particularly applicable with radial access (or post-procedural deployment of a femoral closure device), and, in a US registry study, 1339 patients discharged on the same day as their procedure had similar 30-day readmission rates to 105 679 patients who stayed overnight.¹⁴ This is important because it is now recognised that readmission within 30 days after PCI is associated with a significant increase in 1-year mortality.¹⁵

Left main stem disease

The trespass of PCI on to territory that was formerly surgical is best illustrated by its increasing application in unprotected left main stem disease. Registry data from the USA for 131 004 patients with unprotected left main stem disease show the proportion treated with PCI in-

creasing from 3.8% to 4.9% between 2004 and 2008. PCI recipients were older with more comorbidities, probably accounting for their higher hospital mortality compared with the overall cohort (13% vs 5%).¹⁶ Technical improvements since 2008 have seen further increases in rates of PCI in unprotected left main stem disease, and we now have randomised trial data confirming its safety and efficacy in selected patients. Thus in the Korean PRECOMBAT trial of drug-eluting stenting versus CABG in 600 patients, 8.7% of patients in the stent group and 6.7% in the CABG group met the primary end point (a composite of death, MI, stroke and ischaemia-driven revascularisation at 12 months), a difference significant for the non-inferiority of stenting.¹⁷ As in previous randomised comparisons, the difference was driven largely by a higher rate of repeat revascularisation in stent recipients (9.0% vs 4.2% after 2 years, $p=0.02$).

Selection for revascularisation in left main stem disease has traditionally been based on angiographic assessment, but a recent study suggests that measurement of minimum lumen area by intravascular ultrasound (IVUS) might be a better means of selection in patients with 'intermediate' angiographic stenoses in the range 25–60%.¹⁸ Correlation between minimum lumen area and angiographic stenosis was poor, but a 6 mm² area measurement provided a safe threshold for determining revascularisation, the event-free survival being no worse in the patients with an area measurement >6 mm² who did not undergo revascularisation compared with the patients with an area measurement <6 mm² who did. These were non-randomised data, but point to a useful role for IVUS in the management of left main coronary artery disease.

DES and stent thrombosis

The introduction of bare metal stents (BMSs) towards the end of the last decade dramatically improved the performance and safety of PCI, but it required drug-eluting technology to make a significant impact on restenosis rates. Concerns about an increased risk of stent thrombosis with DESs¹⁹ appear to have been exaggerated, particularly with the current generation of DESs, but the beneficial effects on restenosis have been borne out. Thus a recent meta-analysis comparing sirolimus-eluting and bare metal stents in patients with diabetes reported dramatic reductions in the need for repeat revascularisation with the DES (HR 0.27, 95% CI 0.18 to 0.41) without any increase in the risk of stent thrombosis.²⁰ However, it has been the everolimus-eluting stent that has emerged as the interventionists' favourite, a meta-analysis of 13 randomised trials including 17101 patients reporting thrombosis rates of only 0.7% during 21.7 months' follow-up, compared with 1.5% in patients treated with any other type of DES.²¹ A further meta-analysis pooled data from 49 randomised trials including 50 844 patients and came to similar conclusions by showing that everolimus-eluting stents had the lowest risk of stent thrombosis at 30 days and 1 year compared with other stents approved for use in the USA, including BMSs.²² The difference in favour of everolimus-eluting

stents remained significant at 2 years when the odds of stent thrombosis was 0.34 (95% CI 0.19 to 0.62) compared with paclitaxel-eluting stents and 0.35 (95% CI 0.17 to 0.69) compared with BMSs.

Data on DESs in saphenous vein grafts are somewhat less clear, but the limited available randomised trials do suggest superiority compared with BMSs.²³ For primary PCI, concerns that the thrombotic environment might predispose to DES thrombosis have not been fully realised, a pooled analysis of 15 STEMI trials comparing first-generation DESs with BMSs reporting a lower requirement for target vessel revascularisation with DESs (RR 0.51, 95% CI 0.43 to 0.61), with no difference in the rate of stent thrombosis compared with BMSs.²⁴ Indeed, the risk of stent thrombosis during the first year was reduced for DESs (RR 0.80, 95% CI 0.58 to 1.12) but increased thereafter (RR 2.10, 95% CI 1.20 to 3.69), suggesting that the early benefit of first-generation DESs in primary PCI is offset by a later increase in the risk of stent thrombosis. Newer-generation DESs may overcome this drawback, but, until we have sufficient data, operators should carefully weigh the differential risk of restenosis and stent thrombosis between the two stent types.

Interest in bioresorbable stents has been enhanced by reports from a phase II evaluation of imaging data 12 months after implantation in 56 patients.²⁵ The restenosis rate was only 3.5%, and >95% of the stent struts were endothelialised. Moreover, variable coronary dilatation in response to acetylcholine was observed, indicating some return of normal vasomotor responses. The results of randomised trials now in the planning stage are eagerly awaited.

Optimal arterial access

Radial access for coronary angiography has now achieved widespread application.^{26,27} One reason is the accumulating evidence that it reduces bleeding risk and, perhaps because of this, may reduce mortality in primary PCI.²⁸ Thus a comprehensive meta-analysis pooling all the data from randomised primary PCI trials comparing femoral with radial access showed a nearly 50% mortality reduction in the radial group.²⁹ Whether this beneficial effect is generalisable to everyday clinical practice is unclear, but observational data support the trial results and indicate benefit of radial access for primary PCI.^{30,31} Another potentially important advantage of radial access is its association with a reduced risk of kidney injury, as reported in a large Canadian study of 69 214 patients undergoing cardiac catheterisation.³² The mechanism is unclear and the largest trial comparing radial and femoral access, the RIVAL trial, did not show a clear advantage for either access route, although radial access appeared preferable in the subgroup undergoing primary PCI.³³ On the basis of current evidence, the choice between radial and femoral access should be individualised taking into account operator experience, bleeding risk and patient preference.

Antiplatelet therapies—what's new?

In patients undergoing PCI, dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel remain central to guideline recommendations. For clopidogrel, a pooled analysis of available data favoured a loading dose of 600 mg, which was associated with a 34% reduction in the rate of major adverse cardiac events (MACE) without any increase in the risk of major bleeding compared with a 300 mg loading dose.³⁴ Now we have randomised trial evidence confirming that, compared with the 300 mg loading dose, the 600 mg dose in primary PCI is associated with significant reductions in infarct size, measured by median CKMB mass over 72 h (2070 vs 3029 ng/ml).³⁵ Continuing therapy with aspirin and clopidogrel is usually recommended after PCI in both stable and patients with acute coronary syndromes (ACS), but the antiplatelet effect of clopidogrel is variable, and high on-treatment platelet reactivity can be demonstrated in 14.7–26.9% of patients, depending on the test used.³⁶ Part of this variability in antiplatelet responsiveness is explained by the fact that clopidogrel is a prodrug, and the enzymes that form its active metabolites exhibit functionally distinct polymorphisms. However, a study from the Netherlands of 1069 clopidogrel-pretreated patients undergoing elective PCI found that loss-of-function CYP2C19 carrier status explained only part of the variability in platelet reactivity (13.0–20.6%), depending on the test used.³⁷ One approach to modifying high on-treatment platelet reactivity in carriers of loss-of-function CYP2C19 variants is to use antiplatelet drugs metabolised by different pathways, and this was confirmed by investigators from Korea in a substudy of the CILON-T randomised trial.³⁸ In patients with loss-of-function CYP2C19 variants who were randomised to dual antiplatelet therapy plus cilostazol, a selective phosphodiesterase-3 inhibitor, on-treatment platelet reactivity was significantly reduced compared with patients who received only aspirin and clopidogrel. This effect of cilostazol was not seen in non-carriers of the loss-of-function polymorphism. An alternative approach for modifying high on-treatment platelet reactivity after PCI is to increase the dose of clopidogrel. However, this was found ineffective in the GRAVITAS trial, the 6-month rate of the composite of cardiovascular death, MI and stent thrombosis being identical for groups randomised to high-dose (150 mg daily) or standard-dose (75 mg daily) clopidogrel.³⁹

Current guideline recommendations are for clopidogrel to be stopped 12 months after DES deployment when endothelialisation is complete, reducing the risk of thrombosis. Worryingly, a clustering of late clinical events has been associated with this policy, perhaps because of an increase in arachidonic acid-induced platelet activation as reported in a recent UK study,⁴⁰ lending support to the accumulating evidence that clopidogrel exerts some of its antiplatelet effects via this pathway, independently of aspirin. Indeed, it has been suggested that discontinuation of aspirin instead of clopidogrel might be more rational 1 year after stenting.⁴¹ This question will soon be tested in the large GLOBAL-LEADERS randomised trial. The limitations of dual antiplatelet

therapy with aspirin and clopidogrel have been further illustrated by the on-TIME-2 trial, in which patients undergoing primary PCI were randomised to additional prehospital tirofiban or placebo.⁴² The addition of tirofiban produced more effective platelet inhibition than aspirin and clopidogrel alone, and this was associated with a reduction in MACE and early stent thrombosis. On-TIME-2 lends further support to guideline recommendations for early glycoprotein IIb/IIIa inhibition together with dual antiplatelet therapy in patients undergoing primary PCI.

Newer P2Y12 receptor inhibitors

These include prasugrel and ticagrelor, which now have guideline indications in ACS⁴³ based on the TRITON and PLATO randomised trials, which were the subject of recent review.⁴⁴ TRITON randomised patients undergoing PCI for ACS to either clopidogrel or prasugrel therapy for 12 months after the procedure.⁴⁵ Prasugrel showed superiority over clopidogrel for the composite primary end point, driven mainly by periprocedural MI. It also showed significant risk reduction for stent thrombosis. However, these benefits came with an increased risk of major and minor bleeding. In the PLATO trial of ticagrelor versus clopidogrel in patients with ACS managed medically or with PCI,⁴⁶ ticagrelor was superior with regard to the primary composite end point of MACE, but, while minor bleeding was more common with ticagrelor, the major bleeding risk was comparable to that with clopidogrel. These randomised trials have confirmed that more intensive platelet inhibition with prasugrel or ticagrelor delivers better clinical outcomes in ACS, although there is a bleeding penalty, particularly it seems for prasugrel. The clinical outcome advantage for both drugs is small in absolute terms, raising important questions about cost-effectiveness. A US evaluation for prasugrel concluded it was 'an economically attractive treatment strategy',⁴⁷ but a more recent National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) technology assessment was more guarded, recommending prasugrel as an option in patients with STEMI if immediate primary PCI is necessary (based on its rapid onset of action compared with clopidogrel), or if diabetes is present or if stent thrombosis has occurred during clopidogrel treatment.⁴³ However, concern was expressed about its likely cost-effectiveness in other situations. A recent health-economic analysis based on the PLATO study concluded that treating patients with ACS with ticagrelor for 12 months is associated with a cost per QALY (quality-adjusted life year) below generally accepted thresholds for cost-effectiveness.⁴⁸

Bivalirudin and heparin

Bivalirudin is now available for treatment of ACS and has rapidly gained a central role in primary PCI.⁴⁹ It is a direct thrombin inhibitor with additional activity against thrombin-mediated platelet activation that showed superiority over a combined regimen of heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in HORIZONS-AMI, due largely to a lower rate of major bleeding (4.9% vs 8.3%).

All-cause mortality was lower at 30 days, and we now have 3-year follow-up data confirming persistent mortality benefit (5.9% vs 7.7%), ensuring a guideline recommendation for bivalirudin in primary PCI.⁵⁰ The clinical benefits of bivalirudin have also been associated with cost-effectiveness, patient lifetime costs in the UK being £267 lower than for glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.⁵¹ A small increase in rates of stent thrombosis with bivalirudin was not seen in patients pretreated with heparin, and the mortality benefits of combining bivalirudin with heparin pretreatment have since been reported from the SCAAR registry,⁵² leading the editorialist to recommend dual therapy in patients undergoing primary PCI.⁵³

Unfractionated heparin retains a class 1 recommendation for use during PCI, but a recent meta-analysis of pooled data from 23 studies has shown that enoxaparin is associated with significant reductions in the composite of death and MI and in major bleeding rates compared with unfractionated heparin.⁵⁴ These benefits were greatest for primary PCI, but were also seen in PCI for non-ST elevation MI and stable angina. The time may be right for a change of policy in favour of low-molecular-weight heparin during PCI.

Intravascular imaging—clinical benefit?

The clinical benefit of using IVUS to guide PCI remains controversial, although a pooled analysis of seven randomised BMS trials has concluded that IVUS-guided PCI is associated with a reduced risk of in-stent restenosis.⁵⁵ IVUS is also finding a role in assessing left main stem lesions for revascularisation.¹⁸ As a research tool, however, and for validation of non-invasive imaging of coronary stenosis, IVUS has proved particularly valuable.⁵⁶ Thus, in a recent study comparing coronary CT angiography and IVUS for plaque volume measurements, there was only modest agreement between the two methods (Bland—Altman limits of agreement —67 to +65 mm³), reflecting the limitations of coronary CT for assessing the extent of coronary disease.⁵⁷ While the ability to image across the coronary arterial wall is a particular strength of IVUS, the technology is limited by image resolution, which is considerably inferior to optical coherence tomography (OCT). In a substudy of ODESSA, for example, suboptimal stent deployment was identified by OCT at the level of individual stent struts, a detail that could never be reproduced by IVUS.⁵⁸ Increasingly, OCT is being used to assess stent strut endothelialisation, a recent Japanese study of everolimus-eluting stent implantation showing that, of 5931 struts assessed, 98.4% were endothelialised 8 months after implantation, an observation reflected in the low thrombotic risk for these second-generation DESs.⁵⁹

Intravascular imaging has also been used to assess plaque stability, the PROSPECT trial confirming that IVUS can differentiate stable from unstable plaque and predict adverse events.⁶⁰ A key feature of unstable plaque is thin-cap atherosclerosis, and recent data remind us that the inflammatory environment is an important determinant of instability, an OCT study showing a clear

association between the cap thickness of plaques and inflammatory plasma markers such as high-sensitivity C-reactive protein.⁶¹

Technical aspects of stenting—what have we learnt?

Overlapping stents

Re-endothelialisation of overlapping stent segments is slower, and most operators prefer single stent deployment for that reason.⁵⁸ However, in the real world, overlapping stent deployment is often unavoidable, and, for DESs, the conventional wisdom has been that homogeneous stents should be used to avoid elution of different pharmacological compounds within the overlapping segment. This has now been challenged by a Korean study of 1080 patients who received overlapping DESs.⁶² The study showed that cardiac death, MI or target lesion revascularisation occurred with similar frequency regardless of whether the DESs were homogeneous or heterogeneous.

Bifurcation stenting

Several studies have shown that a single, main vessel stent deployment provides outcomes that are comparable—and often superior—to two-stent deployment. Thus a combined analysis of the NORDIC Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study showed that, in patients randomised to ‘simple’ main vessel stenting, the composite MACE end point at 9 months occurred in 10.1% of patients compared with 17.3% of patients who underwent complex two-vessel stenting ($p=0.001$).⁶³ However, questions remain, particularly concerning the value of final kissing balloon inflations across the bifurcation following main-vessel stenting. This was addressed in a large observational study of 1055 patients undergoing bifurcation stenting.⁶⁴ A comparative propensity analysis of patients who did and did not have final kissing balloon inflations showed a higher incidence of MACE and target lesion revascularisation, mostly in the main vessel, for patients who had final kissing balloon inflations. The pendulum therefore has now swung away from final kissing balloon inflation, which may cause more harm than good.

Myocardial infarction—high-sensitivity troponin assays

Central to the diagnosis of acute MI is the demonstration of a raised and changing troponin concentration in the first 24 h after symptom onset. The availability of high-sensitivity troponin (hsTn) assays is likely to see diagnostic thresholds fall, with important implications for clinical management and cardiac outcomes. Thus, in a recent study in which hsTn-I was measured in 1038 patients with suspected ACS, values below the previous limit of detection (0.20 ng/ml) showed graded association with death or non-fatal MI.⁶⁵ In a further 1054 patients, the diagnostic threshold was lowered to 0.05 ng/

ml, and attending physicians were invited to modify their management accordingly. Rates of death and recurrent MI fell from 39% to 12% among patients with troponin concentrations 0.05–0.19 ng/ml, levels that would have been undetectable with conventional troponin assays. The investigators concluded that lowering the diagnostic threshold using hsTn assays has the potential to identify many high-risk individuals with suspected ACS and produce major improvements in their prognosis.

It has always been the recommendation that the diagnostic threshold level chosen for troponin should be based on a coefficient of variation of $\leq 10\%$, but new guidance is for the 99th centile value to be adopted regardless of assay imprecision.⁶⁶ The potential clinical impact of this change in guidance was evaluated in the same cohort as reported previously,⁶⁵ this time using a diagnostic threshold of 0.012 $\mu\text{g/l}$ (coefficient of variation 20.8%)⁶⁷ At 1 year, patients with troponin concentrations of 0.012–0.049 $\mu\text{g/l}$, who previously would have escaped a diagnosis of MI, were more likely to be dead or readmitted with recurrent MI than those with troponin concentrations <0.012 $\mu\text{g/l}$ (13% vs 3%, $p<0.001$). The authors concluded that lowering the diagnostic threshold to the 99th centile and accepting greater assay imprecision would identify more patients at high-risk of recurrent MI and death, but increase the diagnosis of MI by 46%. It remains to be established whether reclassification of these patients and treating them according to conventional MI guidelines will improve their outcomes.

hsTn assays will not only cause diagnostic thresholds for acute MI to fall, but may also allow identification of patients with apparently stable coronary disease who have vulnerable coronary lesions.⁶⁸ Thus a recent study has shown a strong correlation between hsTn-T and non-calcified plaque burden ($r=0.79$, $p<0.001$) in 124 patients with stable angina undergoing CT angiography, patients with remodelled non-calcified plaque having the highest hsTn-T values.⁶⁹ hsTn assays have already found clinical application for the early diagnosis of MI in patients with chest pain attending the emergency department. In the Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial, the use of hsTn-I within a panel of biomarkers allowed successful discharge of 32% of patients compared with 13% of patients receiving standard diagnostic procedures.⁷⁰ Beyond their central role for diagnosis, troponins also provide a measure of the severity of MI, and, in a report from the GRACE registry,⁷¹ incorporating 16 318 patients with non-ST elevation MI, each 10-fold increase in the troponin ratio was associated with stepwise increments in ventricular arrhythmias, heart failure, cardiogenic shock and death.⁷²

Non-culprit lesions in ACS

The importance of myocardial salvage during the acute phase of infarction is emphasised by the fact that prognosis is driven largely by ultimate infarct size. We could therefore hypothesise that treating all significant

lesions is beneficial. One of the first primary PCI randomised trials testing this hypothesis was reported last year. Among 214 patients with multivessel disease, adverse event rates during a mean follow-up of 2.5 years were higher with culprit-only PCI compared with multivessel PCI, whether performed during the index procedure or as a staged procedure afterwards.⁷³ However, the trial was small and not definitive, a more recent meta-analysis finding in favour of culprit-only primary PCI with a staged strategy for non-culprit lesions.⁷⁴ This has become the guideline recommendation and was further supported by analysis of observational data from the HORIZONS-AMI trial in which outcomes for 275 patients treated with single-procedure stenting were compared with outcomes for 393 patients treated with staged procedures.⁷⁵ The single-procedure group received significantly more stents yet had a significantly higher 12 month mortality (9.2% vs 2.3%) than the staged procedure group. The weight of evidence is now firmly in favour of culprit-only stenting during primary PCI.

Infarct size and myocardial salvage

Circadian rhythms in the onset of MI are well established, the morning hours being the period of greatest risk. Intriguingly, infarct size appears to show similar circadian variation, a retrospective analysis of 811 patients with STEMI showing that creatine kinase (CK) and troponin I curves peak between 06:00 h and noon.⁷⁶ Myocardial salvage in response to reperfusion therapy with PCI is the major strategy for limiting infarct size therapeutically and can now be quantified by cardiovascular magnetic resonance (CMR). A study of 208 patients presenting with STEMI confirmed that the extent of salvage measured by CMR is closely related to long-term prognosis, patients with a myocardial salvage index (MSI) above the median level having a lower number of adverse cardiovascular events (7 vs 26) and deaths (2 vs 12) after 18.5 months than patients with MSI below the median level.⁷⁷ Myocardial reperfusion, however, can itself exacerbate injury, by a variety of mechanisms which include interstitial haemorrhage. This can be detected by CMR and was reported in 25% of patients with STEMI treated successfully by primary PCI.⁷⁸ The presence of haemorrhage was an independent predictor of adverse remodelling, as reflected by increased left ventricular (LV) end-systolic volume at 3 months. The importance of interstitial haemorrhage as a predictor of LV remodelling was emphasised by the improvement in the area under the receiver operating characteristic curves from 0.699 to 0.826 when it was added to LV ejection fraction and infarct size in the predictive model. Microvascular obstruction after primary PCI is also predictive of remodelling, and in another CMR study was found to correlate significantly with reperfusion haemorrhage ($r^2=0.87$, $p<0.001$).⁷⁹

Strategies to protect against reperfusion injury remain high on the research agenda and have been the subject of recent review.⁸⁰ In one study the effect of erythropoietin was tested based on beneficial experi-

mental effects for reducing infarct size.⁸¹ However, the study was negative, with patients randomised to erythropoietin (50 000 IU) before primary PCI showing an increased incidence of microvascular obstruction and LV dilatation without reduction in infarct size compared with patients randomised to placebo. Another study using forearm plethysmography tested a bradykinin B2 receptor antagonist, based on the hypothesis that endogenous bradykinin is a mediator of reperfusion injury.⁸² The investigators found that remote ischaemic preconditioning abolished the impairment of endothelium-dependent vasomotor function induced by plethysmography, but bradykinin receptor blockade had no effect. Nevertheless, the finding that conditioning stimuli provide a clinically applicable means of protection against reperfusion injury was not new and has been replicated in other more recent clinical trials. A comparative primary PCI study of post-conditioning by staccato versus abrupt reperfusion, for example, showed that the staccato protocol was associated with better preservation of microvascular function and LV dimensions 12 months later.⁸³ Staccato reperfusion was also partially effective in another primary PCI study in which patients were randomised to staccato reperfusion versus control. Infarct size was unaffected, except in patients with large areas at risk in whom it was significantly reduced by post-conditioning.⁸⁴

The benefits of intra-aortic balloon counterpulsation (IABC) when cardiogenic shock complicates acute MI are generally accepted. Recently, the role of IABC for reducing infarct size in haemodynamically stable patients with anterior MI was tested in a randomised trial of 337 patients.⁸⁵ Infarct size at 3–5 days determined by MRI showed no significant difference between the groups, but those patients randomised to IABC showed a trend towards more vascular complications. The authors concluded that IABC produces no clinical benefit in this group of patients.

Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI)

Whether newer contrast agents, such as iso-osmolar contrast, have an impact on the CI-AKI risk is controversial.⁸⁶ Risk of CI-AKI is particularly high in patients presenting with an ACS, and recent data confirm it has a significant impact on clinical outcomes, including length of hospital stay and mortality.^{87,88} The ACS setting offers little time to apply reno-protective measures, and strategies requiring up to 12 h of prehydration are clearly impractical. The need for a change in practice was emphasised by Wi *et al*,⁸⁷ who concluded that renal function should be measured at baseline and after primary PCI, to refine risk stratification. Meanwhile consideration should be given to reno-protection with bicarbonate, which has been reported to be more effective than normal saline using short-infusion or singlebolus protocols.⁸⁹ In certain subgroups, such as patients requiring urgent surgery for infective endocarditis, preoperative coronary angiography does not appear to increase the risk of acute kidney injury,⁹⁰ but, in general, contrast exposure should be kept at as low a level as possible dur-

ing primary PCI. Meanwhile, randomised trials testing short-duration prehydration protocols or bolus applications of potentially reno-protective substances are needed.

Carotid artery stenosis—is stenting still an option?

Life style adjustment and secondary prevention drugs may not always be effective in protecting against progression of carotid atherosclerosis. A recent trial of weight reduction with rimonabant, for example, reported that a 5% reduction in body weight over 30 months failed to influence the progression of carotid disease compared with patients who received placebo.⁹¹ Many patients therefore require an interventional solution to their carotid disease, but whether this should be surgical or percutaneous remains contentious.⁹² A large randomised trial of 2502 patients with symptomatic or asymptomatic carotid stenosis showed no significant difference in the estimated rates of the primary composite end point (periprocedural stroke, MI, or death or any ipsilateral stroke within 4 years) and no differential treatment effect by symptomatic status.⁹³ However, a recent meta-analysis pooling data from 11 randomised trials comparing carotid endarterectomy (CEA) with carotid artery stenting (CAS) showed that the periprocedural risk of mortality or stroke was lower for CEA (OR 0.67, 95% CI 0.47 to 0.95), mainly driven by a decreased risk of minor stroke, whereas the risk of death or disabling stroke was similar between the two groups. The odds of periprocedural MI or cranial nerve injury were significantly higher in the CEA group.⁹⁴ Current NICE guidelines recognise CAS as a treatment option for patients with symptomatic carotid artery stenosis, but emphasise that patients need to understand the risk of stroke and other complications associated with this procedure. Patient selection should be carried out by a multidisciplinary team.⁹⁵

For asymptomatic carotid artery disease, the situation is even less clear. We know that patients with carotid stenosis undergoing cardiac surgery for their coronary artery disease have an increased periprocedural stroke risk and probably should be considered for treatment even if asymptomatic. The American guidelines recommend CEA if the stenosis is $\geq 80\%$, either before or combined with CABG. CAS before CABG is an alternative option with good results in patients who are considered 'high risk' for CEA.⁹⁶ Attempts to refine risk prediction in such patients have been the subject of considerable research, a recent carotid ultrasound study reporting that the total plaque area (HR 1.29, 95% CI 1.08 to 1.55), the number of plaques (HR 1.14, 95% CI 1.02 to 1.27) and the number of segments with plaque (HR 1.45, 95% CI 1.09 to 1.93) were all significantly associated with the 5-year risk of cerebrovascular events.⁹⁷

Transcatheter aortic valve implantation

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in older high-risk patients has yielded excellent results in most

centres, the 2-year follow-up of patients in the PARTNER trial supporting the procedure as an alternative to surgery in high-risk patients.⁹⁸ Thus improvement in valve areas was similar for TAVI and for surgery, with comparable rates of death and stroke during follow-up. However, paravalvular regurgitation was more common after TAVI and has been associated with significantly worse outcomes, the German registry reporting higher in-hospital mortality, even after multivariate adjustments for potential confounders (OR 2.50, 95% CI 1.37 to 4.55).⁹⁹ Another cause for concern is the potential for myocardial injury during TAVI, as evidenced by elevations of CK-MB in 77% of 101 patients undergoing uncomplicated procedures.¹⁰⁰ Median maximal CK-MB levels were higher for transapical than transfemoral access (22.6 ml vs 9.9 ml), but were unaffected by the presence of coronary artery disease. Elevations of cardiac troponin T were also observed and were predictive of cardiac death at 9 months. Clearly, therefore, TAVI, like surgery, is commonly associated with some degree of myocardial injury that is not benign. In most other respects, however, TAVI appears safe and has been associated with important symptomatic benefits, as reflected in the improvement in health-related quality of life reported by the PARTNER investigators.¹⁰¹ Smaller studies have reinforced these findings by reporting improvement in the 6 min walk distance and quality of life scores, while brain natriuretic peptide (BNP) levels decline substantially.¹⁰² Add to this the cost-effectiveness of TAVI in US and UK analyses, and it seems certain that indications will continue to expand.^{103 104} Indeed, off-label TAVI is commonplace, with reported outcomes that are comparable to on-label procedures.¹⁰⁵ Paradoxically, increasing TAVI activity appears to have led to a significant increase in referrals for surgical aortic valve replacement,¹⁰⁶ with Manchester, for example, seeing a 37% increase in surgical AVR activity within the 2 years of starting a TAVI programme.¹⁰⁷

Percutaneous mitral valve repair

The development of percutaneous systems for mitral valve repair in patients with severe mitral regurgitation has proved more challenging than TAVI. NICE gave a guarded verdict on the MitraClip device in 2010, recommending it only be used with 'special arrangements for clinical governance, consent and research for patients who are well enough for surgical mitral valve leaflet repair'.¹⁰⁸ This was based on the findings of the Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study (EVEREST) investigators in an observational study of 107 patients with moderate or severe mitral regurgitation, which reported a successful MitraClip implant in 74% of patients, of whom 66% achieved freedom from death, mitral valve surgery and severe mitral regurgitation ($\geq 3+$).¹⁰⁹ Since then the EVEREST investigators have undertaken a further observational study in 78 older patients at high risk of conventional surgery, which showed that the MitraClip device reduced mitral regurgitation in the majority of patients, with improvement in symptoms associated with significant LV reverse remodelling over 12 months.¹¹⁰ The benefits of the MitraClip appear closely

related to its efficacy in reducing mitral regurgitation, the midterm outcomes showing significant association with the acute haemodynamic response.¹¹¹

Alcohol septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy

Three studies have recently reported longer-term outcomes after alcohol septal ablation in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The results have been encouraging. Among 874 patients with class III or IV symptoms in a US study, six (0.7%) died in relation to the procedure, and survival estimates at 1, 5 and 9 years were 97%, 86% and 74%, respectively.¹¹² Symptoms improved to class I or II in all but 5% of cases, although 13% required repeat ablation and 3% required surgical myomectomy. In a Canadian study of 649 patients with HCM, 38% were managed conservatively, and 62% underwent invasive therapy with alcohol septal ablation (21%), surgical myomectomy (71%) or dual chamber pacing (8%).¹¹³ In multivariate analysis, invasive therapy was independently associated with better overall survival (HR 0.6; 95% CI 0.4 to 0.97, $p=0.04$), but not with HCM-related survival. Among the invasive group, the pacemaker-treated group fared less well than patients treated with septal ablation or myomectomy, questioning the call for a reappraisal of pacemaker therapy in a recent Spanish study that reported favourable long-term results in a group of 50 patients.¹¹⁴ Finally, a Scandinavian study reported marked reductions in outflow tract gradients in response to 313 ablation procedures in 279 patients with HCM, of whom 94% had class III/IV symptoms.¹¹⁵ Only 21% had class II/IV symptoms at 1 year, with little change thereafter. Estimated survival rates at 1, 5 and 10 years were 97%, 87% and 67%, respectively, and were comparable to survival rates in an age- and gender- matched population. Taken together, these studies testify to the long-term benefits of alcohol septal ablation in HCM, which appears to be a valid alternative to surgery in symptomatic HCM that does not respond to medical therapy.

References

1. Gray HH, Henderson RA, de Belder MA, *et al.* Guideline Development Group. Early management of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary of NICE guidance. *Heart* 2010; 96: 1662-8.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
3. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, *et al.* COURAGE Trial Research Group, Mancini GB. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 677-87.
4. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 312-19.
5. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012; 98: 500-7.
6. Borden WB, Redberg RF, Mushlin AI, *et al.* Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011; 305: 1882-9.

7. Aversano T, Lemmon CC, Liu L; Atlantic CPORT Investigators. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 1792-802. Epub 2012 Mar 25.
8. Singh M, Holmes DR Jr, Dehmer GJ, *et al.* Percutaneous coronary intervention at centers with and without on-site surgery: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 306: 2487-94.
9. Epstein AJ, Polsky D, Yang F, *et al.* Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008. *JAMA* 2011; 305: 1769-76.
10. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, *et al.* The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011; 97: 445-6.
11. Chan PS, Patel MR, Klein LW, *et al.* Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011; 306: 53-61.
12. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, *et al.* Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery Investigators. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1016-26.
13. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, *et al.* Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012; 366: 1467-76.
14. Rao SV, Kaltenbach LA, Weintraub WS, *et al.* Prevalence and outcomes of same-day discharge after elective percutaneous coronary intervention among older patients. *JAMA* 2011; 306: 1461-7.
15. Khawaja FJ, Shah ND, Lennon RJ, *et al.* Factors associated with 30-day readmission rates after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2012; 172: 112-17.
16. Brennan JM, Dai D, Patel MR, *et al.* Characteristics and long-term outcomes of percutaneous revascularization of unprotected left main coronary artery stenosis in the United States: a report from the National Cardiovascular Data Registry, 2004 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 648-54.
17. Park SJ, Kim YH, Park DW, *et al.* Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 1718-27.
18. de la Torre Hernandez JM, Hernandez Hernandez F, Alfonso F, *et al.* LITRO Study Group (Spanish Working Group on Interventional Cardiology). Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 351-8.
19. Garg S, Serruys PW. Drug-eluting stents: a reappraisal. *Heart* 2010; 96: 489-93.
20. de Waha A, Dibra A, Kufner S, *et al.* Long-term outcome after sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 561-70.
21. Baber U, Mehran R, Sharma SK, *et al.* Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1569-77.
22. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, *et al.* Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 1393-402.
23. Meier P, Brilakis ES, Corti R, *et al.* Drug-eluting versus bare-metal stent for treatment of saphenous vein grafts: a meta-analysis. *PLoS One* 2010; 5: e11040.
24. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, *et al.* Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 977-87.
25. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, *et al.* Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1578-88.
26. Johnman C, Pell JP, Mackay DF, *et al.* Clinical outcomes following radial versus femoral artery access in primary or rescue percutaneous coronary intervention in Scotland: retrospective cohort study of 4534 patients. *Heart* 2012; 98: 552-7.
27. Patterson T, Foale RA. If the radial artery is the new standard of care in primary percutaneous coronary intervention, why is most intervention done by the femoral approach? *Heart* 2011; 97: 521-2.
28. Cayla G, Silvain J, Barthelémy O, *et al.* Trans-radial approach for catheterisation in non-ST segment elevation acute coronary syndrome: an analysis of major bleeding complications in the ABOARD Study. *Heart* 2011; 97: 887-91.
29. Mamas MA, Ratib K, Routledge H, *et al.* Influence of access site selection on PCI-related adverse events in patients with STEMI: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2012; 98: 303-11.
30. Vink MA, Amoroso G, Dirksen MT, *et al.* Routine use of the transradial approach in primary percutaneous coronary intervention: procedural aspects and outcomes in 2209 patients treated in a single high-volume centre. *Heart* 2011; 97: 1938-42.
31. Amoroso G, Kiemeneij F. Transradial access for primary percutaneous coronary intervention: the next standard of care? *Heart* 2010; 96: 1341-4.
32. Vuurmans T, Byrne J, Fretz E, *et al.* Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries). *Heart* 2010; 96: 1538-42.
33. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, *et al.* Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1409-20.
34. Siller-Matula JM, Huber K, Christ G, *et al.* Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2010; 97: 98-105.
35. Patti G, Barcsi G, Orlic D, *et al.* Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1592-9.
36. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, *et al.* High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011; 97: 983-90.
37. Bouman HJ, Harmsze AM, van Werkum JW, *et al.* Variability in on-treatment platelet reactivity explained by CYP2C19*2 genotype is modest in clopidogrel pretreated patients undergoing coronary stenting. *Heart* 2011; 97: 1239-44.
38. Park KW, Park JJ, Lee SP, *et al.* Cilostazol attenuates on-treatment platelet reactivity in patients with CYP2C19 loss of function alleles receiving dual antiplatelet therapy: a genetic substudy of the CILON-T randomised controlled trial. *Heart* 2011; 97: 641-7.
39. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, *et al.*; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097-105.
40. Sambu N, Dent H, Englyst N, *et al.* Effect of clopidogrel withdrawal on platelet reactivity and vascular inflammatory biomarkers 1 year after drug-eluting stent implantation: results of the prospective, single-centre CESSATION study. *Heart* 2011; 97: 1661-7.
41. Warner TD, Armstrong PC, Curzen NP, *et al.* Dual antiplatelet therapy in cardiovascular disease: does aspirin increase clinical risk in the presence of potent P2Y12 receptor antagonists? *Heart* 2010; 96: 1693-4.
42. Smit JJ, van Werkum JW, ten Berg J, *et al.* Prehospital triple antiplatelet therapy in patients with acute ST elevation myocardial infarction leads to better platelet aggregation inhibition and clinical outcome than dual antiplatelet therapy. *Heart* 2010; 96: 1815-20.
43. Hill RA, Chung H, George E, *et al.* Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention: NICE technology appraisal guidance. *Heart* 2010; 96: 1407-8.
44. Eshaghian S, Shah PK, Kaul S. Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart* 2010; 96: 656-61.
45. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.

46. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
47. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, *et al.* Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in myocardial infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010; 121: 71–9.
48. Nikolic E, Janzon M, Hauch O, *et al.* Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. Published Online First: 19 June 2012.
49. Hochtl T, Farhan S, Wojta J, *et al.* New anticoagulant agents in acute coronary syndromes. *Heart* 2010; 97: 244–52.
50. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, *et al.* HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2193–204.
51. Schwenkglens M, Toward TJ, Plent S, *et al.* Cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2012; 98: 544–51.
52. Koutouzis M, Lagerqvist B, James S, *et al.* Unfractionated heparin administration in patients treated with bivalirudin during primary percutaneous coronary intervention is associated with lower mortality and target lesion thrombosis: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Heart* 2011; 97: 1484–8.
53. Langrish JP, Fox KA. Optimal antithrombotic treatment during primary percutaneous coronary intervention? *Heart* 2011; 97: 1459–60.
54. Silvain J, Beygui F, Bartheeleemy O, *et al.* Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344: e553.
55. Parise H, Maehara A, Stone GW, *et al.* Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol* 2011; 107: 374–82.
56. Gauss S, Achenbach S, Pflederer T, *et al.* Assessment of coronary artery remodelling by dual-source CT: a head-to-head comparison with intravascular ultrasound. *Heart* 2011; 97: 991–7.
57. Schepis T, Marwan M, Pflederer T, *et al.* Quantification of non-calcified coronary atherosclerotic plaques with dual-source computed tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Heart* 2010; 96: 610–15.
58. Tahara S, Bezerra HG, Sirbu V, *et al.* Angiographic, IVUS and OCT evaluation of the long-term impact of coronary disease severity at the site of overlapping drug-eluting and bare metal stents: a substudy of the ODESSA trial. *Heart* 2010; 96: 1574–8.
59. Inoue T, Shite J, Yoon J, *et al.* Optical coherence evaluation of everolimus-eluting stents 8 months after implantation. *Heart* 2010; 97: 1379–84.
60. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–35.
61. Li QX, Fu QQ, Shi SW, *et al.* Relationship between plasma inflammatory markers and plaque fibrous cap thickness determined by intravascular optical coherence tomography. *Heart* 2010; 96: 196–201.
62. Her SH, Yoo KD, Park CS, *et al.* Long-term clinical outcomes of overlapping heterogeneous drug-eluting stents compared with homogeneous drug-eluting stents. *Heart* 2011; 97: 1501–6.
63. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, *et al.* Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled-analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 57–64.
64. Gwon HC, Hahn JY, Koo BK, *et al.* Final kissing ballooning and long-term clinical 91. outcomes in coronary bifurcation lesions treated with 1-stent technique: results from the COBIS registry. *Heart* 2011; 98: 225–31.
65. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, *et al.* Implementation of a sensitive troponin I 92. assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011; 305: 1210–16.
66. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, *et al.* Being rational about (im) precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/ 94. World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem* 2010; 56: 941–3.
67. Mills NL, Lee KK, McAllister DA, *et al.* Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study. *BMJ* 2012; 344: e1533.
68. Baker JO, Reinhold J, Redwood S, *et al.* Troponins: redefining their limits. *Heart* 2011; 97: 447–52.
69. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, *et al.* Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart* 2010; 97: 823–31.
70. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, *et al.* The Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart* 2010; 97: 190–6.
71. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, *et al.* The Global registry of acute coronary events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart* 2010; 96: 1095–101.
72. Jolly SS, Shenkman H, Brieger D, *et al.* Quantitative troponin and death, cardiogenic shock, cardiac arrest and new heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTE ACS): insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2010; 97: 197–202.
73. Politi L, Sgura F, Rossi R, *et al.* A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010; 96: 662–7.
74. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, *et al.* Culprit vessel only versus multivessel 102. and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 692–703.
75. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, *et al.* HORIZONS-AMI Trial Investigators. Prognostic impact of staged versus “one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 704–11.
76. Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, *et al.* Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart* 2011; 97: 970–6.
77. Eitel I, Desch S, de Waha S, *et al.* Long-term prognostic value of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *Heart* 2011; 97: 2038–45.
78. Mather AN, Fairbairn TA, Ball SG, *et al.* Reperfusion haemorrhage as determined 106. by cardiovascular MRI is a predictor of adverse left ventricular remodelling and markers of late arrhythmic risk. *Heart* 2010; 97: 453–9.
79. O’Regan DP, Ariff B, Neuwirth C, *et al.* Assessment of severe reperfusion injury with T2* cardiac MRI in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 1885–91.
80. Kharbanda RK. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischaemia-reperfusion injury. *Heart* 2010; 96: 1179–86.
81. Ludman AJ, Yellon DM, Hasleton J, *et al.* Effect of erythropoietin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention: a randomised controlled clinical trial. *Heart* 2011; 97: 1560–5.
82. Pedersen CM, Schmidt MR, Barnes G, *et al.* Bradykinin does not mediate remote ischaemic preconditioning or ischaemia-reperfusion injury in vivo in man. *Heart* 2011; 97: 1857–61.
83. Ikonomidis I, Iliodromitis EK, Tzortzis S, *et al.* Staccato reperfusion improves myocardial microcirculatory function and long-term left ventricular remodelling: a randomised contrast echocardiography study. *Heart* 2010; 96: 1898–903.
84. Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, *et al.* Effect of postconditioning on infarct size in 112. patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 1710–15.

85. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, *et al.* Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the 113. CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1329-37.
86. Reed M, Meier P, Tamhane UU, *et al.* The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 645-54.
87. Wi J, Ko YG, Kim JS, *et al.* Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with 115. acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011; 97: 1753-7.
88. Gallagher S, Knight C. Contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011; 97: 1723-5.
89. Meier P, Gurm HS. Is simpler also better? Brief sodium bicarbonate infusion to prevent contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1042-3.
90. Hekimian G, Kim M, Passefort S, *et al.* Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart* 2010; 96: 696-700.
91. O'Leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, *et al.* Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart* 2011; 97: 1143-50.
92. Roffi M. Peripheral arterial disease. Current evidence for carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Heart* 2010; 96: 636-42.
93. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, *et al.*; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
94. Meier P, Knapp G, Tamhane U, *et al.* Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ* 2010; 340: c467.
95. Neequaye SK, Halliday AW. Carotid artery stenting: the 2011 NICE guidelines. *Heart* 2011; 98: 274-5.
96. Venkatachalam S, Gray BH, Mukherjee D, *et al.* Contemporary management of concomitant carotid and coronary artery disease. *Heart* 2010; 97: 175-80. Xie W, Liang L, Zhao L, *et al.* Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart* 2011; 97: 1326-31.
97. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, *et al.* PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366: 1686-95.
98. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, *et al.* Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 2010; 97: 899-906.
99. Rodes-Cabau J, Gutierrez M, Bagur R, *et al.* Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1988-99.
100. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, *et al.* Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Investigators. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 124: 1964-72.
101. Gotzmann M, Hehen T, Gerding A, *et al.* Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on neurohormonal activation, quality of life and 6-minute walk test in severe and symptomatic aortic stenosis. *Heart* 2010; 96: 1102-6.
102. Watt M, Mealing S, Eaton J, *et al.* Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in patients ineligible for conventional aortic valve replacement. *Heart* 2011; 98: 370-6.
103. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, *et al.* PARTNER Investigators. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). *Circulation* 2012; 125: 1102-9.
104. Piazza N, Otten A, Schultz C, *et al.* Adherence to patient selection criteria in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with the 18F CoreValve ReValving System. *Heart* 2010; 96: 19-26.
105. Tamburino C, Capodanno D, Ussia GP. TAVI as a threat to surgical practice: "much ado about nothing" or "the quiet before the storm"? *Heart* 2010; 96: 1609-10.
106. Grant SW, Devbhandari MP, Grayson AD, *et al.* What is the impact of providing a transcatheter aortic valve implantation service on conventional aortic valve surgical activity: patient risk factors and outcomes in the first 2 years. *Heart* 2010; 96: 1633-7.
107. Farouque HMO, Clark DJ. Percutaneous mitral valve leaflet repair for mitral regurgitation: NICE guidance. *Heart* 2010; 96: 385-7.
108. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, *et al.* Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 686-94.
109. Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, *et al.* EVEREST II Investigators. EVEREST II randomized clinical trial: predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(4 Suppl): S60-3.
110. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, *et al.* Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart* 2012; 98: 126-32.
111. Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, *et al.* Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2322-8.
112. Ball W, Ivanov J, Rakowski H, *et al.* Long-term survival in patients with resting obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparison of conservative versus invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2313-21.
113. Galve E, Sambola A, Saldana G, *et al.* Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart* 2010; 96: 352-6.
114. Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, *et al.* Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a Scandinavian multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 256-65.



ESC/EAS preporuke za dijagnostiku i lečenje dislipidemija

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



European Heart Journal (2011) 32, 1769-1818

doi:10.1093/eurheartj/ehs158

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC/EAS Guidelines 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)

Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**

Authors/Task Force Members: Željko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia) Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson)* (Italy), Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees: Jeroen Bax (CPG Chairperson 2010-2012), (The Netherlands), Alec Vahanian (CPG Chairperson 2008-2010) (France), Angelo Auricchio (Switzerland), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Richard Hobbs (UK), Arno Hoes (The Netherlands), Peter Kearney (Ireland), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Don Poldermans (The Netherlands), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Panos Vardas (Greece), Petr Widimsky (Czech Republic), Stephan Windecker (Switzerland), Document Reviewers: Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (France), Don Poldermans (Co-Review Coordinator) (The Netherlands), Guy Berkenboom (Belgium), Jacqueline De Graaf (The Netherlands), Olivier Descamps (Belgium), Nina Gotcheva (Bulgaria), Kathryn Griffith (UK), Guido Francesco Guida (Italy), Sadi Gulec (Turkey), Yaakov Henkin (Israel), Kurt Huber (Austria), Y. Antero Kesaniemi (Finland), John Lekakis (Greece), Athanasios J. Manolis (Greece), Pedro Marques-Vidal (Switzerland), Luis Masana (Spain), John McMurray (UK), Miguel Mendes (Portugal), Zurab Pagava (Georgia), Terje Pedersen (Norway), Eva Prescott (Denmark), Quiteria Rato (Portugal), Giuseppe Rosano (Italy), Susana Sans (Spain), Anton Stalenhoef (The Netherlands), Lale Tokgozoglu (Turkey), Margus Viigimaa (Estonia), M. E. Wittekoek (The Netherlands), Jose Luis Zamorano (Spain).

* Corresponding authors: Željko Reiner (ESC Chairperson), University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Šalata 2, 10 000 Zagreb, Croatia. Tel: + 385 1 492 0019, Fax: +385 1 481 8457, Email: zreiner@kbc-zagreb.hr; Alberico L. Catapano (EAS Chairperson), Department of Pharmacological Science, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milano, Italy. Tel: +39 02 5031 8302, Fax: +39 02 5031 8386, Email: Alberico.Catapano@unimi.it

** Other ESC entities having participated in the development of this document:

Associations: Heart Failure Association.

Working Groups: Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart, Thrombosis.

Councils: Cardiology Practice, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Imaging.

The content of these European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) 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. **Disclaimer.** The ESC Guidelines represent the views of the ESC and the EAS, were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them fully into account when exercising their clinical judgement. The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patients, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

©2011 The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

SADRŽAJ

1. UVOD

2. UVOD U MATERIJU

- 2.1 Obim problema
- 2.2 Dislipidemije

3. UKUPNI KARDIOVASKULARNI RIZIK

- 3.1 Procena ukupnog kardiovaskularnog rizika
- 3.2 Nivoi rizika

4. PROCENA LABORATORIJSKIH PARAMETARA LIPIDNIH I LIPOPROTEINSKIH FRAKCIJA

5. TERAPIJSKI CILJEVI

6. PROMENE ŽIVOTNIH NAVIKA U CILJU POBOLJŠANJA VREDNOSTI LIPIDNOG PROFILA

- 6.1 Uticaj životnih navika na vrednosti ukupnog holesterola i holesterola niske gustine
- 6.2 Uticaj životnih navika na vrednosti triglicerida
- 6.3 Uticaj životnih navika na vrednosti holesterola visoke gustine
- 6.4 Dijetetski suplementi i hrana koja utiče na plazmatske vrednosti lipida
- 6.5 Preporuke za promenu životnih navika

7. LEKOVI U TERAPIJI HIPERHOLESTEROLEMIJE

- 7.1 Statini
- 7.2 Sekvestranti žučnih kiselina
- 7.3 Inhibitori apsorpcije holesterola
- 7.4 Nikotinska kiselina
- 7.5 Kombinacije lekova
 - 7.5.1 Statini i sekvestranti žučnih kiselina
 - 7.5.2 Statini i inhibitori apsorpcije holesterola
 - 7.5.3 Druge kombinacije
- 7.6 Afereza lipoproteina niske gustine
- 7.7 Perspektive za budućnost

8. LEKOVI U TERAPIJI HIPERTRIGLICERIDEMIJE

- 8.1 Terapija hipertrigliceridemije
- 8.2 Fibrati
- 8.3 Nikotinska kiselina
- 8.4 n-3 masne kiseline
- 8.5 Kombinacije lekova
 - 8.5.1 Statini i fibrati
 - 8.5.2 Statini i nikotinska kiselina
 - 8.5.3 Statini i n-3 masne kiseline

9. LEKOVI KOJI UTIČU NA LIPOPROTEINE VISOKE GUSTINE

- 9.1 Statini
- 9.2 Fibrati
- 9.3 Nikotinska kiselina
- 9.4 Inhibitori holesteril-estar transfer proteina
- 9.5 Buduće perspektive

10. TERAPIJA DISLIPIDEMIJA U RAZLIČITIM KLINIČKIM MILJEIMA

- 10.1 Porodične dislipidemije
 - 10.1.1 Porodična kombinovana hiperlipidemija
 - 10.1.2 Porodična hiperholesterolemija
 - 10.1.3 Porodična disbetalipoproteinemija
 - 10.1.4 Porodična deficijencija lipoprotein lipaze
 - 10.1.5 Drugi nasledni poremećaji metabolizma lipoproteina
- 10.2 Deca
- 10.3 Žene
- 10.4. Starije osobe
- 10.5 Metabolički sindrom i dijabetes
- 10.6 Bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom i bolesnici koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji
- 10.7 Srčana insuficijencija i valvularne bolesti
- 10.8 Autoimune bolesti
- 10.9 Bubrežne bolesti
- 10.10 Bolesnici kojima su transplantirani organi
- 10.11 Periferna arterijska bolest
- 10.12 Cerebrovaskularni insult
- 10.13 Bolesnici inficirani virusom humane imunodeficijencije

11. PRAĆENJE VREDNOSTI LIPIDA I ENZIMA KOD BOLESNIKA NA TERAPIJI LEKOVIMA ZA SMANJIVANJE VREDNOSTI LIPIDA

12. KAKO UNAPREDITI PROGRAM PRIDRŽAVANJA PROMENA NAČINA ŽIVOTA I KOMPLIJANSU TOKOM MEDIKAMENTNE TERAPIJE

13. REFERENCE

- Adenda na sajtu ESC-a:
- Addendum I. SCORE tablice sa holesterolom visoke gustine
- Addendum II. Praktični način postizanja ciljnih vrednosti holesterola niske gustine
- Addendum III. Inhibitori i induktori enzimskih puteva koji sudeluju u metabolizmu statina
- Addendum IV. Dodatne reference

1. UVOD

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 svakog pacijenta u datom stanju, uzimajući u obzir 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 uputstva i usaglašanih stručnih dokumenata izdato je u poslednjih nekoliko godina od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC), 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>.

Ukratko, biraju se eksperti iz odgovarajućih oblasti koji su izvršili sveobuhvatni pregled objavljenih dokaza o dijagnostici i terapijskim procedurama za lečenje i/ili prevenciju datog stanja. Sprovedena je kritička evaluacija dijagnostičkih i terapijskih procedura koje se izvode, uključujući procenu odnosa „rizik/korist”. Procene očekivanih zdravstvenih ishoda za veće populacije bile su uključene tamo gde postoje podaci. Nivo dokaza i snaga preporuka za konkretne terapijske opcije mereni su i ocenjivani prema predefinisanim skalama, kao što je navedeno 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 na fajlu u sedištu ESC. Sve promene u vezi sa sukobom interesa koje se javljaju tokom perioda pisanja moraju biti prijavljene ESC. Izveštaj Radne grupe je u celini finansijski podržan od ESC i izrađen je bez ikakvog učešća farmaceutskih firmi, proizvođača medicinske ili hirurške opreme. ESC Odbor za lekarske vodiče (CPG) nadzire i koordinira pripremom novih vodiča i usaglašanih 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. Nakon objavljivanja, širenje preporuke je od izuzetnog značaja. Džepne i lične digitalne (PDA) verzije mogu biti preuzete i korišćene na mestu lečenja.

Neke ankete su pokazale da korisnici kojima su namenjene ponekad nisu svesni postojanja preporuka, ili ih jednostavno ne sprovedu u praksi. Dakle, sprovođenje programa za nove preporuke formira važnu komponentu širenja znanja. Sastanci organizovani od strane ESC usmereni su ka članicama nacionalnih udruženja i ključnim liderima u Evropi. Sastanci o sprovođenju preporuka mogu biti organizovani na nacionalnom nivou kada su smernice usvojene od strane članica ESC udruženja i prevedene na nacionalni jezik. Programi sprovođenja preporuka su potrebni jer je dokazano da se na ishod bolesti može povoljno uticati temeljnom primenom kliničkih preporuka.

Dakle, zadatak pisanja preporuka i usaglašanih stručnih dokumenata obuhvata ne samo integraciju najnovijih istraživanja, već i stvaranje obrazovnih sredstava i programa za sprovođenje preporuka. Povezanost između kliničkog istraživanja, pisanja preporuka i njihove primene u kliničkoj praksi može biti kompletna samo onda ako su istraživanja (i baze podataka) sprovedena tako da dokažu da je svakodnevna praksa u skladu sa onim što je preporučeno u uputstvima. Takvi pregledi i baze podataka takođe omogućavaju da se proceni uticaj sprovođenja smernica na ishod lečenja pacijenata.

Smernice i preporuke treba da pomognu lekarima pri donošenju odluka u svakodnevnoj praksi. Međutim, konačnu presudu u vezi sa lečenjem pojedinačnog pacijenta mora doneti lekar zadužen za njegovo/njeno lečenje.

Tabela 1. Klase Preporuka

Klase preporuka	Definicija
Klasa I	Dokazi i/ili opšta saglasnost da je dato lečenje ili procedura korisna i efikasna.
Klasa II	Protivurečni dokazi i/ili razlike u mišljenju o korisnosti/efikasnosti datog lečenja ili procedure
Klasa IIa	Procena dokaza/mišljenja je u prilog korisnosti/efikasnosti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost nije dovoljno dobro određena dokazima/mišljenjem
Klasa III	Dokaz ili opšta saglasnost da lečenje/procedura nije korisna, a u nekim slučajevima može biti i štetna.

Tabela 2. Nivo 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

DISLIPIDEMIJE

2. UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) u čijoj je osnovi ateroskleroza i tromboza arterijskih krvnih sudova je vodeći uzrok ranog mortaliteta i invaliditeta u Evropi, a učestalost raste i u zemljama u razvoju. U Evropskoj uniji direktni i indirektni godišnji troškovi koje nose KVB iznose oko 192 milijarde evra.

Glavni klinički entiteti su koronarna bolest (KB), ishemijski moždani udar (MU) i periferna arterijska bolest (PAB).

Uzroci ovih KVB su multifaktorijalni. Neki od ovih faktora, kao što je pušenje, nedostatak fizičke aktivnosti i navike u ishrani, odnose se na način života, i prema tome mogu se modifikovati. Drugi faktori rizika, kao što je povišen krvni pritisak, dijabet tip 2 i dislipidemije, takođe se mogu modifikovati, a ostali, kao što su starost i muški pol, ne mogu se modifikovati.

Ove preporuke se bave lečenjem dislipidemija kao osnovnim i integralnim delom prevencije KVB.

Prevenciju i lečenje dislipidemija treba uvek razmatrati u širem okviru prevencije KVB, čime se bave Preporuke za prevenciju kardiovaskularnih oboljenja, Evropskog udruženja kardiologa²⁻⁵. Poslednja verzija ovih preporuka je štampana 2007. godine, a dopuna je dostupna od 2012. godine.

Zajedničke preporuke Evropskog udruženja kardiologa i Evropskog društva za aterosklerozu za terapiju dislipidemija su komplementarne preporukama za prevenciju KVB u kliničkoj praksi i nisu namenjene samo lekarima (npr. opšte prakse i kardiolozima) koji se bave prevencijom KVB, već i specijalistima sa klinika za poremećaje lipida i metaboličkih jedinica koji se bave onim dislipidemijama koje je teže klasifikovati i lečiti.

2.2 Dislipidemije

Metabolizam lipida može biti poremećen na različite načine dovodeći do promena u funkciji i/ili nivou lipoproteina. Ovaj poremećaj sam ili kroz interakciju sa ostalim KV faktorima rizika može da utiče na razvoj ateroskleroze.

Prema tome, dislipidemije obuhvataju širok spektar poremećaja lipida, od kojih su neki vrlo značajni u prevenciji KVB. Dislipidemije mogu biti posledica drugih oboljenja (sekundarne dislipidemije) ili interakcije između genetske predispozicije i faktora okoline.

Povišene vrednosti ukupnog holesterola (UC) i holesterola niske gustine (LDL-C) privlače najviše pažnje naročito zbog činjenice da se mogu modifikovati promenom načina života i medikamentnom terapijom. Dokazi da smanjenje UC i LDL-C može da prevenira KVB su jaki i nedvosmisleni, a bazirani su na rezultatima brojnih randomizovanih kontrolisanih studija. Regulacija nivoa UC i LDL-C prema tome i dalje predstavlja glavni cilj terapije.

Pored povišenog nivoa UC i LDL-C, čini se da i neki drugi poremećaji lipida predisponiraju rani razvoj ateroskleroze. Poseban oblik nazvan aterogena lipidna trijada je češći od ostalih i predstavlja istovremeno postojanje povišenih vrednosti ostataka lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL), koje se manifestuje kao blago povišen nivo triglicerida, i povišen nivo lipoproteinskih partikula niske gustine (LDL) uz smanjen nivo HDL holesterola. Međutim, dokazi iz kliničkih studija o efikasnosti i bezbednosti intervencija za smanjenje rizika za KVB u ovom obliku dislipidemija su ograničeni, tako da se ovaj oblik ili njegove komponente mogu smatrati *moгуćim ciljevima* u prevenciji KVB.

Dislipidemije mogu imati različit značaj u pojedinim podgrupama bolesnika, što se odnosi na genetsku predispoziciju i/ili udružena oboljenja. Ovo zahteva posebnu pažnju uz procenu i lečenje ukupnog KV rizika.

3. UKUPNI KARDIOVASKULARNI RIZIK

3.1 Procena ukupnog kardiovaskularnog rizika

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

Osnova za ukupni KV rizik

Sve važeće preporuke za prevenciju KVB u kliničkoj praksi savetuju procenu ukupnog rizika za koronarnu bo-

lest ili ukupnog KV rizika, pošto su kod većine osoba aterosklerotske KVB 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), and the WHO (World Health Organization).^{6,7}

Većina preporuka koristi sistem za procenu rizika baziran bilo na Framingham bilo na SCORE projektu.^{8,9}

Većina sistema za procenu rizika u praksi daje slične rezultate, ukoliko se primene na populaciji koja je u zadovoljavajućoj meri slična onoj na osnovu koje su i sami rezultati dobijeni^{6,7}, a mogu se ponovo koristiti za primenu u drugim populacijama.⁶ Trenutno važeće Evropske preporuke za prevenciju KVB u kliničkoj praksi⁵, preporučuju upotrebu SCORE sistema pošto je on zasnovan na velikoj, reprezentativnoj evropskoj kohorti.

Tablice rizika, kao što je SCORE, imaju za cilj da olakšaju procenu rizika kod naizgled zdravih ljudi bez znakova kliničke ili prekliničke forme bolesti. Bolesnici koji su imali neki klinički događaj, kao što je akutni koronarni sindrom (AKS) ili moždani udar, pod visokim su rizikom za nove događaje i automatski zahtevaju intenzivno lečenje faktora rizika.

Prema tome, iako se dalje u poglavlju detaljno prikazuju, vrlo jednostavni principi procene rizika se mogu definisati na sledeći način:

(1) Oni sa

- Poznatim KV oboljenjem
- Bolesnici sa dijabetom tipa 2 ili tipa 1 sa mikroalbuminurijom
- Izrazito visokim vrednostima pojedinačnih faktora rizika
- Hroničnim oboljenjem bubrega su:

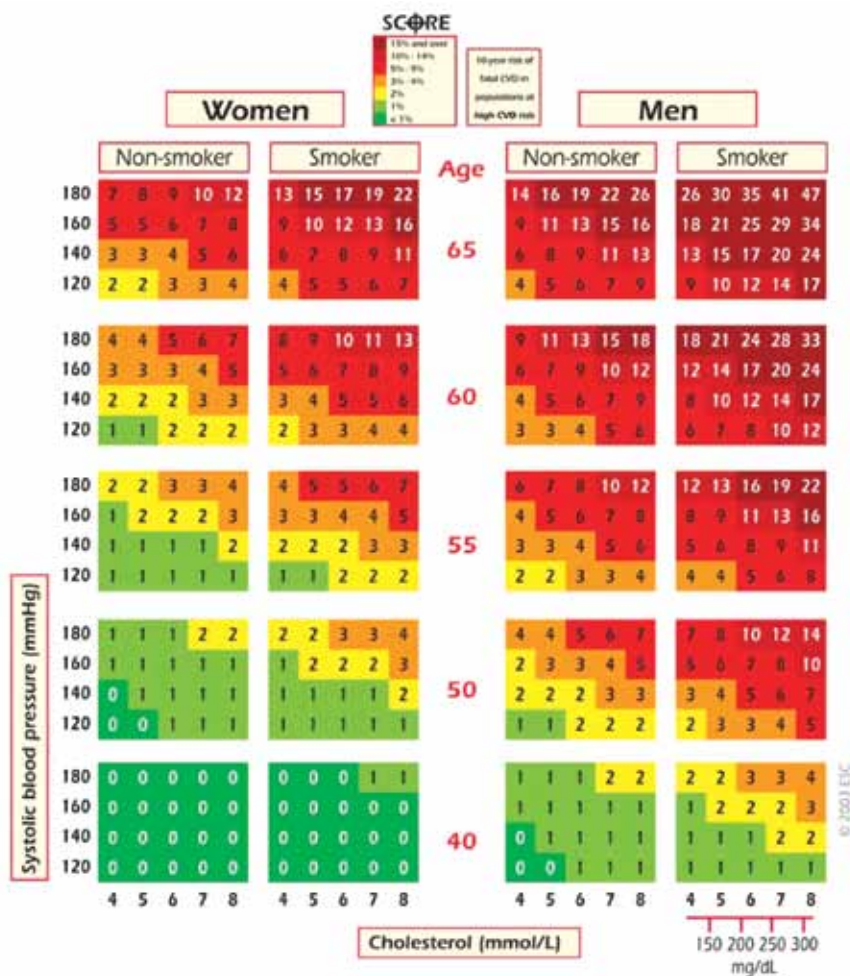
AUTOMATSKI POD VISOKIM UKUPNIM KARDIOVASKULARNIM RIZIKOM i zahtevaju aktivno lečenje svih faktora rizika

(2) Za sve ostale osobe proporučuje se korišćenje sistema za procenu rizika kao što je SCORE, kako bi se procenio ukupni KV rizik pošto veliki broj ljudi ima više faktora rizika koji u kombinaciji mogu dati neočekivani visok ukupni KV rizik

SCORE sistem se razlikuje od prethodnih sistema za procenu rizika u nekoliko važnih elemenata, i u izvesnoj meri je modifikovan za ove preporuke.

SCORE sistem procenjuje 10-godišnji rizik za pojavu prvog fatalnog aterosklerotskog događaja bilo da je reč o srčanom udaru, moždanom udaru ili drugim okluzivnim arterijskim oboljenjima uključujući iznenadnu srčanu smrt. Procene rizika su date u obliku tablica za regione u Evropi sa visokim, odnosno niskim rizikom (videti Slike 1 i 2). Svi kodovi iz međunarodne klasifikacije bolesti za koje se pretpostavlja da su aterosklerotske u osnovi su uključeni. Većina ostalih sistema procenjuje samo rizik od koronarne arterijske bolesti.

Nova nomenklatura u preporukama iz 2007. podrazumeva da svako čiji je 10-godišnji rizik od KV smrti $\geq 5\%$ u suštini ima povećan rizik. Razlozi da se u sistemu koristi procena fatalnih umesto ukupnih fatalnih + nefatalnih događaja leže u činjenici da nefatalni događaji zavise od definicije, razvoja dijagnostičkih testova i metoda za validaciju, koji svi mogu značajno varirati, rezultirajući u veoma varijabilnim



Slika 1. SCORE tabela desetogodišnjeg rizika za fatalno kardiovaskularno oboljenje u populaciji **sa visokim kardiovaskularnim rizikom**, a zasnovano na sledećim faktorima rizika: starost, pol, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol. Za konverziju fatalnih u ukupna (fatalna + nefatalna) 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.

faktorima množenja pri konverziji fatalnih u ukupne događaje. Pored toga, tablice ukupnih događaja, za razliku od onih koje se zasnivaju na mortalitetu, ne mogu se lako rekalibrirati da bi bile primenjive u različitim populacijama.

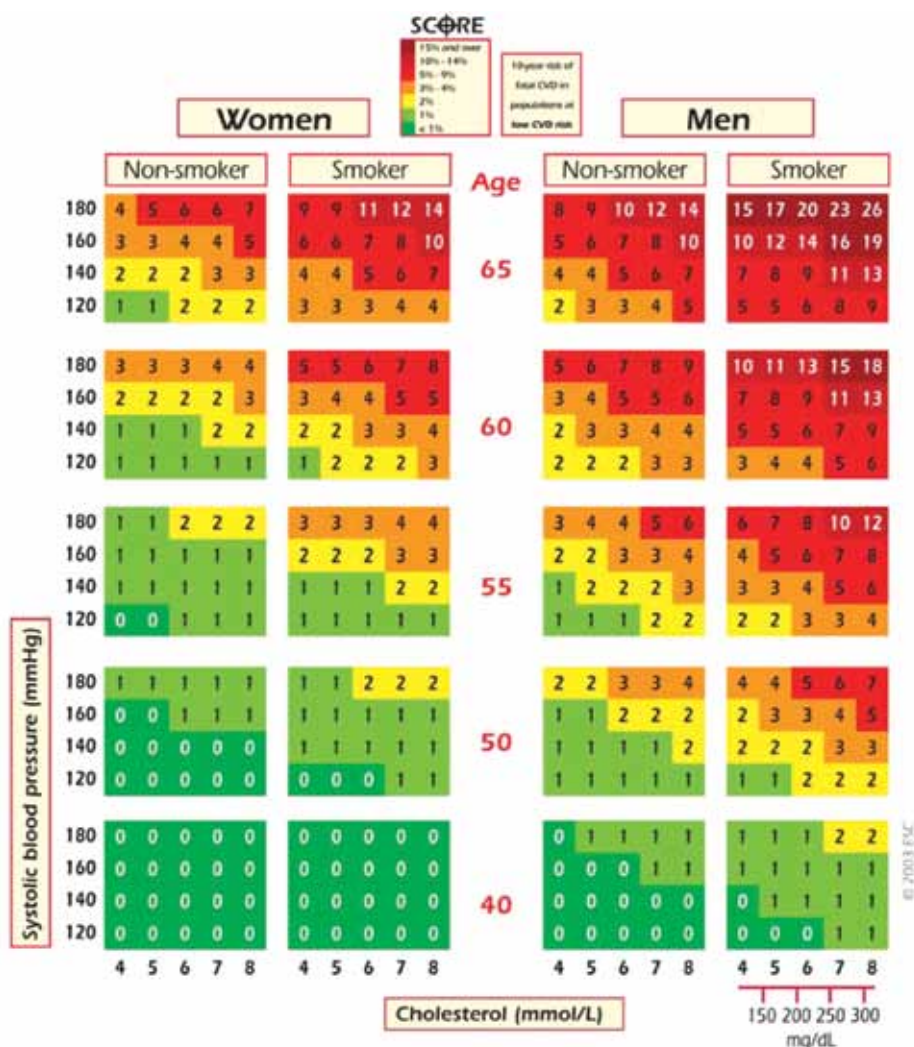
Naravno, rizik ukupnih fatalnih i nefatalnih događaja je veći i kliničari često žele da ovaj rizik bude kvantifikovan. Podaci iz SCORE sistema pokazuju da je rizik od ukupnih KV događaja tri puta veći od rizika za fatalne događaje kod muškaraca, tako da se SCORE rizik od 5 % može pretvoriti u ukupan rizik od 15 % za ukupne (fatalne+nefatalne) teške događaje; faktor množenja je nešto veći za žene, a nešto niži kod starijih osoba.

Kliničari često zahtevaju da se postave granice za određene intervencije, ali je ovo problematično pošto je rizik kontinuum i ne postoji granica iznad koje je npr. lek automatski indikovao, a ovo pravilo važi i za sve kontinuirane faktore rizika kao što je plazma holesterol ili sistolni krvni pritisak. Prema tome, ciljne vrednosti koje su date u ovom dokumentu odražavaju taj koncept. Poseban problem predstavljaju mladi ljudi sa visokim nivoima faktora rizika; nizak apsolutni rizik može u ovom slučaju skrivati vrlo visok relativni rizik koji zahteva intenzivnu promenu načina

života. Prema tome, tablice relativnog rizika su dodate onima za apsolutni rizik kako bi ilustrovale činjenicu da, naročito kod mlađih osoba, promene u načinu života mogu smanjiti značajno relativni rizik, kao i da mogu značajno smanjiti povećanje apsolutnog rizika koje će se desiti sa starenjem (Slika 3).

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 starosti (i polu), čak i kada je nivo pojedinačnih faktora rizika relativno nizak. Ovo može dovesti do preterane upotrebe lekova kod starih osoba, te ovakvu situaciju kliničari moraju pažljivo proceniti.

Tablice su date za ukupni holesterol. Međutim, dodatni rad na SCORE bazi podataka^{10,11} je pokazao da HDL-holesterol 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 žene¹¹. Ovo je naročito značajno kada je nivo rizika baš



Slika 2. SCORE tabela desetogodišnjeg rizika za fatalno kardiovaskularno oboljenje u populaciji **sa niskim kardiovaskularnim rizikom**, a zasnovano na sledećim faktorima rizika: starost, pol, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol. Za konverziju fatalnih u ukupna (fatalna + nefatalna) 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 faktora rizika.

ispod granice od 5 % (granica koja zahteva intenzivnu modifikaciju faktora rizika); mnoge od ovih osoba zahtevaju intervenciju ako je njihov HDL-holesterol nizak. Tablice koje uključuju HDL-holesterol su dostupne kao Dodatak 1 u ovim preporukama na ESC web stranici (www.escardio.org/guidelines). Dodatni uticaj HDL-holesterola na procenu rizika je ilustrovan na slikama 4. i 5. Elektronska verzija SCORE sistema, HeartScore, modifikovana je tako da uzima u obzir HDL-holesterol, i mi preporučujemo njenu upotrebu na www.heartscore.org kako bi se povećala tačnost procene rizika. HeartScore će takođe uključiti i nove podatke o indeksu telesne mase (BMI).

Dugo godina se vodi rasprava o ulozi povišenih vrednosti TG u plazmi kao prediktora za KVB. Nivo TG našte je povezan sa rizikom u univarijantnoj analizi, ali se ovaj efekat smanjuje korekcijom za druge faktore rizika, naročito za HDL-holesterol. Nedavno, pažnja je skrenuta na nivo TG posle obroka, koji je možda jače povezan sa rizikom i

to nezavisno od efekta HDL-holesterola¹². Trenutno nivo TG nije uključen u tablice rizika. Efekat dodatnih faktora rizika kao što su visoko senzitivni C-reaktivni protein (hs-CRP) i homocistein je takođe razmatran. Njihov doprinos proceni KV rizika za pojedinačnog bolesnika (kao dodatak starijim faktorima rizika) je umeren.

Značaj prijavljenog dijabetesa je ponovo ispitivan. Uticaj dijabetesa na rizik čini se da je veći nego u sistemu zasnovanom na Framinghamskoj kohorti, sa relativnim rizikom od približno 5 kod žena, odnosno 3 kod muškaraca.

Na slikama 1–5 približne vrednosti za ukupni holesterol su:

mmol/L	~mg/dl
4	150
5	190
6	230
7	270
8	310

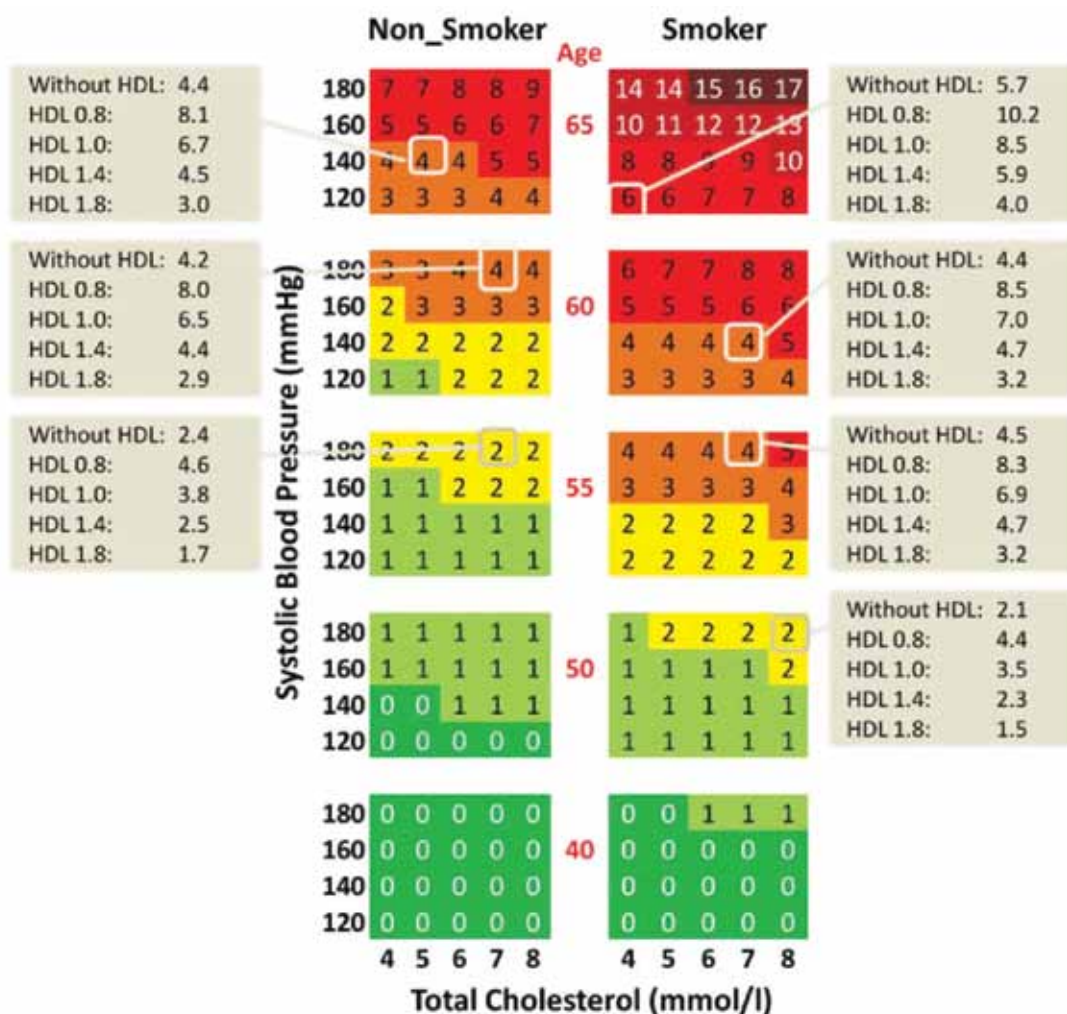
Tablica relativnog rizika

Ova tablice se može koristiti kako bi se mladim osobama sa niskim apsolutnim rizikom pokazalo da je njihov rizik nekoliko puta viši od drugih osoba u istoj starosnoj grupi. Ovo može pomoći u motivaciji osobe da prestane da puši, da se zdravo hrani i ima redovnu fizičku aktivnost, kao i da označi one osobe koje bi mogle postati kandidati za medikamentnu terapiju.

Systolic Blood Pressure (mmHg)	Non-Smoker					Smoker					
	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	
Cholesterol (mmol/L)											

Obratiti pažnju da tabela pokazuje RELATIVNI, a ne apsolutni rizik. Rizik je relativno veći od 1, tj. od rizika predstavljenog u donjem levom uglu tabele. Prema tome, osoba u desnom gornjem uglu tabele ima 12 puta veći rizik od osobe u donjem levom uglu tabele.

Slika 3. Tablica relativnog rizika.



Slika 4. Funkcija rizika bez HDL holesterola (HDL-C) za žene iz populacije sa visokim kardiovaskularnim rizikom, sa primerima promene rizika kada se različite vrednosti HDL-H uključe u analizu.

Kako se koriste tablice za procenu rizika

- Tablice za zemlje sa niskim rizikom treba koristiti u Belgiji, Francuskoj, Grčkoj, Italiji, Luksemburgu, Španiji, Švajcarskoj i Portugaliji, kao i u zemljama koje su u poslednje vreme pokazale značajno smanjenje stopa KV mortaliteta. Tablice za zemlje sa visokim rizikom treba primenjivati u svim ostalim zemljama Evrope. Treba imati u vidu da je nekoliko zemalja uradilo rekalkulaciju tablica kako bi uključile promene u mortalitetu i distribuciji faktora rizika. Ove tablice najverovatnije bolje prikazuju rizik.
- 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 UC i krvnog pritiska najbliže vrednostima za datog bolesnika. Procenjeni rizik treba pomeriti naviše kada se osoba približava sledećoj starosnoj kategoriji.
- Osobe sa niskim rizikom treba posavetovati kako da zadrže ovakav status. Mada nema opšte prihvaćenog pravila, intenzitet saveta treba prilagoditi nivou rizika.
- Relativan rizik kod mladih osoba ponekad može biti neprihvatljivo visok čak i kada je apsolutni rizik nizak. Tablice relativnog rizika mogu pomoći u otkrivanju i savetovanju tih osoba.
- 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. Oni koji prekinu pušenje dvostruko smanjuju rizik.
- Prisustvo drugih faktora rizika povećava rizik (kao što su nizak HDL-C, visoki TG).

Rizik je veći od procenjenog kod:

- socijalno ugroženih osoba – ova ugroženost povlači za sobom druge faktore rizika;
 - osobe sa sedenternim stilom života i one sa centralnom gojaznošću – ove karakteristike utiču na mnoge druge aspekte rizika;
 - osobe sa dijabetesom – ponovna analiza rezultata iz SCORE baze podataka pokazuje da oni sa utvrđenim dijabetesom imaju povišen rizik, pet puta veći za žene i tri puta veći za muškarce;
 - osobe sa niskim HDL-C ili apolipoproteinom A1 (apo A1), povišenim vrednostima TG, fibrinogena, homocisteina, apolipoproteina B (apo B) i lipoproteina (a) Lp(a), familijarnom hiperholesterolemijom ili povišenim vrednostima hs-CRP; ovi faktori ukazuju na viši nivo rizika kod oba pola, u svim starosnim grupama i kod svih vrednosti rizika. Kao što je već naznačeno u dodatnom materijalu (adendum I) vidi se dodatni uticaj HDL-C na procenjeni rizik;
 - asimptomatske osobe sa znacima pretkliničke ateroskleroze, npr. prisustvo plakova ili povećan odnos intime-medija na karotidnim arterijama procenjeno ultrazvukom;
 - osobe sa oštećenom bubrežnom funkcijom;
 - osobe sa ubrzanom aterosklerozom u porodici koja povećava rizik 1.7 puta kod žena i 2 puta kod muškaraca.
- Sa druge strane, rizik može biti manji od procenjenog kod osoba sa vrlo visokim vrednostima HDL-C i sa dugovečnošću u porodici.

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 procenjen u zemljama sa opadajućim KV mortalitetom, a potcenjen u zemljama sa rastućim KV mortalitetom.
- U svakoj starosnoj grupi procenjeni rizik je manji kod žena nego kod muškaraca. Ova činjenica može da zavarava, pošto u najmanju ruku na kraju isti broj žena kao i muškaraca umire od KV bolesti. Praćenjem tablica se može uočiti da je rizik kod žena odložen, tako da rizik kod 60-godišnje žene odgovara riziku kod 50-godišnjeg muškarca.

3.2 Nivo rizika

Procena ukupnog KV rizika je deo kontinuuma. 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 praktična pitanja u skladu sa lokalnom zdravstvenom politikom i 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 pojedinim slučajevima biće neophodna i medikamentna terapija kako bi se kod njih regulisao nivo lipida u plazmi.

Kod ovih osoba treba da uradimo sve što je realno:

- sprečiti dalji porast ukupnog KV rizika;
- povećati svest o opasnostima od KV rizika;
- poboljšati komunikaciju o riziku;
- promovisati mere primarne prevencije.

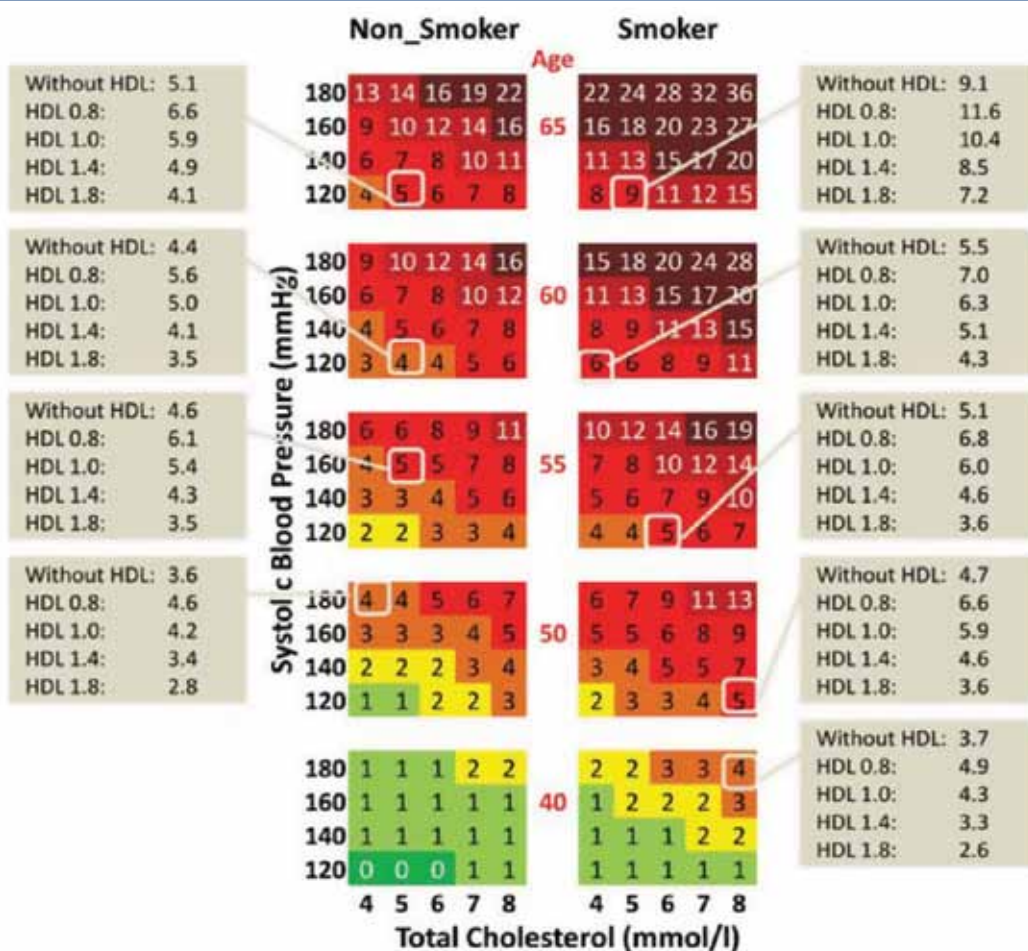
Osobama sa niskim rizikom treba dati savet kako da održe taj status. Prema tome, intenzitet preventivnih mera treba uskladiti sa bolesnikovim ukupnim KV rizikom.

Imajući ovo u vidu mogu se predložiti sledeći nivoi ukupnog KV rizika:

1. Vrlo visok rizik

Osobe sa jednim od sledećeg:

- Invazivnim ili neinvazivnim testovima (kao što je koronarna angiografija, nuklearne tehnike, stresokardiografija, karotidni plakovi na ultrazvuku) dokumentovano KVB, prethodni infarkt miokarda (IM), akutni koronarni sindrom, koronarna revaskularizacija (perkutana koronarna intervencija ili hirurška revaskularizacija miokarda) i ostale arterijske procedure za revaskularizaciju, ishemijski moždani udar, PAB.
- Bolesnici sa dijabetesom tipa 2, bolesnici sa dijabetesom tipa 1 i oštećenjem ciljnih organa (kao što je mikroalbuminurija)
- Bolesnici sa umerenim do teškim hroničnim oboljenjem bubrega (glomerularna filtracija <60 ml/min/1.73 m²)
- Izračunat 10-godišnji SCORE rizik ≥ 10 %



Slika 5. Funkcija rizika bez HDL holesterola (HDL-C) za muškarce iz populacije sa visokim kardiovaskularnim rizikom, sa primerima promene rizika kada se različite vrednosti HDL-H uključe u analizu.

2. Visok rizik

Osobe sa jednim od sledećeg:

- Značajno povišen nivo pojedinačnih faktora rizika kao što je familijarna dislipidemija ili teška hipertenzija
- Izračunat SCORE $\geq 5\%$ i $<10\%$ za 10-godišnji rizik fatalnog KVB

3. Umeren rizik

Smatra se da su osobe pod umerenim rizikom ukoliko je njihov SCORE u narednih 10 godina $\geq 1\%$ a $<5\%$. Vliki broj sredovećnih osoba pripada ovoj kategoriji rizika. Ovaj rizik se dalje može modifikovati prisustvom rane koronarne bolesti u porodici, abdominalne gojaznosti, fizičke neaktivnosti, i u zavisnosti od vrednosti HDL-holesterola, TG, hs-CRP, Lp(a), fibrinogena, homocisteina, apoB i u zavisnosti od socijalnog statusa.

4. Nizak rizik

Nizak rizik se odnosi na kategoriju sa SCORE $<1\%$.

U tabeli 3 prikazane su različite strategije u funkciji ukupnog KV rizika i nivoa LDL-holesterola.

Regulacija faktora rizika kod starih osoba. Najveći uticaj na rizik za KVB ima starost, koja u suštini predstavlja dužinu izloženosti faktorima rizika. Ovo može sugerisati u tabeli 3. da je većina starijih muškaraca u zemljama sa visokim rizikom koji puše kandidat za medikamentnu terapiju, čak iako imaju zadovoljavajuće vrednosti krvnog pritiska i lipida. Do danas ovakvo viđenje nije potvrđeno u studijama, a klini-

čarima se snažno preporučuje da koriste kliničku procenu pri donošenju terapijskih odluka kod starijih osoba, sa čvrstom posvećenošću merama za promenu načina života, kao što je prestanak pušenja na prvom mestu.

4. EVALUACIJA LABORATORIJSKIH PARAMETARA ZA LIPIDE I APOLIPOPROTEINE

Skrining faktora rizika, uključujući i lipidni profil, može se razmatrati kod odraslih muškaraca ≥ 40 godina, i kod žena ≥ 50 godina ili u menopauzi, naročito ako su prisutni i drugi faktori rizika. Dodatno, sve osobe sa dokazanom aterosklerozom u bilo kom vaskularnom koritu ili sa dijabetesom tipa 2, bez obzira na starost, smatraju se visoko rizičnima; preporučuje se procena njihovog lipidnog profila. Osobe sa ranim KVB u porodici takođe zaslužuju rani skrining. Nekoliko različitih stanja je udruženo sa ranim KVB.

Kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom treba pažljivo proceniti prisustvo udruženih poremećaja metabolizma i dislipidemija. Bolesnike sa centralnom gojaznošću definisanom kao obim struka ≥ 94 cm za muškarce (90 cm za muškarce azijskog porekla) i ≥ 80 cm za žene, ili BMI ≥ 25 kg/m², ali <30 kg/m², ili ≥ 30 kg/m², treba takođe detaljnije ispitivati, mada treba imati u vidu da rizik za KVB raste mnogo brže sa porastom BMI, postajući skoro eksponencijalan pri vrednostima većim od 27 kg/m².

Tabela 3. Strategije za intervenciju u funkciji ukupnog KV rizika i nivoa LDL-C

Ukupni KV rizik (SCORE) %	Nivo LDL-C				
	<70 mg/dL <1,8 mmol/L	70 do <100 mg/dL 1,8 do <2,5 mmol/L	100 do <155 mg/dL 2,5 do <4,0 mmol/L	155 do <190 mg/dL 4,0 do <4,9 mmol/L	>190 mg/dL >4,9 mmol/L
<1	Intervencija nije potrebna	Intervencija nije potrebna	Promena načina života	Promena načina života	Promena načina života, lekovi ako nema rezultata
Klasa ^a /nivo ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 do <5	Promena načina života	Promena načina života	Promena načina života, lekovi ako nema rezultata	Promena načina života, lekovi ako nema rezultata	Promena načina života, lekovi ako nema rezultata
Klasa ^a /nivo ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 do <10, ili visok rizik	Promena načina života, razmotriti lek	Promena načina života, razmotriti lek	Promena načina života i odmah primeniti lek	Promena načina života i odmah primeniti lek	Promena načina života i odmah primeniti lek
Klasa ^a /nivo ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10, ili vrlo visok rizik	Promena načina života, razmotriti lek	Promena načina života i odmah primeniti lek	Promena načina života i odmah primeniti lek	Promena načina života i odmah primeniti lek	Promena načina života i odmah primeniti lek
Klasa ^a /nivo ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

* Kod bolesnika sa IM treba razmotriti primenu statina bez obzira na nivo LDL-C, ^a Klasa preporuka, ^b Nivo dokaza. Reference za nivo A od 15–41

Hronična autoimuna inflamatorna stanja kao reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus (SLE) i psorijaza su udružena sa povećanim KV rizikom. Bolesnici sa hroničnim bubrežnim oboljenjima (GFR <60 ml/min/1.73 m²) pod povećanim su rizikom od KV događaja i treba ih ispitati na prisustvo dislipidemija. Treba tragati za kliničkim manifestacijama urođenih dislipidemija, uključujući ksantome, ksantelazme i ranu pojavu arcus-a cornealis-a, pošto mogu ukazati na prisustvo teških poremećaja lipo-proteina, naročito familijarne hiperholesterolemije (FH), najčešćeg monogenetskog poremećaja udruženog sa ranom aterosklerozom. Takođe je indicirano ispitivanje dislipidemija kod bolesnika sa PAB ili u prisustvu povećanog odnosa debljine intime i medije na karotidama ili u prisustvu karotidnih plakova.

Naposletku, indiciran je skrining potomaka bolesnika sa teškim dislipidemijama (FH, familijarna kombinovana hiperlipidemija (FCH) ili hilomikronemija) i njihovo praćenje u specijalizovanim klinikama ukoliko imaju oboljenje. Slično tome, skrining na značajne poremećaje lipoproteina je indiciran kod članova porodice bolesnika sa ranim KVB.

Osnovni laboratorijski parametri koji se preporučuju su: ukupni holesterol, TG, HDL-holesterol, i LDL-holesterol izračunat po Friedwald-ovoj formuli ukoliko TG nisu povišeni (>4.5 mmol/L ili više od ~ 400 mg/dL) ili direktnom metodom, non-HDL-holesterol i odnos TH/HDL-C.

Friedwaldova formula, u mmol/L LDL-C = UC – HDL-C-TG/22; u mg/dl LDL-C = TC – HDL-C- TG/5.

Alternativno se može koristiti apo B i odnos apo B/apo A1, za koje je pokazano da su podjednako dobri markeri kao i tradicionalni lipidni parametri ⁴².

Za ove analize većina komercijalno dostupnih metoda je dobro standardizovana. Metodološki razvoj može dovesti do pomeranja vrednosti, naročito kod bolesnika sa visoko patološkim vrednostima lipida ili u prisustvu interagujućih proteina. Nedavna dostignuća u suvoj hemiji omogućavaju analizu lipida na licu mesta u kliničkoj praksi. Među takvim dostupnim metodama, treba koristiti samo sertifikovane i dobro standardizovane proizvode, kada god je to moguće.

Tabela 4. Preporuke za utvrđivanje lipidnog profila u cilju utvrđivanja ukupnog KV rizika

Stanje	Klasa ^a	nivo ^b
Utvrđivanje lipidnog profila je indicirano kod bolesnika sa dijabetesom tip 2.	I	C
Ustanovljenim KV oboljenjem	I	C
Hipertenzijom	I	C
Pušenje	I	C
BMI ≥30 kg/m ² ili obim struka >94 cm (90 cm ^c) za muškarce, >80 cm za žene	I	C
Prisutvo ranog KV oboljenja u porodici	I	C
Hronična inflamatorna oboljenja	I	C
Hronična oboljenja bubrega	I	C
Familijarne dislipidemije	I	C
Utvrđivanje lipidnog profila se može razmatrati kod muškaraca starijih od 40 godina, odnosno žena starijih od 50 godina.	IIb	C

^a Klasa preporuka, ^b Nivo dokaza, ^c kod muškaraca azijskog porekla

Našte ili ne?

Ako je moguće, uzorke krvi treba uzimati 12 h od poslnjeg obroka, ali se to zahteva samo ako se određuje nivo TG, koji je takođe potreban i za izračunavanje LDL-C Friedwaldovom formulom. UC, apo B, apo A1, i HDL-C se mogu procenjivati i iz uzoraka nakon jela.⁴³ Uzorci našte su neophodni i za određivanje glukoze u krvi.

Intraindividualne varijacije

Postoje značajne intraindividualne varijacije u nivou lipida u plazmi. Za UC su pokazane varijacije od 5–10 % a za TG > 20 %, naročito kod onih sa hipertrigliceridemijom (HTG). Ove varijacije su u određenoj meri posledica analitičkih varijacija, ali i faktora sredine kao što su ishrana, fizička aktivnost i sezonske varijacije sa višim nivoima UC i HDL-C tokom zime.

Analiza lipida i lipoproteina

Kroz čitav ovaj odeljak treba imati u vidu da su većina sistema za procenu rizika i praktično sve kliničke studije zasnovane na vrednostima UC i LDL-C i da klinička korist od upotrebe drugih mera, uključujući apo B, non HDL-C i različite odnose, iako je ponekad logična, nije dokazana. Dok se njihova uloga utvrđuje, tradicionalne mere kao što su UC i LDL-C ostaju najsnažnije i potvrđene naučnim dokazima. Šta više, brojne kliničke studije su utvrdile van svake sumnje da je bar kod visoko rizičnih bolesnika smanjenje UC i LDL-C udruženo sa statistički značajnim smanjenjem kardiovaskularnog mortaliteta. Prema tome, UC i LDL C ostaju glavni ciljevi dati u ovim preporukama.

Ukupni holesterol

U skrining programima UC se preporučuje za procenu ukupnog KV rizika pomoću SCORE sistema. U pojedinim slučajevima, međutim, UC može da zavarava. To je naročito tačno kod žena koje često imaju visok nivo HDL-C i kod osoba sa dijabetom ili metaboličkim sindromom (MetS) koje često imaju nizak nivo HDL-C. Za adekvatnu analizu rizika treba analizirati barem HDL-C i LDL-C. Treba imati u vidu da se ukupan rizik ne procenjuje kod bolesnika sa familijarnim hiperlipidemijama (uključujući FH i FCH) ili kod onih sa UC > 8.0 mmol/L (~310 mg/dL). Ovi bolesnici su uvek pod visokim rizikom i zahtevaju posebnu pažnju.

LDL-holesterol

U većini studija LDL-C je računat primenom Friedewaldove formule (osim u slučaju povišenih vrednosti TG > 4.5 mmol/L ili više ~400 mg/dL).

Izračunavanje vrednosti LDL-C se zasniva na brojnim pretpostavkama:

- Metodološke greške mogu da se akumuliraju pošto formula zahteva upotrebu tri posebne analize UC, TG i HDL-C.
- Pretpostavlja se konstantan odnos holesterol/TG u VLDL. Sa visokim vrednostima TG (>4.5 mmol/L ili preko ~400 mg/dL), formula se ne može primeniti.
- Upotreba Friedewaldove formule nije indikovana ukoliko krv nije uzeta našte (klasa III C). U ovim okolnostima se može odrediti non-HDL-C.

Uprkos svim ograničenjima, izračunate vrednosti LDL-C se i dalje široko primenjuju. Međutim, direktne metode

za određivanje LDL-C treba koristiti kad god je moguće. Pojavile su se brojne komercijalno dostupne metode za direktno određivanje LDL-C. Nove generacije ovih metoda imaju dobru reproducibilnost i specifičnost, i imaju prednost da se analiza može uraditi u jednom koraku i da nisu osetljive na varijacije u nivou TG u velikoj meri. Poređenje između izračunatog LDL-C i direktno izmerenog LDL-C pokazuje dobro slaganje. Imajući u vidu ograničenja računatog LDL-C, direktno merenje LDL-C se preporučuje, mada je većina studija rađena sa izračunavanjem LDL-C.

Velika količina podataka je baza za važeće preporuke i na međunarodnom nivou postoji dobro slaganje između različitih ciljnih vrednosti. Non-HDL-C ili apo B mogu dati bolju procenu koncentracije aterogenih partikula, naročito kod visoko rizičnih bolesnika sa dijabetom ili MetS.

HDL holesterol

Najveći broj eseja je visokog kvaliteta, ali metodu koja se koristi treba uporediti sa dostupnim referentnim metodama i kontrolisati u međunarodnim programima kontrole kvaliteta.

Trigliceridi

TG se određuju preciznim i jeftinim enzimskim tehnikama. Retko se uočavaju greške u merenjima i to kod bolesnika sa hiperglicerolemijom kada se dobijaju lažno visoke vrednosti TG.

Visoki TG su često udruženi sa vrlo niskim vrednostima HDL-C i visokim vrednostima malih gustih LDL čestica.

Nedavno su objavljena istraživanja koja pokazuju da TG nakon obroka ukazuju na nivo ostataka lipoproteina koji su povezani sa povećanim rizikom^{12,45}. Vode se rasprave kako se ova saznanja mogu koristiti u kliničkoj praksi.

Apolipoproteini

Sa tehničke strane postoje prednosti određivanja apo B i apo A1. Dobre imunohemijske metode su dostupne i lako se izvode u standardnim autoanalizatorima, uz dobar kvalitet analize. Esej ne zahteva da se uzorci uzimaju našte i rezultat nije osetljiv na umereno visoke vrednosti TG.

Apolipoprotein B. Apo B je glavni apolipoprotein iz porodice aterogenih lipoproteina VLDL, IDL, LDL. Koncentracija apo B je dobar pokazatelj broja ovih čestica u plazmi. Ovo je od naročitog značaja u slučaju visokih koncentracija malih gustih LDL čestica. U više prospektivnih studija je pokazano da je apo B jednak LDL-C u predikciji rizika. Apo B nije ispitivan kao primarni cilj u studijama sa statinima, ali nekoliko post-hoc analiza iz statinskih studija sugeriše da apo B nije samo marker rizika, već da može biti i bolji terapijski cilj od LDL-C⁴⁶. Osnovni nedostaci primene apo B su da nije uključen u algoritme za računanje globalnog rizika, i ne postoje prethodno definisane ciljne vrednosti u kontrolisanim studijama. Nedavna metaanaliza urađena od strane Emerging Risk Factor Collaboration⁴² je pokazala da apo B nema dodatnu vrednost u odnosu na non-HDL-C ili tradicionalni odnos lipida. Slično tome, apo B se nije pokazao boljim od tradicionalnih lipidnih markera kod osoba sa dijabetom u Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) studiji⁴⁷. Nasuprot tome, u drugoj metaanalizi koja je obuhvatila LDL-C i non-HDL-C pokazano je da je apo B najbolji marker KV rizika⁴⁸.

Apolipoprotein A1

Apo A1 je glavni protein u HDL i dobro ukazuje na koncentraciju HDL-C. Svaka HDL čestica može nositi nekoliko molekula apo A1. Vrednosti apo A1 u plazmi < 120 mg/dL za muškarce i < 140 mg/dL za žene približno odgovara onome što se smatra niskim vrednostima HDL-C.

Odnosi Apolipoprotein B/apolipoprotein A1, ukupni kolesterol/HDL kolesterol, non-HDL-kolesterol/ HDL-kolesterol

Različiti odnosi daju sličnu informaciju. Odnos između apo B i apo A1 je korišćen u velikim prospektivnim studijama kao indikator rizika. Odnosi između aterogenih lipoproteina i HDL-kholesterola (UC/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, apo B/apo A1) korisni su za procenu rizika, ali za postavljanje dijagnoze i terapijskih ciljeva komponente odnosa treba posmatrati odvojeno.

Lipoprotein (a)

U nekoliko studija je pokazano da je Lp (a) dodatni marker rizika⁴⁹. Lp(a) ima zajedničke karakteristike sa LDL-om, ali sadrži jedinstven protein – apolipoprotein (a) [apo(a)], koji se strukturno razlikuje od drugih apolipoproteina. Nivo Lp(a) u plazmi je u najvećoj meri genetski determinisan. Postoji nekoliko metoda za određivanje Lp(a), ali je neophodna standardizacija među esejima i korišćenje eseja koji ne zavisi od veličine čestica. Lp(a) se izražava kao ukupna masa Lp(a), međutim, preporučuje se da se izražava u mmol/l (ili mg/dL) Lp(a) proteina⁵⁰. Određivanje Lp(a) u plazmi se ne preporučuje za skrining u opštoj populaciji; međutim, određivanje Lp(a) treba razmotriti kod bolesnika sa visokim rizikom za KVB ili izraženom porodičnom sklonošću za rana aterotrombotska oboljenja⁵¹.

Tabela 5. Preporuke za analizu lipida u cilju skrininga rizika za KV oboljenja

Preporuke	Klasa ^a	nivo ^b
Za procenu KV rizika pomoću SCORE sistema preporučuje se upotreba UH.	I	C
Korišćenja LDL-C se preporučuje kao primarni lipidni parametar za skrining i procenu rizika.	I	C
TG dodatno stratifikuju rizik i indikovani su za procenu rizika.	I	C
HDL-C je jak faktor rizika i njegovo korišćenje se preporučuje za procenu rizika.	I	C
Non-HDL-C treba smatrati alternativnim markerom rizika, naročito u kombinovanim dislipidemijama, dijabetesu, metaboličkom sindromu ili hroničnom bubrežnom oboljenju.	Ila	C
Lp(a) se preporučuje u pojedinim slučajevima kod osoba sa visokim rizikom i kod osoba sa prisutnim ranim KV oboljenjem u porodici.	Ila	C
Apo B treba smatrati alternativnim markerom rizika, naročito u kombinovanim dislipidemijama, dijabetesu, metaboličkom sindromu ili hroničnom bubrežnom oboljenju.	Ila	C
Odnos apo B/apo A1 predstavlja kombinaciju informacije koju nose nivoi apo B i apo A1 i može se preporučiti kao alternativna analiza za skrining rizika.	Iib	C
Odnos non-HDL-C/HDL-C se može preporučiti kao alternativna analiza sa skrining rizika.	Iib	C

^a Klasa preporuka, ^b Nivo dokaza.

Tabela 5 pokazuje preporuke za analizu lipida radi procene rizika za KVB, a Tabela 6 preporuke za analizu lipida radi karakterizacije dislipidemija. Tabela 7 pokazuje preporuke za analizu lipida radi utvrđivanja ciljnih vrednosti terapije u prevenciji KVB.

Tabela 6. Preporuke za analizu lipida u cilju karakterizacije dislipidemija pre započinjanja tretmana

Preporuke	Klasa ^a	nivo ^b
Preporučuje se upotreba LDL-C kao primarne analize lipida.	I	C
TG daju dodatnu informaciju o riziku i indikovani su za dijagnozu i izbor terapije	I	C
Preporučuje se utvrđivanje nivoa HDL-C pre započinjanja tretmana.	I	C
Non-HDL-C se preporučuje za dalju karakterizaciju kombinovanih hiperlipidemija i dislipidemija u okviru diabetesa, metaboličkog sindroma ili hroničnog bubrežnog oboljenja.	Ila	C
APO B se preporučuje za dalju karakterizaciju kombinovanih hiperlipidemija i dislipidemija u okviru diabetesa, metaboličkog sindroma ili hroničnog bubrežnog oboljenja.	Ila	C
Lp(a) se preporučuje u pojedinim slučajevima kod osoba sa visokim rizikom i kod osoba sa prisutnim ranim KV oboljenjem u porodici.	Ila	C
UH se može određivati, ali obično nije dovoljan za karakterizaciju dislipidemija pre započinjanja tretmana.	Iib	C

^a Klasa preporuka, ^b Nivo dokaza.

Tabela 7. Preporuke za analizu lipida kao ciljnih vrednosti u prevenciji KV oboljenja

Preporuke	Klasa ^a	nivo ^b	Ref ^c
Postizanje cilja terapije se procenjuje određivanjem LDL-C.	I	A	15,16, 17
UC se može koristiti za procenu cilja terapije ako druge analize nisu dostupne.	Ila	A	5,15
TG treba pratiti tokom terapije dislipidemija sa visokim nivoom TG.	Ila	B	52
Non-HDL-C se može smatrati sekundarnim ciljem u kombinovanim dislipidemijama, dijabetesu, MetS i kod hroničnog bubrežnog oboljenja.	Ila	B	48
Apo B treba smatrati sekundarnim ciljem terapije.	Ila	B	48,53
HDL-C se ne preporučuje kao cilj terapije.	III	C	-
Odnosi apo B/apo A1 i non-HDL-C/HDL-C se ne preporučuju kao cilj terapije.	III	C	-

^a Klasa preporuka, ^b Nivo dokaza, ^c Referenca

Veličina lipoproteinskih čestica

Lipoproteini su heterogena klasa čestica. Brojni dokazi pokazuju da različite potklase LDL i HDL nose različit rizik za aterosklerozu⁵⁴.

Određivanje malih gustih LDL se može smatrati faktorom rizika u budućnosti⁵⁴, ali se trenutno ne preporučuje za procenu rizika⁵⁵.

Genotipizacija

Nekoliko gena je udruženo sa pojavom KVB. Trenutno se genotipizacija ne preporučuje za procenu rizika. Međutim, studije sugerisu da će se u budućnosti možda koristiti panel genetskih analiza za identifikaciju visoko rizičnih osoba⁵⁶.

Radi postavljanja dijagnoze specifičnih genetski determinisanih hiperlipidemija, genotipizacija apolipoproteina E (apo E) i gena udruženih sa FH može se razmatrati.

Apo E je prisutan u tri izoforme (apo E2, apo E3 i apo E4). Apo E genotipizacija se prvenstveno koristi za dijagnozu disbetalipoproteinemije (apo E2 homozigoti) i indikovan je u slučajevima teških kombinovanih hiperlipidemija.

Genetski skrining porodica sa FH je sada dostupan i treba ga koristiti u specijalizovanim klinikama.⁵⁷

5. CILJEVI TERAPIJE

Ciljne terapijske vrednosti kod bolesnika sa dislipidemijama su zasnovane na rezultatima kliničkih studija. U skoro svim studijama sa lipidima nivo LDL-C je korišćen kao pokazatelj odgovora na terapiju. Prema tome, regulisanje nivoa LDL-C ostaje primarni cilj u većini strategija za lečenje dislipidemija.

Najnovija CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) metaanaliza nekoliko studija sa uključenih >170 000 bolesnika potvrdila je dozna zavisno smanjenje KVB sa smanjenjem nivoa LDL-C¹⁵.

Sve preporuke za prevenciju KVB u kliničkoj praksi snažno preporučuju modifikaciju intenziteta mera prevencije u zavisnosti od stepena ukupnog KV rizika. Prema tome, ciljevi terapije su manje zahtevni kada se rizik smanjuje od veoma visokog do visokog ili umerenog.

Svako smanjenje LDL-H za 1.0 mmol/l (~40 mg/dL) udruženo je sa smanjenjem KV mortaliteta i morbiditeta za 22 %¹⁵.

Ekstrapolacijom iz dostupnih podataka, apsolutno smanjenje LDL-C na <1,8 mmol/L (manje od ~70 mg/dL) ili najmanje 50 % relativnog smanjenja LDL-C obezbeđuje najveću korist u pogledu smanjenja KVB¹⁵. Kod većine bolesnika je ovo ostvarivo uz monoterapiju statinima. Prema tome, za bolesnike sa veoma visokim rizikom terapijski cilj je LDL-C <1,8 mmol/l (manje od ~70 mg/dL) ili smanjenje ≥50 % u odnosu na početne vrednosti.

Ciljne vrednosti za bolesnike sa visokim rizikom su ekstrapolirane iz nekoliko kliničkih studija¹⁵. Kod ovih bolesnika se preporučuje LDL-C < 2,5 mmol/l (manje od ~100 mg/dL). Sekundarni ciljevi terapije u grupi visoko rizičnih zasnovani su na ekstrapolaciji podataka; prema tome, klinička procena je potrebna pre donošenja konačnog plana lečenja. Kliničari treba pažljivo da procene stanje kako bi se izbeglo prerano ili nepotrebno započinjanje medikamentne terapije. Promene načina života imaju važne dugoročne efekte na zdravlje, a dugoročni efekti lekova se moraju uporediti sa potencijalnim neželjenim dejstvima. Za osobe sa umerenim rizikom smatra se da je ciljna vrednost LDL-C < 3 mmol/L (manje od ~115 mg/dL).

Ciljne vrednosti koje se ne odnose na LDL-holesterol

S obzirom na to da su nivoi apo B takođe mereni u prognostičkim studijama paralelno sa LDL-H, apo B može biti zamena za LDL-C. Prema dostupnim kliničkim dokazima, izgleda da je apo B u najmanju ruku podjednak faktor rizika kao LDL-C, a da je bolji indeks za procenu adekvatnosti terapije za snižavanje LDL-C⁴⁶. Takođe, sada izgleda da su manje laboratorijske greške pri određivanju apo B nego

LDL-C, naročito kod bolesnika sa HTG. Međutim, apo B se trenutno ne meri u svim kliničkim laboratorijama. Kliničari koji koriste apo B u svojoj praksi mogu nastaviti da ga koriste; ciljne vrednosti apo B za bolesnike sa vrlo visokim i visokim rizikom su < 80 i < 100 mg/dL, tim redosledom.

Specifične ciljne vrednosti za non-HDL-C su za 0.8 mmol/L (~30 mg/dL) veće od odgovarajućih ciljnih vrednosti za LDL-C; ovo odgovara nivou LDL-C uvećanom za frakciju holesterola koja je sadržana u 1,7 mmol/L (~150 mg/dL) triglicerida, što predstavlja gornju granicu referentnih vrednosti.

Podešavanje terapije za snižavanje lipida kako bi se postigle ciljne vrednosti sekundarnih i opcionih lipidnih parametara se može razmatrati kod bolesnika sa vrlo visokim rizikom nakon postizanja ciljnih vrednosti LDL-C (ili apo B), ali kliničke prednosti ovog pristupa, što se tiče samog ishoda, tek treba utvrditi.

Do danas nisu utvrđene ciljne vrednosti za HDL-C ili TG u kliničkim studijama, iako povećanje HDL-C predviđa regresiju ateroskleroze, a nizak nivo HDL-C je udružen sa većom učestalošću KV događaja i mortalitetom kod bolesnika sa koronarnom bolešću, čak i kada je LDL-C niži od 1.8 mmol/L ili ~70 mg/dL. Međutim, nedostaju dokazi iz kliničkih studija o efikasnosti intervencija za ove lipidne parametre kako bi se dalje smanjio KV rizik, te se moraju smatrati sekundarnim i opcionim ciljevima terapije. Hipoteza o specifičnim ciljevima za hs-CRP u sekundarnoj prevenciji je zasnovana na rezultatima pre-determinisane analize Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) i A-to-Z studije⁵⁸ i Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) studije⁵⁹, koje su pokazale da bolesnici koji su dostigli i ciljne vrednosti LDL-C < 2.0 mmol/L (manje od ~80 mg/dL) i hs-CRP nivo manji od 2.0 mg/L imaju najmanju učestalost KV događaja. Trenutno, hs-CRP kao sekundarni cilj u terapiji se ne preporučuje za sve, međutim, imajući u vidu dostupne podatke, može biti od koristi kod osoba sa granično visokim rizikom kako bi se bolje stratifikovao njihov ukupni KV rizik. Preporučuje se pažljiva klinička procena kada se razmatra dalja intenzifikacija terapije u sekundarnoj prevenciji ili primarnoj prevenciji kod visoko rizičnih osoba.

Tabela 8 pokazuje ciljne vrednosti za LDL-C.

Tabela 8. Preporuke za ciljne vrednosti LDL holesterola

Preporuke	Klasa ^a	nivo ^b	Ref ^c
Kod bolesnika sa VRLO VISOKIM KV rizikom (utvrđeno KV oboljenje, dijabet tip 2, dijabet tip 1 sa oštećenjem ciljnih organa, umereno do teško hronično boljenje bubrega, ili SCORE ≥10 %) ciljne vrednosti LDL-C su <1,8 mmol/L (manje od 70 mg/dl) i/ili smanjenje LDL-C za ≥50 % kada se ciljne vrednosti ne mogu postići	I	A	15,32, 33
Kod bolesnika sa VISOKIM KV rizikom (izraženo povišene vrednosti jednog faktora, SCORE ≥5 do <10 %), ciljne vrednosti LDL-C su <2,5 mmol/L (manje od 100 mg/dL)	Ila	A	15,16, 17
Kod osoba sa UMERENIM rizikom (SCORE >1 do ≤%) ciljne vrednosti LDL-C su <3,0 mmol/L (manje od 115 mg/dl)	Ila	C	-

Ukoliko se koristi non-HDL-C, ciljne vrednosti su $<2,6$ mmol/L (manje od ~ 100 mg/dl) i $<3,0$ mmol/L (manje od ~ 130 mg/dl) kod onih sa vrlo visokim i visokim rizikom, tim redosledom (klasa IIa B⁴⁶).

Ako je dostupan apo B, ciljne vrednosti su <80 mg/dL i <100 mg/dL za one sa vrlo visokim i visokim rizikom, tim redosledom (klasa IIa B⁴⁶).

6. PROMENA NAČINA ŽIVOTA ZA POBOLJŠANJE LIPIDNOG PROFILA U PLAZMI

Uloga ishrane je detaljno izučavana u prevenciji KVB⁶⁰⁻⁶². Postoje čvrsti dokazi koji pokazuju da faktori iz ishrane mogu da direktno utiču na aterogenezu ili dejstvo ostvaruju preko tradicionalnih faktora rizika kao što su lipidi, krvni pritisak ili nivo glukoze.

Proučavani su rezultati randomizovanih kliničkih studija koje se tiču navika u ishrani i njihovoj povezanosti sa KVB⁶⁰. Pojedine intervencije su dovele do značajne prevencije KVB, dok druge nisu. Najviše dokaza koji povezuju ishranu i KVB je zasnovano na opservacionim studijama ili na studijama koje su ispitivale efekte promena u ishrani na nivo lipida. U ovom poglavlju, uticaj promene načina života i ishrane na lipoproteine se razmatra u Tabeli 9.

6.1 Uticaj načina života na ukupni holesterol i na LDL-holesterol

Zasićene masne kiseline u ishrani (ZMK) su faktori iz ishrane sa najvećim uticajem na nivo LDL-C (LDL-C raste za 0.02-0.04 mmol/L ili 0.8-1.6 mg/dL sa svakim dodatnim porastom od 1 % energije koja dolazi iz zasićenih masti)⁶³.

Stearinska kiselina, za razliku od ostalih ZMK (laurinska, miristinska i palmitinska), ne povećava nivo UC.

Transnezasićene masne kiseline se mogu naći u ograničenim količinama (obično <5 % ukupnih masti) u mlečnim proizvodima i mesu preživara. „Delimično hidrogenizovane masne kiseline“ industrijskog porekla predstavljaju glavni izvor transmasnih kiselina u ishrani; prosečna upotreba transmasnih kiselina u zapadnim zemljama se kreće između 2 i 5 % ukupnog kalorijskog unosa. Kvantitativno, transmasne kiseline u ishrani slično podižu nivo holesterola kao i ZMK⁶⁴.

Ukoliko se 1 % energije u ishrani koja se dobija iz ZMK zameni mononezasićenim masnim kiselinama (MUFA), LDL-C se smanjuje za 0.041 mmol/L (1.6 mg/dL); ako se zameni sa n-6 polinezasićenim masnim kiselinama (PUFA) smanjenje je 0.051 mmol/L (2.0 mg/dL); a ako se zameni ugljenim hidratima iznosiće 0.032 mmol/L (1.2 mg/dL)⁶³. PUFA iz n-3 grupe nemaju direktan hipoholesterolemijski efekat, međutim, redovno korišćenje ribe u ishrani je udruženo sa smanjenjem KV rizika koji je uglavnom nezavisan od efekta na lipide plazme. Kada se konzumiraju u farmakološkim dozama (>2 g/dan), efekat n-3 PUFA na nivo LDL-C je neutralan ili ga lako povećava uz istovremeno smanjenje TG⁶³. Postoji pozitivna korelacija između unosa holesterola ishranom i mortaliteta od koronarne bolesti, koji je delimično nezavisan od nivoa UC. Nekoliko eksperimentalnih studija na ljudima je procenjivalo efekte holesterola iz ishrane na apsorpciju holestrola i lipidni metabolizam i pokazale su velike varijacije među pojedincima.⁶⁶

⁸² Ugljeni hidrati iz ishrane nemaju efekat na LDL-C; prema

tome, hrana bogata ugljenim hidratima predstavlja jednu od opcija za zamenu zasićenih masti u ishrani⁸³. Dijetska vlakna (naročito solubilna), koja su prisutna u leguminozama, voću, povrću i žitaricama celog zrna, imaju direktan hipoholesterolemijski efekat⁶⁵. Prema tome, ugljeni hidrati bogati vlaknima predstavljaju optimalnu dijetetsku zamenу da bi se postigao maksimalan efekat ishrane na LDL-C i da bi se sveli na minimum mogući neželjeni efekti ishrane bogate ugljenim hidratima na druge lipoproteine.⁶⁵

Smanjenje telesne mase takođe utiče na UC i LDL-C, ali je veličina efekta vrlo mala; kod izrazito gojaznih osoba smanjenje LDL-C od ~ 0.2 mmol/L (~ 8 mg/dL) se vidi sa svakim smanjenjem mase od 10 kg. Još je manje smanjenje nivoa LDL-C izazvano redovnom fizičkom aktivnošću^{68,70}.

U tabeli 9 date su sažeto preporuke za ishranu za smanjenje UC i LDL-C; imajući u vidu kulturološke razlike u Evropi, ove preporuke treba prilagoditi u vidu praktičnih kulinarskih recepata, koji će uzeti u obzir lokalne navike i socioekonomske faktore.

6.2 Uticaj načina života na nivo triglicerida

Ishrana bogata mononezasićenim mastima značajno poboljšava insulinsku senzitivnost u poređenju sa zasićenim mastima⁸⁴. Ovaj efekat je praćen i smanjenjem nivoa TG, naročito nakon obroka.

Još jedan efekat ishrane na TG se uočava sa visokim dozama n-3 PUFA sa dugim lancima; međutim, ishrana zasnovana samo na prirodnoj ishrani će retko dostići adekvatan unos da bi se postigao klinički značajan efekat. U tom cilju treba koristiti ili farmakološke suplemente ili hranu veštački obogaćenu n-3 PUFA⁸⁴.

Kod osoba sa teškom HTG, i hilomikronima prisutnim i našte, poželjno je smanjiti ukupan iznos masti u ishrani što je više moguće (30 g/dan). Kod ovih bolesnika treba razmotriti korišćenje TG srednjih lanaca kako bi se izbeglo stvaranje hilomikrona, pošto se oni direktno transportuju i metabolišu u jetri.

Metabolizam glukoze i lipida je jako povezan, i bilo kakva promena u metabolizmu ugljenih hidrata kao posledica ishrane bogate šećerima dovešće i do porasta koncentracije TG. Što su ove promene veće i brže, veće su i metaboličke posledice. Najveći broj neželjenih efekata ishrane bogate ugljenim hidratima se može minimalizovati ukoliko se uspore digestija i apsorpcija ugljenih hidrata. Glikemijski indeks omogućava identifikaciju hrane bogate ugljenim hidratima koja se brzo, odnosno sporo apsorbuje. Naročito negativni efekti ishrane bogate ugljenim hidratima na TG se dešavaju kada se konzumira hrana bogata ugljenim hidratima sa velikim glikemijskim indeksom/malim sadržajem vlakana, dok su negativni efekti mnogo manje izraženi kada je ishrana bazirana na hrani bogatoj vlaknima sa malim glikemijskim indeksom⁸⁵.

Pozitivni efekti hrane sa malim glikemijskim indeksom/visokim sadržajem vlakana na metabolizam lipida se ne mogu automatski ekstrapolirati na hranu u kojoj fruktoza (šećer sa niskim glikemijskim indeksom) predstavlja glavni izvor ugljenih hidrata. Nasuprot tome, fruktoza iz hrane doprinosi povećanju TG. Ovi efekti zavise od doze i postaju klinički relevantni kada je unos veći od 10 % ukupnog kalorijskog unosa, a sa redovnim unosom fruktoze od 15 do 20 % ukupnog kalorijskog unosa, nivo TG u plaz-

Tabela 9. Uticaj specifičnih promena načina života na nivo lipida

Uticaj promene načina života na smanjenje nivoa UC i LDL-C	Veličina efekta	Nivo dokaza	Reference
Smanjenje zasićenih masti u ishrani	+++	A	63
Smanjenje trans masti u ishrani	+++	A	64
Povećanje dijetskih vlakana	++	A	65
Smanjenje holesterola u ishrani	++	B	66
Korišćenje funkcionalne hrane obogaćene fitosterolima	+++	A	67
Smanjenje prekomerne telesne težine	+	B	68
Korišćenje proizvoda od sojinih proteina	+	B	69
Povećanje redovne fizičke aktivnosti	+	A	70
Korišćenje suplemenata od crvenog pirinčanog kvasca	+	B	71,72
Korišćenje suplemenata sa polikosanolima	-	B	73
Uticaj promene načina života na smanjenje nivoa TG			
Smanjenje prekomerne telesne težine	+++	A	68
Smanjenje unosa alkohola	+++	A	74
Smanjenje unosa mono i disaharida	+++	A	75,76
Povećanje redovne fizičke aktivnosti	++	A	77
Smanjene ukupne količine ugljenih hidrata u ishrani	++	A	78
Korišćenje suplemenata sa n-3 polinezasićenim mastima	++	A	79
Zamena zasićenih sa mono ili polinezasićenim mastima	+	B	63
Uticaj promene načina života na povećanje nivoa HDL-C			
Smanjenje trans masti u ishrani	+++	A	64
Povećanje redovne fizičke aktivnosti	+++	A	77
Smanjenje prekomerne telesne težine	++	A	68
Smanjenje ugljenih hidrata u ishrani i njihova zamena sa nezasićenim mastima	++	A	78
Umerena upotreba alkohola	++	B	80
Pri izboru hrane bogate ugljenim hidratima birati onu sa niskim glikemijskim indeksom i visokim sadržajem vlakana	+	C	-
Prestanak pušenja	+	B	81
Smanjenje unosa mono i disaharida	+	C	-

+++ opšte slaganje o efektima na nivo lipida, ++ manje izraženi efekti na nivo lipida; snaga dokaza/mišljenja govori u prilog efikasnosti + suprotstavljeni dokazi; efikasnost je slabije potvrđena dokazima/mišljenjem, Nije efikasan i/ili postoje nejasnoće u vezi bezbednosti

mi raste za 30–40 %. Sukroza, disaharid koji sadrži glukozu i fruktozu, predstavlja važan izvor fruktoze u ishrani⁷⁶.

Smanjenje telesne težine poboljšava insulinsku senziitivnost i smanjuje nivo TG. U mnogim studijama smanjenje nivoa TG zahvaljujući smanjenju telesne težine je između 20 i 30 %, a efekat se održava dok god se telesna težina ponovo ne poveća.⁷⁰

Unos alkohola ima najvažniji negativni efekat na nivo TG. Dok kod osoba sa HTG čak i male količine alkohola mogu dovesti do značajnog skoka TG, u opštoj populaciji alkohol pokazuje negativne efekte na nivo TG tek kada je upotreba alkohola veća od umerene (do 1 do 2 pića/dan što odgovara 10–30 g/dan).⁷⁴

6.3 Uticaj načina života na nivo HDL-holesterola

ZMK povećavaju nivo HDL-C paralelno sa porastom LDL-C; nasuprot tome trans masne kiseline samnjuju HDL-C, a povećavaju LDL-C.

Upotreba MUFA kao zamene za ZMK ima minimalne ili nikakve efekte na HDL-C; n-6 PUFA dovode do blagog smanjenja. Uopšteno, n-3 masne kiseline imaju ograničen (<5 %) efekat na nivo HDL-C.^{63,86}

Povećana konzumacija ugljenih hidrata, kao izokalorijske zamene za masti, povezana je sa značajnim smanjenjem HDL-C (0,1 mmol/L ili ~4 mg/dL za svakih 10 % zame-

ne). Međutim, kada ugljeni hidrati imaju mali glikemijski indeks i visok sadržaj vlakana, smanjenje HDL-C nije prisutno ili je vrlo malo.^{63,87} Obično je visok unos fruktoze/sukroze udružen sa većim smanjenjem HDL-C.

Umerena upotreba etanola (20–30 g/dan kod muškaraca i 10–20 g/dan kod žena) povezana je sa povećanjem nivoa HDL-C u poređenju sa apstinentima.⁸⁶

Smanjenje telesne mase ima pozitivan uticaj na nivo HDL-C: porast 0.01 mmol/L (~0.4 mg/dL) je uočen sa smanjenjem svakog kg telesne težine kada se težina stabilizuje. Aerobna fizička aktivnost koja odgovara potrošnji energije od 1500 i 2200 kcal/nedeljno, kao što je brža šetnja 25–30 km nedeljno (ili bilo koja ekvivalentna fizička aktivnost) može povećati HDL-C za 0.08–0.15 mmol/L (3.1–6 mg/dL).⁷⁷ Prestanak pušenja takođe može doprineti povećanju HDL-C.^{5,81}

6.4 Suplementi u ishrani i hrana koja utiče na nivo lipida u plazmi

Razvijene se inovativne strategije u ishrani kako bi se unapredilo lečenje dislipidemija. One su zasnovane na zameni „rizičnih“ komponenti u ishrani ili ohrabivanjem da se koristi specifična „zdrava“ hrana i/ili dijetetski suplementi. Ova strategija se može primenjivati kao alternativna ili kao dodatak lekovima za smanjenje lipida.⁶⁹

Nutricijska procena **funkcionalne hrane** uključuje ne samo traganje za kliničkim dokazima njene korisnosti za unapređenje zdravlja ili smanjenje rizika od oboljevanja, već i dokazivanje dobre podnošljivosti i odsustva teških neželjenih efekata. Potvrđivanje efekata na zdravlje za svaku namirnicu treba da bude zasnovano na rezultatima interventnih studija na ljudima u skladu sa predloženim tvrdnjama.⁸⁸

Svi postojeći dokazi o funkcionalnoj hrani su nedovoljni; osnovni problem je nedostatak interventnih studija sa ishranom koje su odgovarajućeg trajanja da bi bile relevantne za prirodni tok dislipidemija i KVB.

Fitosteroli

Osnovni fitosterol je sitosterol, kampesterol i stigmasterol i prisutni su u biljnim uljima, u manjoj količini u povrću, svezem voću, koštunjavim plodovima, žitaricama i leguminozama. Unos biljnih sterola varira od 250 mg/dan u severnoj Evropi do ~500 mg/dan u mediteranskim zemljama. Fitosteroli su kompetitori holestrola u intestinalnoj apsorpciji i na taj način utiču na nivo UC.

Fitosteroli se dodaju namazima i biljnim uljima (funkcionalni margarin, buter i ulje za kuvanje), kao i jogurtima i drugoj hrani; međutim, ovi hranljivi nosači ne utiču značajno na efikasnost fitosterola u smanjenju holestrola u ekvivalentnim dozama. Dnevni unos od 2, g fitosterola može efikasno da smanji UC i LDL-C za 7–10 % kod ljudi sa malo ili bez efekata na HDL-C i TG ukoliko se konzumiraju uz glavni obrok.⁶⁷ Trenutno nema dostupnih dokaza da smanjenje holestrola pomoću biljnih holestrola dovodi do prevencije KVB. Dugoročno praćenje je potrebno kako bi se garantovala bezbednost regularne upotrebe fitosterolima obogaćenih proizvoda. Moguće smanjenje karotenoida i vitamina rastvorljivih u mastima pomoću sterola/stanola se može predurediti ishranom bogatom ovim nutrijentima.⁸⁹

Soja proteini

Proteini iz soje imaju umeren efekat na smanjenje LDL-C. Hrana od soje se može koristiti kao biljna zamena za životinjske proteine bogate ZMK, ali je očekivano smanjenje LDL-C umereno (3–5 %), i to najverovatnije kod osoba sa hiperholesterolemijom.⁹⁰

Dijetetska vlakna

Postojeći dokazi nedvosmisleno pokazuju efekat vlakana rastvorljivih u vodi poreklom iz ovsenih mekinja, beta glukana i psilijuma na smanjenje UC i LDL-C. Hrana obogaćena ovim vlaknima se dobro podnosi, efikasna je i preporučuje se za smanjenje LDL-C u dnevnoj dozi od 5 do 15 g/dan rastvorenih vlakana.⁹¹

n-3 nezasićene masne kiseline

Suplementacija sa 2–3 g/dan ribljeg ulja (bogatog n-3 masnim kiselinama dugih lanaca) može da smanji nivo TG za 25–30 % kako kod normolipemičnih osoba, tako i kod osoba sa hiperlipidemijom. Alfa-linoleinska kiselina (n-3 masna kiselina srednjeg lanca, prisutna u kestenu, nekim povrćima i semenskim uljima) manje utiče na nivo TG. N-3 PUFA dugog lanca takođe smanjuje postprandijalni lipemični odgovor. N-3 PUFA dugih lanaca, u dozi od ~3 g/dan kao suplement, može povećati LDL-C za ~5 % kod bolesnika sa teškom hipertrigliceridemijom.⁸⁵ Međutim, suple-

mentacija niskim dozama margarina sa n-3 PUFA (400 mg/dan) ili alfa-linoleinskom kiselinom (2 g/dan) nije značajno smanjila nivo TG u randomizovanoj studiji na 4837 bolesnika posle IM; niti je ova suplementacija smanjila učestalost teških KV događaja.⁹²

Polikosanol i kvasac od crvenog pirinča

Polikosanol je prirodna mešavina alifatičnih alkohola dugog lanca koji se prvenstveno ekstrahuje iz voska šećerne trske.⁹³ Studije pokazuju da polikosanol iz šećerne trske, pirinča ili pšeničnih klica nemaju značajan uticaj na LDL-C, HDL-C, TG, apo B, Lp(a), homocistein, hs-CRP, fibrinogen ili faktore koagulacije.⁹⁴

Kvasac od crvenog pirinča je izvor fermentisanog pigmenta koji se u Kini koristi već vekovima za bojenje hrane i kao pojačivač ukusa. Njegovi mogući bioaktivni efekti su povezani sa mehanizmom sličnim statinima (inhibicija hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze). Različiti komercijalni preparati kvasca od crvenog pirinča imaju različite koncentracije monakolina, biokativnog sastojka koji smanjuje UC i LDL-C, ali dugoročna bezbednost redovne upotrebe ovih proizvoda nije u potpunosti dokumentovana. U jednoj randomizovanoj studiji iz Kine kod bolesnika sa koronarnom bolešću delimično prečišćen ekstrakt kvasca od crvenog pirinča je smanjio ponovnu pojavu neželjenih događaja za 45 %.⁷²

6.5 Preporuke za način života

Telesna masa i fizička aktivnost

S obzirom na to da povišena telesna težina, gojaznost i gojaznost centralnog tipa često utiču na dislipidemije, kalorijski unos treba smanjiti, a povećati potrošnju kod onih sa prekomernom telesnom težinom ili abdominalnom gojaznošću.

Tabela 10. Definicija centralne gojaznosti

	Obim struka
Bela rasa	Muškarci ≥94cm, žene ≥80cm
Južna Azija, Kinezi, Japanci	Muškarci ≥90cm, žene ≥80cm
Starosedeooci u južnoj i centralnoj Americi	Koristiti podatke za južnu Aziju, dok se ne dobiju specifični podaci
Subsaharska Afrika	Koristiti podatke za Evropu, dok se ne dobiju specifični podaci
Istočni mediteran i populacije srednjeg istoka (arapske)	Koristiti podatke za Evropu, dok se ne dobiju specifični podaci

Prekomerna telesna težina se definiše kao BMI ≥ 25 do <30 kg/m² a gojaznost kao BMI ≥30 kg/m². Kriterijumi za centralnu gojaznost kako ih definiše Međunarodna federacija za dijabetes su dati u Tabeli 10.⁹⁵ Smanjenje telesne težine, čak i ako je umereno (5–10 % početnih vrednosti), poboljšava poremećaje lipida i pozitivno utiče na faktore rizika za KVB obično prisutne kod osoba sa dislipidemijama. Smanjenje telesne težine se može postići smanjenjem unosa kalorijski bogate hrane, uključujući kalorijski deficit od 300 do 500 kcl/dan. Da bi bio dugoročno efikasan, savet o dijeti mora biti deo strukturisanog, intenzivnog programa edukacije o načinu života. Da bi se telesna težina održala blizu ciljnih vrednosti, uvek je do-

bro savetovati osobe sa dislipidemijom da imaju redovnu fizičku aktivnost umerenog intenziteta.⁵ Umereno smanjenje telesne težine je vrlo efikasno u prevenciji dijabetesa tip 2 i u poboljšanju poremećaja metabolizma i faktora KV rizika povezanih sa insulinskom rezistencijom, koja je često udružena sa abdominalnom gojaznošću. Fizičku aktivnost treba ohrabrivati i pri tome savetovati redovnu fizičku aktivnost od najmanje 30/min. svakog dana.

Masnoće u ishrani

Preporučeni unos masnoća čini 25–35 % ukupnog kalorijskog unosa za odrasle.^{96,97} Za većinu osoba veliki opseg unosa je prihvatljiv i zavisice od ličnih želja i karakteristika. Unos masti koji prelazi 35 % ukupnog kalorijskog unosa je u principu udružen sa povećanim unosom i zasićenih masti i kalorija. Nasuprot tome, nizak unos masti i ulja povećava rizik neadekvatnog unosa vitamina E i esencijalnih masnih kiselina i može doprineti nepoželjnim promenama u nivou HDL.⁵

Unos masti treba da je predominantno iz izvora sa MUFA i n-6 i n-3 PUFA. Kako bi se poboljšao nivo lipida u plazmi, unos zasićenih masti treba da bude manji od 10 % ukupnog kalorijskog unosa. Optimalan unos ZMK treba dalje smanjiti (<7 % ukupnog kalorijskog unosa) u prisustvu hiperholesterolemije. Unos n-6 PUFA treba ograničiti na < 10 % dnevnog energetskeg unosa, kako bi se smanjio rizik peroksidacije lipoproteina plazme i izbeglo klinički značajno smanjenje HDL-C.⁵

Opservacioni dokazi podržavaju preporuku da unos ribe i n-3 masnih kiselina iz biljnih izvora (alfa-linoleinska kiselina) može smanjiti rizik od KV smrti i moždanog udara, ali nema važnijih efekata na metabolizam lipoproteina. Suplementacija sa farmakološkim dozama n-3 masnih kiselina (>2–3 g/dan) smanjuje nivo TG, ali veće doze mogu povećati LDL-C; ne postoji dovoljno podataka da bi se dala preporuka o optimalnom odnosu n-3/n-6 masnih kiselina.⁹⁸

Idealan unos holesterola hranom bi trebalo da bude <300 mg/dan.

Ograničena konzumacija hrane sa industrijskim izvorima transmasti predstavlja najefikasniji način da se unos transmasti smanji na manje od 1 % dnevnog energetskeg unosa. Pošto su transmasne kiseline dobijene delimičnom hidrogenizacijom biljnih ulja odgovorne za >80 % ukupnog unosa, industrija hrane ima važnu ulogu u smanjenju sadržaja transmasnih kiselina u namirnicama.

Ugljeni hidrati i vlakna

Unos ugljenih hidrata može da varira između 45 i 55 % ukupnog kalorijskog unosa. Konzumaciju povrća, leguminoza, voća, koštunjavih plodova i žitarica od celog zrna, treba naročito ohrabrivati zajedno sa drugom hranom bogatom dijetetskim vlaknima sa malim glikemijskim indeksom. Dijeta za modifikaciju masti koja obezbeđuje 25–40 g ukupnih dijetetskih vlakana, uključujući najmanje 7–13 g rastvorljivih vlakana, dobro se podnosi, efikasna je i preporučuje se za kontrolu lipida u plazmi. Nasuprot tome, ne postoji opravdanje da se preporučuje dijeta sa vrlo niskim unosom ugljenih hidrata.

Unos šećera ne treba da prelazi 10 % ukupnog energetskeg unosa (uz dodatak količine prisutne u prirodnoj hrani kao što je voće i mlečni proizvodi). Restriktivniji savet koji se tiče šećera može biti od koristi kod onih kojima je potreban gubitak telesne mase ili sa visokim vrednostima TG. Bezalkoholna pića treba umereno konzumirati u opštoj populaciji, a njihova primena mora biti drastično ograničena kod osoba sa povišenim vrednostima TG.

Alkohol i pušenje

Umerena upotreba alkohola (20–30 g/dan kod muškaraca i 10–20 g/dan kod žena) prihvatljiva je za one koji piju alkoholna pića, pod uslovom da nivo TG nije povišen. Prestanak pušenja nedvosmisleno je koristan što se tiče ukupnog KV rizika i naročito HDL-C.⁵

Tabela 11. Preporuke za ishranu kako bi se smanjio ukupni i LDL-holesterol

	Preporučuje se	Koristiti umereno	Koristiti povremeno u ograničenim količinama
Žitarice	Celo zrno	Prerađen hleb, pirinač, testenina, keks, kukuruzne pahuljice	Pecivo, mafini, pite, kroasani
Povrće	Sveže i bareno		Povrće spremljeno na buteru ili kremu (pavlaka)
Leguminoze	Sve (uključujući soju i soja protein)		
Voće	Sveže ili zamrznuto voće	Sušeno voće, žele, džem, kandirano voće, sorbe	
Slatkiši i zaslađivači	Nekalorijski zaslađivači	Sukroza, med, fruktoza, glukoza, čokolada, bombone	Kolači, sladoledi
Meso i riba	Posna i masna riba, živina bez kože	Posni odresci od junetine, jagnjetine, svinjetine, teletine, plodovi mora, školjke	Kobasice, salame, slanina, suva rebra, hotdog, iznutrice
Mlečni proizvodi, jaja	Obrano mleko i jogurt, balance	Mleko sa malo mlečne masti, sir i drugi proizvodi sa malo masti	Običan sir, pavlaka, žumance, mleko i jogurt od punog mleka
Masnoća za kuvanje i prelivi	Sirće, kečap, senf, prelivi bez masnoća	Biljna ulja, soft margarin, prelivi za salate, majonez	Buter, margarin, transmasti, palmino i kokosovo ulje, mast, prelivi sa žumancetom
Koštunjavi plodovi/semenke		svi	Kokos
Način pripreme	Grilovanje, barenje, priprema na pari	Prženje, pečenje	Prženje u dubokom ulju

Dijetetski suplementi i funkcionalna hrana

Postoje mnogobrojne vrste funkcionalne hrane i dijetetskih suplemenata koji se predstavljaju kao korisni za osobe sa dislipidemijama i za smanjenje rizika KVB. Za neke od ovih proizvoda je pokazano da imaju relevantne funkcionalne efekte, ali nisu testirani u dugotrajnim kliničkim studijama. Prema tome, treba ih primenjivati samo kada dostupni dokazi podržavaju njihovu efikasnost u regulaciji nivoa lipida, kao i njihovu bezbednost. Prema postojećim dokazima, hrana obogaćena fitosterolima (1–2 g/dan) može se koristiti kod osoba sa povišenim vrednostima UC i LDL-C kod kojih procena ukupnog KV rizika ne opravdava primenu lekova za smanjenje holesterola.⁹⁹

Druge karakteristike zdrave ishrane koje doprinose prevenciji kardiovaskularnih oboljenja

Ishrana treba da bude raznovrsna i bogata voćem i povrćem različite vrste kako bi se postigla dovoljna količina i raznovrsnost antioksidanasa.

Najmanje dva ili tri obroka ribe nedeljno se preporučuje opštoj populaciji za prevenciju KVB, zajedno sa redovnom konzumacijom hrane bogate n-3 PUFA (koštunjavi plodovi, soja, laneno seme). Za sekundarnu prevenciju KVB preporučena količina n-3 nezasićenih masti treba da bude 1 g/dan, što je vrlo teško ostvarivo samo iz prirodnih izvora i treba razmotriti primenu nutritivnih i/ili farmakoloških suplemenata. Unos soli treba ograničiti na <5 g/dan, ne samo smanjenjem količine soli koja se koristi za soljenje, već i smanjenjem korišćenja hrane konzervirane dodavanjem soli; ova preporuka je još strožija za osobe sa hipertenzijom ili MetS. Dijetetske preporuke za smanjenje UC i LDL-C su sažete u tabeli 11. Tabela 12 sažeto prikazuje mere promene načina života i zdrav izbor hrane kako bi se smanjio ukupni KV rizik.

Tabela 12. Sažetak mera u promeni načina života i izboru zdrave hrane u cilju smanjenja kardiovaskularnog rizika

Preporuke za ishranu uvek treba da uzimaju u obzir lokalne navike, međutim, treba promovisati i zdravu hranu iz drugih kultura.
Treba jesti raznovrsnu hranu. Kalorijski unos treba prilagoditi tako da se izbegnu prekomerna težina i gojaznost.
Treba podržati u ishrani upotrebu voća, povrća, leguminoza, koštunjavih plodova, žitarica i hleba od celog zrna, kao i ribe (naročito masne).
Zasićene masti zameniti prethodno nabrojanim namirnicama ili mono i polinezasićenim mastima iz povrća, kako bi se smanjio energetskeći unos poreklom iz masti na manje od 35 % ukupnog energetskećeg unosa, a iz zasićenih masti na manje od 7 % ukupnog kalorijskećeg unosa, trans masti na <1 % ukupnog unosa, a holesterol u ishrani na <300 mg/dan.
Unos soli treba smanjiti na <5 g/dan izbegavanjem dosoljavanja pripremljene hrane, ograničavanjem soli u kuvanju i korišćenjem sveže ili zamrznute nezasoljene hrane. Mnoga gotova jela, uključujući i hleb, sadrže veliku količinu soli.
Za one koji piju alkoholna pića, savetuje se umerenost (<10–20 g/dan za žene i <20–30 g/dan za muškarce), a za bolesnike sa hipertrigliceridemijom savetuje se apstinencija.
Unos hrane i pića sa dodatim šećerom, naročito sokova, treba ograničiti, posebno kod bolesnika sa hipertrigliceridemijom.
Treba ohrabrivati fizičku aktivnost sa ciljem da se uspostavi redovna fizička aktivnost od najmanje 30/min/dan svakog dana.
Upotrebu i izloženost duvanskom dimu treba izbegavati.

Svim osobama treba preporučiti način života koji je povezan sa nižim KV rizikom. Bolesnici sa visokim rizikom, naročito oni sa dislipidemijama, treba da dobiju savet specijaliste nutricioniste ako je moguće.

7. Lekovi u terapiji hiperholesterolemije

Vrednosti holesterola su određene mnogobrojnim genetskim faktorima kao i uslovima životnog okruženja, prvenstveno higijensko-dijetetskim navikama. Hiperholesterolemija može biti i sekundarna, tj. nastala kao posledica nekih patoloških stanja. Sekundarna hiperholesterolemija može imati različite uzroke. Mogućnost postojanja sekundarne hiperholesterolemije (Tabela 13) bi trebalo uzeti u razmatranje pre uvođenja terapije. Na primer, blaga forma hipotireodizma je prilično učestao endokrinološki poremećaj koji je povezan sa povišenim vrednostima holesterola; hiperholesterolemija se reguliše sa regulacijom funkcije same tiroidne žlezde.

Tabela 13. Uzroci sekundarne hiperholesterolemije

• Hipotireodizam
• Nefrotski sindrom
• Trudnoća
• Kušingov sindrom
• Anoreksia nervoza
• Imunosupresivi
• Kortikosteroidi

7.1 Statini

Mehanizam delovanja

Statini ostvaruju smanjenje sinteze holesterola u jetri kompetitivnom inhibicijom aktivnosti enzima HMG-CoA reduktaze. Smanjenje koncentracije intracelularnog holesterola dovodi do povećanog ekspimiranja receptora za lipoproteine niske gustine (LDL-R) na površini hepatocita, što za posledicu ima povećanu ekstrakciju lipoproteina niske gustine (LDL-C) iz krvi, a samim tim i smanjenje koncentracije cirkulišuće LDL-C frakcije u plazmi, kao i drugih lipoproteina koji sadrže apo B komponentu, među kojima su i partikule bogate triacilglicerolima-trigliceridima (TG).

Efikasnost u kliničkim studijama

Statini su jedni od najviše proučavanih lekova u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (KVB), tako da bi posvećivanje pažnje pojedinačnim studijama prevazišlo planirani obim ovih preporuka. Brojne velike kliničke studije su dokazale da statini značajno smanjuju kardiovaskularni (KV) morbiditet i mortalitet kako u primarnoj tako i u sekundarnoj prevenciji.¹⁵⁻¹⁷ Pokazano je i da statini imaju uticaja na usporavanje progresije ili čak da utiču i na regresiju aterosklerotskih promena u koronarnoj bolesti (KB).¹⁸⁻¹⁴

Meta-analiza

U CTT metaanalizi koja je obrađivala podatke dobijene iz 26 randomizovanih studija o statinima u koje je bilo uključeno više od 170 000 učesnika¹⁵ objavljeno je da, proporcionalno smanjenju vrednosti LDL-C od 1.0 mmol/L (oko 40 mg/dl) u plazmi, dolazi do smanjenja stope opšteg mortaliteta za 10 %, kao i redukcije stope mortaliteta nastalog kao posledica KB za 20 %.

Za redukciju vrednosti LDL-C od 1 mmol/l (40 mg/dl) rizik od nastanka velikih koronarnih događaja je smanjen za 23 %, dok je rizik od pojave cerebrovaskularnog insulta smanjen za 17 %. Smanjenje stope nastanka velikih kardiovaskularnih događaja (KVD) proporcionalno smanjenju vrednosti LDL-C izraženo u mmol/l (mg/dl) bilo je vrlo slično u svim ispitivanim podgrupama pacijenata uključenih u studije. Korist od terapije statinima bila je značajna već u prvoj godini, a još viši u kasnijem periodu. Kod bolesnika koji su bili na terapiji statinima nije registrovano povećanje rizika od nastanka smrti koja nije bila KV porekla, uključujući i karcinom. U vezi sa terapijom statinima postojao je mali, ali neznajan rizik od nastanka rhabdomiolize. Podaci o epizodama povišenih vrednosti jetrih enzimata nisu bili analizirani u ovoj metaanalizi. Druge metaanalize^{16, 17, 41} su se bavile problemima primarne prevencije, sa rezultatima vezanim za efikasnost i bezbednost primene ovih lekova, pri čemu su zaključci ovih studija u principu bili konzistentni sa onima iz CTT studije.¹⁵ Još uvek je neophodna opreznost i obazrivost u vezi sa tzv. cost-effectiveness, tj. odnos ekonomskog troška i kliničke koristi za bolesnika prilikom propisivanja ovih lekova u primarnoj prevenciji kod osoba sa niskim KV rizikom.⁴¹

Pri maksimalnim preporučenim dozama različiti statini pokazuju različit kapacitet u smislu smanjenja vrednosti LDL-C frakcije.

Shodno trenutno raspoloživim dokazima da je klinička korist velikim delom nezavisna od tipa propisanog statina, već da zavisi od mere u kojoj se postiže sniženje vrednosti LDL-C; vrsta propisanog statina bi trebalo da postigne redukciju vrednosti LDL-C u onoliko meri kolika je potrebna za postizanje ciljnih vrednosti kod pojedinog bolesnika.

^{15,100} Više podatka u vezi sa ovom tematikom nalazi se u Addendumu II ovih preporuka.

Predlaže se sledeća shema:

- proceniti ukupan KV rizik bolesnika;
- uključiti bolesnika u donošenje odluka u vezi sa regulacijom KV rizika;
- definisati ciljnu vrednost LDL-C za dati nivo rizika;
- izračunati potrebno smanjenje vrednosti LDL-C u procentima za postizanje ciljne vrednosti;
- izabrati statin koji bi u principu mogao da omogućiti ovo smanjenje;
- s obzirom na to da je odgovor na terapiju statinima varijabilan, obavezna je titracija doze kako bi se postigle ciljne vrednosti;
- ukoliko se upotrebom samo statina ne mogu postići ciljne vrednosti, trebalo bi razmotriti mogućnost kombinacije lekova.

Za izbor samog leka dovoljno je da glavni kriterijumi budu ispunjeni. Klinički status bolesnika, konkomitantna terapija i tolerancija samog leka igraće značajnu ulogu u donošenju konačne odluke u vezi sa izborom samog leka i doze.

Neželjeni efekti i interakcije

Statini se međusobno razlikuju u smislu apsorpcije, bioraspoloživosti, vezivanja za proteine plazme, izlučivanja i rastvorljivost. Lovastatin i simvastatin se nalaze u tzv. neaktivnoj formi, dok se drugi raspoloživi statini administruju u svojoj aktivnoj formi. Obim, odnosno veličina apsorpcije je između 20 % i 98 %. Većina statina podleže

u najvećoj meri metabolizmu u jetri preko enzimskog sistema – izoenzima cithroma P450 (CYPs) sa izuzetkom pravastatina, rosuvastatina i pitavastatina. Ova grupa enzima se uglavnom nalazi u jetri i zidu creva.

Iako terapija statinima ima značajnu logu u prevenciji KVB, postoji interindividualna varijacija u smislu odgovora na terapiju ovim lekovima, kao i pogledu incidence pojave neželjenih efekata.

Mišić

Terapija statinima se u principu dobro podnosi, tako da su ozbiljni neželjeni efekti retki. Više od 129 000 pacijenata je praćeno u duplo slepim, kontrolisanim randomizovanim studijama gde su poređene dve grupe ispitanika – jedna na statinskoj terapiji, dok je druga grupa primala placebo.¹⁵ Faktori kao što su starosno doba (starija populacija), mala površina tela, ženski pol, renalna i hepatična insuficijencija, perioperativni period, hipotireoza, sistemske bolesti i alkoholizam povećavaju rizik od nastanka neželjenih efekata prilikom terapije statinima.

Najozbiljniji neželjeni efekat u vezi sa terapijom statinima je pojava miopatije koja može progredirati do razvoja rhabdomiolize, što dalje može imati za posledicu nastanak renalne insuficijencije i smrt. Povišene vrednosti kreatin fosfokinaze (CK) su najvažniji marker aktuelne smrti mišićne ćelije, kao i njene destrukcije. Osobađanje mioglobina iz ovih ćelija neposredno dovodi do oštećenja bubrega. Povišena vrednost CK predstavlja najadekvatniji indikator postojanja (iako ne u potpunosti precizan) statinima indukovane miopatije.

Najčešćom definicijom dozvoljenog povišenja vrednosti enzima se smatra vrednost enzima do pet puta viša od gornjih referentnih vrednosti (GRV), mereno dva puta. Mehanizam kojim statini dovode do oštećenja skeletnih mišića nije u potpunosti jasan. Incidenca pojave miopatije je niska (< 1/1000 lečenih pacijenata), dok je povišen rizik od nastanka ove pojave u poređenju sa bolesnicima koji su primali placebo bio manji od 1/10 000 osoba uljučenih u kliničke studije.

Miopatija se najčešće javlja kod osoba sa prisutnim komorbiditetima koji s obzirom na to uzimaju konkomitantnu terapiju, takođe kod osoba starije životne dobi, kao i kod žena. Mijalgija (bez povišenih vrednosti CK) se u kliničkoj praksi javlja kod 5–10 % bolesnika. Bolesnicima bi obavezno trebalo skrenuti pažnju da prijave svaki novonastali bol ili slabost u mišićima. Bolesnici sa mijalgijom, a bez povišenih vrednosti CK mogu nastaviti terapiju statinima ukoliko su simptomi tolerabilni. Ukoliko su pak simptomi nepodnošljivi ili progrediraju, upotrebu leka bi trebalo obustaviti. Mogućnost ponovnog uvođenja leka u terapiju radi utvrđivanja uzroka bola trebalo bi razmotriti sa samim bolesnikom, kao i eventualno smanjenje doze, zamenu leka, kao i kombinacije navedenog. Potentni lekovi kao što je atorvastatin i rosuvastatin često se ne moraju uzimati svakog dana kako bi se smanjila mogućnost pojave neželjenih efekata.

Jetra

U kliničkoj praksi se za procenu hepatocelularnog oštećenja najčešće prate plazma vrednosti enzima alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Porast vrednosti ovih enzima je praćen u svim značajnim kliničkim studijama koje su se bavile ispitivanjem statina. Povišene

vrednosti hepatičnih transaminaza se dešava kod 0.5–2.0 % pacijenata koji su na terapiji statinima, i dozno su zavisni. Najčešće se značajnim povišenjem vrednosti ovih enzima smatra kada su one tri puta veće od GRV u dva uzastopna merenja koja se najčešće sprovode u razmaku od nekoliko dana do nekoliko nedelja. Nije sa sigurnošću utvrđeno da li statinima uzrokovano povišenje vrednosti transaminaza predstavlja tzv. pravu hepatotoksičnost. Izuzetno retko progresija oštećenja dovodi do insuficijencije jetre. Smanjenje povišenih vrednosti transaminaza sa smanjenjem doze je dosta često; tako da bi bolesnika sa povišenim vrednostima transaminaza trebalo pratiti, zatim ponoviti test jetrine funkcije radi verifikacije prvog nalaza, a potom dalje praćenje sa ponavljanjem testova jetrine funkcije dok se nalazi ne vrate u fiziološke vrednosti. Ukoliko je povišenje vrednosti transaminaza tri puta veće od GRF ili više i dalje perzistira, terapiju bi trebalo obustaviti.

Diabetes tip 2

Skorašnja saznanja o povećanju incidence pojave diabetesa uzrokovanog statinima ne bi trebalo da obeshrabri dalju terapiju ovim lekovima; korist od apsolutne redukcije rizika od nastanka KVB u visoko rizičnim grupama bolesnika premašuje opasnost od pojave mogućih neželjenih efekata u smislu malog povišenja incidence dijabetesa.¹⁰¹

Drugi efekti

Rezultati nekih opservacionih studija nagoveštavaju i druge uzgredne koristi i neželjene efekte u vezi sa terapijom statinima^{102,103} kao što su multipla skleroza, Alchajmerova bolest i bolesti respiratornog trakta. Ovi rezultati zahtevaju dalju validaciju, najpoželjnije kroz randomizovane kliničke studije, a takođe i naglašavaju potrebu za postojanjem dugoročne farmakološke vigilance.

Interakcije

Opisan je veliki broj značajnih interakcija sa statinima koje mogu dovesti do povećanja rizika od nastanka neželjenih efekata. Inhibitori i induktori enzimskih puteva metabolizma statina su sumirani u tabeli Addenduma III ovih preporuka. Svi trenutno na tržištu raspoloživi statini izuzev pravastatina, rosuvastatina i pitavstatina podležu hepatičnom metabolizmu preko CYP sistema. Ovi izoenzimi se uglavnom nalaze u jetri i digestivnom sistemu (crevima). Pravastatin se ne metaboliše preko CYP sistema, ali se metaboliše putem konjugacije sa sulfatnom grupom (sulfokonjugacije). Najzastupljeniji su izoenzimi CYP3A, ali su i izoenzimi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 uključeni u metabolizam statina. Upravo drugi farmakološki supstrati CYP sistema mogu uticati na metabolizam statina. Isto tako, terapija statinima može uticati na katabolizam drugih lekova koji se metabolišu putem istog enzimskog sistema.

Kombinovana terapija statinima i fibratima može povećati rizik od nastanka miopatije. Rizik je najviši sa gemfibrozilom, tako da bi kombinaciju statina i gemfibrozila trebalo izbegavati. Rizik od razvoja miopatije kombinacijom statina i fibrata kao što su fenofibrat, bezafibrat ili ciprofibrat najverovatnije je mali.^{104,105}

Nije u potpunosti jasno da li terapija nikotinskom kiselinom dovodi do povećanja rizika za razvoj miopatije, ali aktuelni pregledni članci ne potvrđuju postojanje povećanog rizika za nastanak miopatije prilikom terapije ovim pereparatom.^{106,107}

7.2 Smole koje vezuju žučne kiseline

Mehanizam delovanja

Žučne kiseline se sintetišu iz holesterola u jetri. One se potom izlučuju u lumen creva, ali većina žučnih kiselina se mehanizmom aktivne apsorpcije u terminalnom segmentu ileuma reapsorbuje ponovo nazad u jetru. Dva starija preparata su Holestiramin i Holestipol, i oba su smole sa osobinama anjonskih izmenjivača. Na tržište zapadne Evrope je skoro uveden Colesevelam. Smole koje vezuju žučne kiseline se ne apsorbuju u sistemsku cirkulaciju, niti podležu razgradnji pomoću enzima digestivnog trakta. Korisni klinički efekti se zapravo ostvaruju indirektnim putem. Vezujući se za žučne kiseline, ovi lekovi onemogućavaju ulazak žučnih kiselina u krv i na taj način otklanjaju značajan deo žučnih kiselina iz enterohepatične cirkulacije. Jetra na ovaj način ostaje u depleciji žuči, tako da sintezu ostvaruje iz hepatičnih depozita holesterola. Smanjenje količine žučnih kiselina koja se vraća u jetru dovodi do ushodne regulacije aktivnosti enzima ključnih za sintezu žučnih kiselina iz holesterola, posebno CYP7A1. Povećan katabolizam holesterola zbog sinteze žučnih kiselina dovodi do kompenzatornog povećanja hepatične LDL receptorske aktivnosti, uklanjajući LDL-C iz cirkulacije i tako smanjujući plazma vrednosti LDL-C. Ovi preparati takođe smanjuju vrednosti glukoze kod bolesnika sa hiperglikemijom; mehanizam kojim se ovo ostavljuje nije u potpunosti razjašnjen.

Efikasnost u kliničkim studijama

Sa najvišom dozom od 24 gr holestiramina, 20 gr holestipola ili 4.5 gr holestagela, ostvaruje se smanjenje vrednosti LDL-C od 18–25 %. Ovi preparati ne ostvaruju značajan efekat na vrednosti HDL-C, ali može doći do povišenja vrednosti triglicerida kod bolesnika sa predispozicijom.

U kliničkim studijama smole koje vezuju žučne kiseline su značajno doprinele u prvim demonstracijama efikasnosti smanjenja vrednosti LDL-C u cilju smanjenja broja KVD kod bolesnika sa hiperholesterolemijom, a sa benefitom proporcionalnim meri smanjenja vrednosti LDL-C.¹⁰⁸

Neželjeni efekti i interakcije

Čak i u niskim dozama ovi lekovi izazivaju neželjene efekte najčešće od strane gastrointestinalnog trakta (najčešće flatulenciju, konstipaciju, dispepsiju i mučninu), što u izvesnoj meri limitira njihovu praktičnu upotrebu. Ovi neželjeni efekti se mogu ublažiti tako što se terapija započinje sa niskim dozama i unosom dovoljne količine tečnosti sa lekom. Dozu bi trebalo postepeno povećavati. Primećena je pojava malapsorpcije vitamina rastvorljivih u mastima. Ovi lekovi mogu takođe dovesti do povećanja vrednosti triglicerida (TG).

Smole koje vezuju žučne kiseline ostvaruju dosta interakcija sa drugim često propisivanim lekovima, tako da bi ih trebalo davati ili 4 h pre ili 1 h posle drugih medikamentata. Colesevelam predstavlja noviju formulaciju smola koje vezuju žučne kiseline koji će se možda bolje tolerisati od holestiramina. Pored toga što smanjuje vrednosti

LDL-C, ovaj lek takođe popravlja i vrednosti glikoliziranog hemoglobina (Hb_{AC}) kod pacijenata sa diabetes melitusom tip 2.^{109,110} Colesevelam ostvaruje manji broj interakcija i može se uzimati zajedno sa drugim statinima. Za ostale medikamente, nažalost, važe ista pravila primene kao i za ostale smole koje vezuju žučne kiseline.

7.3 Inhibitori apsorpcije holesterola

Mehanizam delovanja

Ezetimib je prvi lek za smanjenje vrednosti lipida koji svoje dejstvo zasniva na inhibiciji intestinalne apsorpcije holesterola iz hrane i žučnih kiselina, a bez uticaja na apsorpciju nutrienata rastvorljivih u mastima. Inhibišući apsorpciju holesterola na nivou slobodne ivice enterocita (najverovatnije putem interakcije sa proteinom NPC1L1), ezetimib smanjuje količinu cirkulišućih lipoproteinskih partikula u jetri. Na smanjenu raspoloživost holesterola jetra reaguje ushodnom regulacijom broja LDL receptora, što posledično dovodi do povećane eliminacije LDL-C iz plazme.

Efikasnost u kliničkim studijama

U kliničkim studijama ezetimib u monoterapiji ostvaruje smanjenje vrednosti LDL-C kod pacijenata sa hiperholesterolemijom za 15–22 %. Kombinovanom terapijom ezetimiba sa statinom ostvaruje se dodatno smanjenje vrednosti nivoa LDL-C za 15–20 %. Efikasnost ezetimiba u kombinaciji sa simvastatinom kod pacijenata sa aortnom stenozom je prikazano u kliničkoj studiji Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)³⁸, dok je njegova efikasnost kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI) pokazana u studiji Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (poglavlja 7.5.2 i 10.9). U SHARP studiji ostvareno je smanjenje broja KVD za 17 % u grupi ispitanika na terapiji simvastatinom i ezetimibom u poređenju sa grupom koja je primala placebo.¹¹¹

Ezetimib se može koristiti kao vid dopunske terapije statinima kada se ciljne vrednosti lipida ne mogu postići sa maksimalno tolerišućom dozom statina, zatim kod pacijenata koji ne tolerišu statine, ili pak kada postoji kontraindikacija za njihovu primenu.

Neželjeni efekti i interakcije

Ezetimib se brzo apsorbuje i ekstenzivno metaboliše u farmakološki aktivnu formu ezetimib-glukuronid. Preporučena doza ezetimiba od 10 mg dnevno se može administrirati ujutru ili uveče nezvezano od unosa hrane. Nema značajnog uticaja starosne dobi, pola ili rasne pripadnosti na farmakokinetiku ezetimiba, kao što nije potrebna ni adaptacija doze kod pacijenata sa blagom formom hepatične ili blagom i težom formom renalne insuficijencije. Ezetimib se može adminitrirati sa bilo kojom dozom bilo kog statina. Značajni neželjeni efekti nisu registrovani; najčešći neželjeni efekti su umereno povećanje vrednosti hepatičnih enzima i pojava mijalgija.

7.4 Nikotinska kiselina

Nikotinska kiselina ima višestruk uticaj na modulaciju lipidnog statusa; naime, sa dnevnom dozom od 2 gr utiče na povišenje vrednosti HDL-C na dozno zavisani način do 25 %, a istovremeno dovodi do smanjenja vrednosti LDL-C za 15–18 %, kao i triglicerida za 20–40 %. Nikotinska kiselina je jedinstvena po tome što smanjuje i vrednosti Lp (a) do 30 % pri istoj dnevnoj dozi. S obzirom na ovo, ovaj preparat se najviše koristi kod pacijenata sa niskim vrednostima HDL-C, što je tipičan nalaz kod mešovite hiperlipidemije, visokih vrednosti triglicerida, porodične mešovite hiperlipidemije, ali se takođe može koristiti i kod pacijenata sa insulinskom rezistencijom (diabetes tip 2 i metabolički sindrom). Nikotinska kiselina se može koristiti u kombinaciji sa statinima (poglavlja 8.3 i 8.5.2).¹¹²

7.5.1 Statini i smole koje vezuju žučne kiseline

Kombinacije statina iolestiramina,olestipola ili colesevelama bi se mogle pokazati korisnim u postizanju ciljnih vrednosti LDL-C. U proseku dodatak smole koja vezuje žučne kiseline statinu smanjuje vrednosti LDL-C za još dodatnih 10–20 %. Ipak, još uvek nema publikovanih rezultata kliničkih studija koje se bave analizom upotrebe kombinacije bilo konvencionalnih smola koje vezuju žučne kiseline ili colesevelama sa drugim medikamentima. Pokazano je na osnovu nalaza koronarnih angiografija da kombinacije medikamentata dovode do zaustavljanja progresije ateroskleroze.^{113–115}

7.5.2 Statini i inhibitori apsorpcije holesterola

Kombinacija ezetimiba sa statinom smanjuje vrednosti LDL-C za još dodatnih 15–20 %.¹¹⁶ Rezultati SEAS studije kod pacijenata sa asimptomatskom aortnom stenozom su pokazali da ezetimib i simvastatin, upotrebljeni kao konkomitantna terapija, dovode do smanjenja incidence ishemijskih KVD (do 46 % kod pacijenata sa blagom formom aortne stenozе), ali ne i do smanjenja broja događaja vezanih za samu stenozu aortne valvule.³⁸ Skoro publikovani podaci SHARP studije su pokazali zadovoljavajuće rezultate kod pacijenata sa HBI (poglavlje 10.9).¹¹¹

7.5.3 Ostale kombinacije

Kod visoko rizičnih pacijenata kao što su oni sa familijarnom hiperlipidemijom, ili u slučajevima intolerancije statina, trebalo bi razmotriti druge kombinacije medikamentata.

Koadministracija ezetimiba i smola koje vezuju žučne kiseline (colesevelam,olestipol iliolestiramin) rezultirala je dodatnom redukcijom vrednosti LDL-C, a bez pojave dodatnih neželjenih efekata u poređenju sa monoterapijom smolom koja vezuje žučne kiseline. Dodavanjem ezetimiba nikotinskoj kiselini dolazi do dodatnog smanjenja LDL-C, dok ova kombinacija ne utiče na povećanje vrednosti HDL-C indukovano nikotinskom kiselinom. Takođe, trostruka terapija (smola koja vezuje žučne kiseline, statin i ezetimib ili nikotinska kiselina) će dovesti do dodatnog smanjenja LDL-C. Kliničke studije koje bi pratile ishode (događaje) u vezi sa terapijom ovim kombinacijama nisu realizovane.

Fitosteroli koji se nalaze u hrani kao i tablete koje sadrže biljne sterole dovode do dodatne redukcije vrednosti LDL-C za orjentaciono 5–10 % kod pacijenata koji uzimaju fiksnu dozu statina, a ova kombinacija se pokazala i kao dobro podnošljiva i bezbedna⁶⁷ (videti poglavlje 6.4). Ipak, još uvek je nepoznato da li bi ova kombinacija preparata dovela do redukcije rizika za nastanak KVD, s obzirom na to da do sada ne postoje studije koje se bave praćenjem kliničkih ishoda kod terapije koja bi podrazumevala kombinaciju biljnih sterola i drugih hipolipemika.

7.6 Afereza lipoproteina niske gustine

Retki slučajevi kao što su bolesnici sa teškim oblicima hiperlipidemija, posebno homozigoti i heterozigoti za familijarnu hiperholesterolemiju (FH) zahtevaju posebnu evaluaciju i razmatranje potrebe za aferezom LDL partikula. Ovom skupom i efektivnom procedurom se u uslovima ekstrakorporalne cirkulacije LDL i Lp(a) partikule uklanjaju iz plazme na nedeljnom nivou ili svake druge nedelje. Ovakve procedure se obavljaju samo u usko specijalizovanim ustanovama.

7.7 Perspektive za budućnost

U poslednje vreme je veliki broj lekova za efektivno sniženje vrednosti LDL-C u teškim formama hiperlipidemija stiglo u fazu III kliničkih istraživanja uključujući inhibitore mikrozomnog transfera proteina (MTP),¹¹⁷ mimetike tiroidnih hormona sa izraženom selektivnošću za jetru¹¹⁸ i oligonukleotide kao što su mipomersen koji specifično utiče na supresiju apo B.¹¹⁹ Svi ovi pristupi bi mogli doprineti postizanju terapijskih ciljeva kod ljudi sa teškim oblicima porodičnih hiperlipidemija, posebno bolesnici sa FH.

Preporuke za farmakološki tretman hiperholesterolemija su prikazane u **Tabeli 14**.

8. LEKOVI U TERAPIJI HIPERTRIGLICERIDEMIJE

Trigliceridi i rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti

Iako je uloga triglicerida kao faktora rizika za nastanak KVB često bila predmet polemike, skorašnji podaci govore o značajnom uticaju lipoproteina bogatih partikulama triglicerida (TG) kao faktoru rizika za nastanak KVB.¹²¹ Rezultati skorašnjih velikih prospektivnih studija ukazuju na to da vrednosti TG nakon obroka predstavljaju precizniji prediktor rizika za nastanak KB u poređenju sa vrednostima TG u stanju gladovanja (našte).^{12,45}

Ostaje nerazjašnjena činjenica da li je uticaj vrednosti TG na rizik od nastanka KVD posledica postojanja preostalih partikula – malih gustih LDL partikula, ili se objašnjava niskim vrednostima HDL-C.¹²¹ U poslednje vreme se tzv. non HDL-C pokazao kao zadovoljavajući surogat marker za TG i ostatke drugih partikula.⁴² Značaj visokih vrednosti TG kao faktora rizika za nastanak KVD dodatno je potenciran činjenicom da oko jedne trećine odrasle populacije ima vrednosti TG >1.7 mmol/l (više od 150 mg/dl).¹²² Visoke vrednosti TG mogu imati različite uzroke (Tabela 15).

8.1 TERAPIJA HIPERTRIGLICERIDEMIJE

Postupci za prevenciju akutnog pankreatitisa

Jedna od najozbiljnijih kliničkih komplikacija izuzetno povišenih vrednosti TG je nastanak akutnog pankreatitisa. Rizik od nastanka akutnog pankreatitisa je klinički značajan ako vrednosti TG prevazilaze 10 mmol/l (više od 880 mg/dl), i tada je obavezno preduzimanje mera prevencije za sprečavanje nastanka akutnog pankreatitisa. Visoke vrednosti TG predstavljaju uzrok nastanka pankreatitisa bilo koje etiologije u orijentaciono 10 % svih slučajeva nastanka ovog akutnog stanja, iako do nastanka pankreatitisa može doći i kod pacijenata sa koncentracijom TG između 5 i 10 mmol/l (440–480 mg/dl).

Bolesnika bi trebalo hospitalizovati ukoliko ima simptome ili obezbediti bezbedno i pažljivo praćenje vrednosti TG. Obavezna je restrikcija dijeta u smislu smanjenog ukupnog kalorijskog unosa, zatim smanjenje količine unete masti (preporučeno je 10–15 %), kao i apstinencija od alkohola. Trebalo bi takođe započeti terapiju fibratima (fenofibrat) sa n-3 masnim kiselinama (2–4 gr dnevno) kao vid adjuvantne terapije, ili pak uvesti nikotinsku kiselinu. Kod pacijenata sa dijabetesom trebalo bi započeti insulinsku terapiju kako bi se postigle zadovoljavajuće vrednosti glikemije. U principu se brzo smanjenje vrednosti TG može videti za 2–5 dana. U akutnom stanju aferezom se može postići brzo smanjenje vrednosti TG.¹²³

Tabela 14. Preporuke za farmakološko lečenje hiperholesterolemija

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Propisati statin u najvišoj preporučenoj ili najtolerabilnijoj dozi kako bi se postigle ciljane vrednosti.	I	A	15,16, 17
U slučaju intolerancije statina trebalo bi razmotriti uzimanje smola koje vezuju žučne kiseline ili nikotinsku kiselinu.	Ila	B	108, 120
U slučaju intolerancije statina može se takođe uzeti u obzir i terapija inhibitorom apsorpcije holesterola u vidu monoterapije, ili u kombinaciji sa smolama koje vezuju žučne kiseline, ili sa nikotinskom kiselinom.	Ilb	C	-
Ukoliko se ne postignu ciljane vrednosti, trebalo bi razmotriti uvođenje kombinacije statina sa inhibitorom apsorpcije holesterola, ili smolama koje vezuju žučne kiseline, ili nikotinskom kiselinom.	Ilb	C	-

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza., ^cReference.

Strategije za kontrolu vrednosti plazma triglicerida

Iako je uloga vrednosti TG kao faktora rizika za KVB i dalje u potpunosti nejasna, poželjnim vrednostima se smatraju vrednosti TG <1.7 mmol/l ili manje od 150 mg/dl merene u uslovima gladovanja.

Prvi korak je razmatranje mogućih uzroka hipertrigliceridemije i procena ukupnog KV rizika. Osnovni cilj je da se terapijom postignu odgovarajuće vrednosti LDL-C koje se procenjuju na osnovu ukupnog KV rizika. U poređenju sa obiljem dokaza koji govore u prilog koristi koja se ostvaruje smanjenjem vrednosti LDL-C, broj dokaza o koristi od smanjenja povišenih vrednosti TG je još uvek skroman.

Modifikovanje načina života

Dobro je poznat uticaj promene načina života na vrednosti TG. Smanjenje telesne mase zajedno sa programom regularne fizičke aktivnosti umerenog intenziteta može dovesti do smanjenja vrednosti TG za 20–30 %, i ovo bi trebalo da je obavezno za sve gojazne bolesnike, one sa metaboličkim sindromom (MetS) ili dijabetesom tipa 2.

Farmakološka terapija

Iako je rizik od nastanka KVB povećan kada su vrednosti TG merene u fazi gladovanja veće od 1.7 mmol/l (više od 150 mg/dl),¹²¹ medikamente za smanjenje vrednosti TG bi trebalo uvesti u terapiju kod pacijenata kada su te vrednosti veće od 2.3 mmol/l (više od 200 mg/dl) i kada se one ne mogu smanjiti higijensko-dijetetskim režimom kod pacijenata sa visokim KV rizikom.

Raspoloživa farmakološka terapija uključuje statine, fibrate, nikotinsku kiselinu i n-3 polinezasićene masne kiseline. Statini predstavljaju lekove prvog izbora za smanjenje ukupnog rizika od nastanka KVB, kao i kod umerenog povećanja vrednosti TG, s obzirom na njihove povoljne efekte na smanjenje stope mortaliteta, kao i većeg broja KVD. Potentniji statini (atorvastatin, rosuvastatin i pitavastatin) ostvaruju značajno smanjenje vrednosti TG i to posebno u visokim dozama kod bolesnika sa povišenim vrednostima TG.

Tabela 15. Mogući uzroci HTG

• Genetska predispozicija
• Gojaznost
• Dijabetes tip 2
• Konzumiranje alkohola
• Ishrana bogata prostim ugljenim hidratima
• Bolesti bubrega
• Hipotireoza
• Trudnoća (fiziološke vrednosti TG se udvostručuju tokom trećeg trimestra)
• Autoimune bolesti kao npr. paraproteinemija ili SLE
• Mnogobrojni medikamenti, uključujući ➢ kortikosteroide; ➢ estrogene, posebno one koji se uzimaju oralnim putem; ➢ tamoxifen; ➢ antihipertenzivi, npr. beta blokatori (izuzev karvedilola), tiazidi; ➢ izotretinoin; ➢ partikule nastale kao ostaci reakcije vezivanja žučnih kiselina; ➢ ciklosporin; ➢ antiretrovirusni preparati (inhibitori proteaza); ➢ psihotropni medikamenti – fenotiazini, antipsihotici druge generacije.

HTG=povišene vrednosti triglicerida; SLE=sistemska lupus eritematosus; TG trigliceridi.

8.2 Fibrati

Mehanizam delovanja

Fibrati i agonisti peroksidaza proliferišuće-aktivisanog receptora- α (PPAR- α) svoje dejstvo ostvaruju preko transkripcionih faktora regulacijom mnogobrojnih faza metabolizma lipida i lipoproteina. Interakcijom sa PPAR- α fibrati aktiviraju brojne kofaktore i time regulišu ekspresiju gena. Ovo ima za posledicu to da fibrati pokazuju veliku efikasnost u pogledu smanjenja vrednosti TG merenih tokom gladovanja, kao i postprandijalnih vrednosti TG, zatim trigliceridima-bogatih lipoprotein (TRL) partikula. Fibrati ostvaruju umereno povećanje vrednosti HDL-C.¹¹²

Efikasnost u kliničkim studijama

Klinička korist monoterapije fibratima je najbolje prikazana u četiri prospektivne, randomizovane, placebo kontrolisane kliničke studije: Helsinki Heart Study (HHS), Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trials (VA-HIT), Bezafibrate Infarction Prevention study (BIP) i Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD).¹²⁴⁻¹²⁷ Rezultati ovih studija su se pokazali konzistentnim u smislu smanjenja stope nefatalnog infarkta miokarda (IM) [mada često kao rezultat post-hoc analize], gde se pri tom ovaj efekat pokazao najvećim kod pacijenata sa povišenim vrednostima TG i niskim HDL-C vrednostima. Podaci vezani za druge ishode su ostali dvosmisleni. Sveukupni efekti fibrata na smanjenje broja ishoda vezanih za KVB su znatno slabiji u poređenju sa onima koji se ostvaruju statinskom terapijom. Zaključci jedne skorašnje metaanalize ukazuju na to da terapija fibratima smanjuje broj velikih KVD za 13 % [95 % interval poverenja (CI) 7-19], pri čemu je korist najveća kod pacijenata sa povišenim vrednostima TG (>2.3 mmol/l ili više od 200 mg/dl).⁵²

Neželjeni efekti i interakcije

Fibrati se generalno dobro podnose sa pratećim blagim neželjenim efektima, i to porekla gastrointestinalnog trakta u orijentaciono 5 % slučajeva, dok se kožne ospe javljaju u 2 % slučajeva.¹²⁸ U principu, miopatije, povišene vrednosti jetrinih enzima i holeritijaza predstavljaju najozbiljnije neželjene efekte koji mogu nastati kao posledica terapije fibratima.¹²⁸

U FIELD studiji je primećeno malo, ali značajno povećanje incidence nastanka pankreatitisa (0.8 % vs 0.5 %) i embolije pluća (1.1 % vs. 0.7 %), kao i neznatan trend povećanja slučajeva duboke venske tromboze (1.4 % vs. 1.0 %) u grupi ispitanika koji su primali fenofibrat, a u poređenju sa placebo grupom; ovo korelira sa podacima drugih studija koje su se bavile ispitivanjem fibrata.¹²⁷

Primećena su češća povišenja vrednosti CK (> 5 puta od GRV), kao i vrednosti ALT (> 3 puta od GRV) kod pacijenata koji su uzimali fenofibrat u poređenju sa onima na placebo, ali je incidenca ovih neželjenih pojava ipak ostala manja od 1 % u obe ispitivane grupe.

U FIELD studiji je registrovan jedan slučaj rhabdomiolize u placebo grupi i tri slučaja u grupi koja je uzimala fenofibrat.¹²⁷ Primećeno je postojanje 5.5 puta većeg rizika od nastanka miopatije kao posledice monoterapije fibratom u poređenju sa terapijom statinima.¹²⁸

Rizik od razvoja miopatije je veći kod pacijenata koji boluju od HBI i različit je u zavisnosti od vrste fibrata i statina koji se koriste u kombinovanoj terapiji. Ovo se objašnjava farmakološkom interakcijom između različitih fibrata i glukuronidacije statina.

Gemfibrozil inhibiše metabolizam statina tako što zauzima mesto za metabolisanje ovih lekova na nivou glukuronidacije, što sledstveno dovodi do povišenja koncentracije statina u plazmi. S obzirom na to da fenofibrat nema istu farmakokinetiku kao gemfibrozil, rizik od nastanka miopatije je značajno manji u ovakvoj kombinovanoj terapiji.¹²⁸

U studijama kratkog i dugog trajanja pokazalo se da fibrati kao grupa lekova, dovode do povišenja serumskih vrednosti kreatinina i homocisteina, što se smatra efektom specifičnim upravo za fibrate. I dalje je diskutabilan odgovor na pitanje da li povišenje serumskih vrednosti kreatinina zaista reflektuje oslabljenu bubrežnu funkciju ili ne, ali se obavezno smatra godišnje praćenje vrednosti kreatinina posebno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Smatra se da povišenje vrednosti homocisteina nastalo kao posledica terapije fibratima ne utiče značajno na povišenje rizika od nastanka KVB. Ipak, povišenje vrednosti homocisteina indukovano fibratima može onemogućiti povišenje vrednosti HDL-C i apo A1, što ima za posledicu smanjenu sveukupnu korist od terapije fibratima.¹²⁹ Visoke vrednosti homocisteina takođe favorizuju nastanak tromboze čime se objašnjava povećan rizik od nastanka tromboze dubokih vena i embolije pluća, što je i pokazano u FIELD studiji.

8.3 Nikotinska kiselina

Mehanizam delovanja

Pokazalo se da nikotinska kiselina ostvaruje svoje dejstvo smanjenjem ulaska masnih kiselina u jetru, kao i smanjenjem sinteze i sekrecije lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL-C) iz jetre; najverovatnije je ovaj efekat posredovan bar jednim delom dejstvom hormon-senzitivne lipaze koja

se nalazi u adipoznom tkivu. Svoja dejstva nikotinska kiselina ostvaruje predominantno u jetri i adipoznom tkivu. Nikotinska kiselina u jetri inhibiše aktivnost diacilglicerol aciltransferaze-2 (DGAT-2), što dovodi do smanjenja sekrecije VLDL-C iz jetre, kao i do smanjenja vrednosti lipoproteina srednje gustine (IDL-C) i LDL-C.¹³⁰

Nikotinska kiselina takođe dovodi do povišenja vrednosti HDL-C i apo A1, primarno stimulišući sintezu apo A1 u jetri.¹³⁰ Dobro su poznati efekti nikotinske kiseline na lipolizu i metabolizam masnih kiselina u adipocitima.

Efikasnost u kliničkim studijama

Nikotinska kiselina ostvaruje mnogobrojne korisne efekte na serumske vrednosti lipida i lipoproteina.¹³⁰ Nikotinska kiselina takođe efikasno dovodi do smanjenja ne samo vrednosti TG već i LDL-C, ostvarujući tako efekat na sve proteine koji sadrže apo B komponentu. Nikotinska kiselina dovodi do povećanja vrednosti lipoproteina koji sadrže apo A1 komponentu što se manifestuje kroz povišenje vrednosti HDL-C i apo A1. Nikotinska kiselina se aktuelno koristi u sporooslobađajućoj (SO) formi. Sa dnevnom dozom od 2 gr dovodi do smanjenja vrednosti TG za oko 20–40 %, LDL-C za 15–18 %, kao i do povišenja vrednosti HDL-C za oko 15–35 %.¹³⁰

Trenutno raspoloživi podaci randomizovanih kliničkih studija o nikotinskoj kiselini su još uvek oskudni.^{120,131} Povoljan ishod terapije ovim lekom dokazan angiografskim merenjima potvrđen je u studiji Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) i u studiji HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS).¹³² Kod pacijenata na terapiji statinima koji imaju niske vrednosti HDL-C, visoke doze nikotinske kiseline sa modifikovanim oslobađanjem u poređenju sa placeboom su u značajnoj meri dovele do smanjenja debljine arterijskog zida (karotidne arterije) mereno magnetnom rezonancom nakon godinu dana trajanja terapije.¹³³ Dve velike studije koje i dalje traju (AIM-HIGH i HPS2-THRIVE) i u kojima se koristi (u prvoj studiji) SO forma nikotinske kiseline u poređenju sa placeboom i simvastatinom i (druga studija) SO forma nikotinske kiseline/laropirant u poređenju sa placeboom kod pacijenata koji su i na terapiji simvastatinom (i ezetimibom ukoliko je indikovano), pružiće dodatne podatke o efektima nikotinske kiseline na rizik od nastanka KVB kada je reč o kombinaciji ovog leka sa statinskom terapijom.

U studiji Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (ARBITER-6 HALTS) koja je uključivala 315 pacijenata pokazalo se da je SO forma nikotinske kiseline efektivnija od ezetimiba u smislu smanjenja karotidne intima-media debljine na terenu postojeće terapije statinima kod pacijenata čije su vrednosti LDL-C < 2.5 mmol/L (manje od 100 mg/dl).¹³⁴

Neželjeni efekti i interakcije

U kliničkoj praksi, najčešće dolazi do pojave reakcija na koži u vidu crvenila, tako da ovaj neželjeni efekat često onemogućava titraciju doze nikotinske kiseline i njenih derivata do njene maksimalne efikasnosti, čak i sa upotrebom aspirina kao modulatora nastanka crvenila. Drugi neželjeni efekti u vezi sa uzimanjem nikotinske kiseline su hiperurikemija, toksičnost jetre i acantosis nigricans. U poslednje vreme su otkriveni specifični receptori [G protein-udružen receptor (GPR) 109A i GPR 109B] za nikotinsku kiselinu koji se nalaze

u adipocitima. Interesantno je da je prisustvo ovih receptora u makrofagima kože najverovatnije povezano sa ovim najozbiljnijim neželjenim efektom nikotinske kiseline – fenomenom crvenila (flushing) povezanog za svrabom i peckanjem. Medijator ove reakcije je prostaglandin D2 koji se oslobađa iz arahidonske kiseline. Laropirant je selektivni antagonist aktivnosti prostaglandina D2 na receptorskom nivou. Kombinacija nikotinske kiseline i laropiranta je odobrena za kliničku upotrebu od strane Evropske medicinske agencije (EMA). Jedno od poslednjih ispitivanja je pokazalo da je manje od 15 % novih korisnika SO forme nikotinske kiseline i dalje koristilo ovaj lek nakon godinu dana. Skoro uvedena u kliničku praksu, kombinacija sa laropirantom bi trebalo da dopinese smanjenju incidence pojave neželjenog efekta vezanog za nikotinsku kiselinu. Povišenje vrednosti hepatičnih enzima kod korisnika SO forme nikotinske kiseline je ređe (<1 %) u poređenju sa prethodnim formulacijama nikotinske kiseline. Problematično je korišćenje nikotinske kiseline u terapiji kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, s obzirom na to da ovaj lek utiče na regulaciju glikemijske kontrole povećavajući vrednosti glukoze u krvi. U kliničkoj praksi ovo se može prevazići titracijom doze hipoglikemika kako bi se prevazišao ovaj neželjeni efekat.

8.4 n-3 masne kiseline

Mehanizam delovanja

n-3 masne kiseline [eikosapentaenoična kiselina (EPA) i dokosaheksenoična kiselina (DHA)] komponente su ribljeg ulja, i u okviru tzv. mediteranske dijeta se koriste radi smanjenja vrednosti TG. n-3 masne kiseline u farmakološkim (terapijskim) dozama (>2 gr dnevno) utiču na serumske vrednosti lipida i lipoproteina, posebno na koncentraciju VLDL-C. Mehanizam delovanja nije u potpunosti jasan, iako je moguće da bar jednim delom ima veze sa interakcijom sa PPAR-ovima, kao i sa smanjenom sekrecijom apo B komponenti.

Efikasnost u kliničkim studijama

Riblje ulje dovodi do redukcije vrednosti TG za oko 30 %, ali su efekti na druge lipoproteinske frakcije zanemarljivi. Da bi se opravdalo terapijsko propisivanje n-3 masnih kiselina, potrebno je još podataka u vezi sa kliničkim ishodom lečenja ovim preparatima.¹³⁵ Preporučene doze EPA i DHA za smanjenje vrednosti TG variraju negde između 2 i 4 gr dnevno. Američka agencija za hranu i lekove (The Food and Drug Administration - FDA) odobrila je upotrebu n-3 masnih kiselina (preparati koji se izdaju na recept) kao adjuvantnu terapiju higijensko-dijetetskom režimu ako vrednosti TG prelaze 5.6 mmol/l (496 mg/dl). Prosečno smanjenje vrednosti TG iznosi oko 30 %. Izgleda da je efekat dozno zavisn, tako da se postiže smanjenje vrednosti TG od oko 45 % kod pacijenata sa bazalnim vrednostima TG većim od 5.6 mmol/l (496 mg/dl).¹³⁵ Iako je jedna skorašnja japanska studija koja je uključivala bolesnike sa hiperholesterolemijom objavila u svojim rezultatima smanjenje broja događaja nastalih kao posledica KVB za 19 %, ¹³⁶ podaci i dalje ostaju inkonzistentni¹³⁷, dok je njihova klinička efikasnost najverovatnije posledica efekata koji ne uključuju same lipide.¹³⁸

Bezbednost primene i interakcije

Smatra se da je primena n-3 masnih kiselina bezbedna i bez klinički značajnih interakcija sa drugim lekovima. Ipak, antitrombotični efekti mogu dovesti do povećanja rizika od

nastanka krvavljenja, posebno kada se ovaj preparat daje u konkomitantnoj terapiji sa aspirinom i/ili klopidogetrelom.

8.5 Kombinacije medikamenata

8.5.1 Statini i fibrati

Kliničkim studijama je pokazano da kombinacija statina i fibrata, posebno fenofibrata, bezafibrata ili ciprofibrata, dovodi do značajne redukcije vrednosti LDL-C i TG, kao i povišenja vrednosti HDL-C u poređenju sa monoterapijom bilo kojim od ovih lekova.¹³⁹ S obzirom na to da je monoterapija statinom i fibratom povezana sa povišenim rizikom od nastanka miopatije, očekuje se da bi se ovaj rizik mogao uvišestručiti kada se ovi lekovi uzimaju u kombinaciji, posebno ako je doza statina visoka. Inače, rizik je i do 15 puta viši ukoliko se radi o kombinaciji gemfibrozila umesto fenofibrata sa nekim od pet često korišćenih statina.¹⁴⁰

Na osnovu ovoga se može zaključiti da se najverovatnije ne radi o celoj klasi fibrata kao takvoj, već da problem u smislu interakcija postoji samo sa gemfibrozijom. Na bazi podataka iz mnogobrojnih kliničkih istraživanja, fibrati, posebno fenofibrat, s obzirom na manji rizik od nastanka miopatije povezan sa ovim lekom, može se propisivati u konkomitantnoj terapiji sa statinima kako bi se omogućilo lakše postizanje ciljnih vrednosti lipida kod pacijenata sa mešovitom lipidemijom aterogenog porekla, posebno kod pacijenata sa MetS i/ili dijabetesom. Bolesnike bi svakako trebalo upoznati o mogućnosti pojave neželjenih efekata (mijalgija), ali s obzirom na to da su takvi neželjeni efekti veoma retki, oni ne bi trebalo da predstavljaju razlog za nepropisivanje ovakve kombinovane terapije bolesnicima koji bi od toga mogli imati korist. Opreznost bi trebalo da postoji prilikom propisivanja ove terapije bolesnicima koji uzimaju i druge lekove koji se takođe metabolišu preko enzimskog sistema citohroma P450. Fibrate bi trebalo uzimati u jutarnjim satima, a statine u večernjim, kako bi se na ovaj način izbeglo istovremeno dostizanje maksimalnih koncentracija oba leka u plazmi. Trebalo bi izbegavati dodavanje gemfibrozila već postojećoj statinskoj terapiji.

U studiji pod nazivom Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD),¹⁴¹ nakon što su svi bolesnici analizirani, došlo se do zaključka da kod osoba sa dijabetes melitusom tip 2, kombinovana terapija fenofibrata sa simvastatinom nije dovela do smanjenja stope nastanka KVB u poređenju sa monoterapijom simvastatinom. Ipak, 17 % od ukupnog broja ispitanika koji su imali vrednosti TG na gornjoj granici (≥ 2.3 mmol/l ili ≥ 204 mg/dl), a granično niske vrednosti HDL-C (≤ 0.88 mmol/l ili ≤ 34 mg/dl), ostvarilo je korist od kombinovane terapije. Ovi rezultati su slični onima iz post-hoc analiza učinjenih u HHS¹²⁴, BIP¹²⁶ i FIELD studijama¹²⁷. Podaci, odnosno rezultati ACCORD studije, kao i nekih prethodnih, ukazuju na to da dodavanje fenofibrata statinu može biti od koristi bolesnicima sa dijabetesom tipa 2 koji imaju lipidni status po tipu visoki TG/nizak HDL-C.

8.5.2 Statini i nikotinska kiselina

Kombinacija SO forme nikotinske kiseline sa srednjim vrednostima doza statina omogućava značajno bolji efekat u smislu povećanja vrednosti HDL-C, kao i smanjenja vrednosti TG u poređenju sa visokom dozom statina u monoterapiji ili kombinacijom statina i ezetimiba.¹⁴² Kod pacijenata koji su na konkomitantnoj terapiji statinima, što su uglavnom simvastatin i atorvastatin sa nikotinskom kiselinom, pokazalo

se da je slična incidenca pojave neželjenih efekata bilo kog uzroka, kao i da je incidenca pojave crvenila kože slična kod svih pacijenata, nezavisno od toga da li su na statinskoj terapiji ili ne. Trostruka kombinovana terapija sa nikotinskom kiselinom, simvastatinom i ezetimibom, pokazala se efikasnijom u smislu smanjenja vrednosti LDL-C, kao i povećanja vrednosti HDL-C u poređenju sa bilo kojim od ovih lekova u monoterapiji ili sa kombinacijom statin/ezetimib.¹⁴³ U nekoliko studija je pokazano da kombinacija nikotinske kiseline i holestipola dovodi do regresije aterosklerotskih promena u mnogo većem broju slučajeva nego holestipol u monoterapiji.¹⁴⁴ U HATS studiji je na osnovu učinjenih angiografskih nalaza pokazano da kombinovana terapija nikotinskom kiselinom i statinom u poređenju sa grupom koja je primala placebo ne dovodi samo u izvesnoj meri do regresije koronarnih plakova, već i do smanjenja rizika za 90 % od nastanka KVD iako se radilo o malom uzorku ispitanika.¹⁴⁵

8.5.3 Statini i n-3 masne kiseline

Terapija koja podrazumeva kombinaciju n-3 masnih kiselina u dnevnoj dozi od 4 gr i simvastatina dovela je do značajnije redukcije vrednosti TG, kao i malog ali značajnog povišenja vrednosti HDL-C u poređenju sa monoterapijom statinom.¹⁴⁶ Dodavanje n-3 masnih kiselina pravastatinu i fenofibratu, kao vid trostruke kombinovane terapije, dovodi do dodatnog smanjenja vrednosti TG i homocisteina i kod pacijenata sa dijabetičnom dislipidemijom. Nisu opisane značajne interakcije n-3 masnih kiselina sa nekim od drugih medikamenata. U jednoj studiji EPA kombinovana sa niskim dozama pravastatina ili simvastatina u poređenju sa monoterapijom statinima dovela je do smanjenja stope pojave velikih koronarnih događaja (KD), ali bez uticaja na stopu naprasne srčane smrti.¹³⁶ Kako su ovi efekti postignuti bez značajnih promena vrednosti ukupnog holesterola (UH), LDL-C ili HDL-C i praćene samo malim sniženjem vrednosti TG, moguće je da EPA smanjuje rizik od nastanka KB mehanizmima nevezanim za smanjenje vrednosti LDL-C. Ova kombinovana terapija je u jednoj od subanaliza koja je uključivala visokorizične bolesnike sa MetS-om, što podrazumeva i postojanje lipidnog statusa po tipu visoki TG/nizak HDL-C, pokazala smanjenje incidence KD.¹⁴⁷

Preporuke za terapijski tretman HTG su pokazane u Tabeli 16.

Tabela 16. Terapijske preporuke za regulaciju HTG

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
U principu bi kod pacijenata sa visokim rizikom (pogledati gornju tabelu) trebalo smanjivati HTG sledećim medikamentima:			
Preporučljivo: fibrati	I	B	127
Trebalo bi uzeti u obzir: nikotinska kiselina	IIa	B	131
nikotinska kiselina+laropiprant	IIa	C	-
n-3 masne kiseline	IIa	B	135,136
statin+nikotinska kiselina ^d	IIa	A	142,145
statin+fibrat ^d	IIa	C	-
Trebalo bi razmotriti kombinacije sa n-3 masnim kiselinama ^c	IIb	B	146

^a Klasa preporuke, ^b Nivo dokaza, ^c Reference, ^d Dokaz potencijala dodatnog sniženja lipida u poređenju sa monoterapijom, ^e Dokazi o prevenciji KVB korišćenjem kombinovane terapije su u principu oskudni, KVB = kardiovaskularna bolest; HTG = hipertrigliceridemija.

9. LEKOVI KOJI UTIČU NA VREDNOSTI LIPOPROTEINA VISOKE GUSTINE

Lipoprotein visoke gustine i rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti

Niske vrednosti HDL-C predstavljaju snažan, nezavisan i negativno korelišući prediktor ranijeg nastanka ateroskleroze i KVB.¹¹ Smatra se takođe da je značajno smanjenje KV rizika povezano sa vrednostima HDL-C kada su one u rasponu od orjentaciono 0.65 do 1.17 mmol/l (25–45 mg/dl).¹⁴⁸ Povišenje vrednosti HDL-C za više od 7.5 %, zajedno sa smanjenjem LDL-C do ciljnih vrednosti manjih od 2.0 mmol/l (<80 mg/dl), predstavlja minimalne uslove potrebne da bi došlo do regresije plaka, što je i pokazano u metaanalizi koja je uključivala četiri interventne studije u kojima je korišćen intravaskularni ultrazvuk radi procene promena u smislu volumena koronarnog ateroma.¹⁴⁹

Niske plazma koncentracije HDL-C su česta karakteristika dijabetesa tipa 2, kao i mešovitim ili kombinovanih dislipidemija, stanja renalne i hepatične insuficijencije, kao i autoimunih bolesti. Pored niskih vrednosti HDL-C, u pomenutim bolestima i stanjima se sreću umerene do visoke vrednosti TG. Metabolizam lipoproteina bogatih TG (posebno VLDL) tesno je povezan sa metabolizmom HDL. Lekovima indukovano povišenje vrednosti HDL-C može dovesti i do korisne redukcije vrednosti VLDL, kao i LDL; mera u kojoj dolazi do smanjenja vrednosti VLDL-holesterol (VLDL-C) i LDL-C u ovim okolnostima se razlikuje u zavisnosti od mehanizma dejstva samog medikamenta, primenjene doze, kao i bazalnog lipidnog statusa. Takođe je poznato da procenat povišenja vrednosti HDL-C nastalog kao posledica terapije, bude veći kod osoba sa najnižim bazičnim vrednostima ove holesterolske frakcije.¹⁵⁰

Mali je broj načina za postizanje povišenja vrednosti HDL-C. Iako se vrednosti HDL-C mogu povisiti za oko 10 % promenom životnih navika i higijensko-dijetetskog režima u smislu smanjenja telesne težine, vežbanja, prekida pušenja i umerene konzumacije alkohola, kod velikog broja pacijenata ipak je potrebno uvesti medikamentnu terapiju radi postizanja ciljnih vrednosti. Ipak, još uvek ne postoje jasni dokazi o tome da povišenje vrednosti HDL-C zaista utiče na prevenciju KVB. Ova hipoteza se testira u sledećim studijama: Dalcetrapib Outcomes (dal-OUTCOMES), HPS2-THRIVE (nikotinska kiselina plus statin), AIM-HIGH (na terenu terapije statinom, uvođenje nikotinske kiseline) i Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipidmodification (REVEAL).

9.1 Statini

Statini ne dovode do značajnih povišenja vrednosti HDL-C. U jednoj od poslednjih metaanaliza¹⁴⁶ koja je obuhvatila nekoliko interventnih studija u koje su uključeni bolesnici sa dislipidemijom, povišenja vrednosti HDL-C su varirala sa dozom odgovarajućeg statina; povišenja vrednosti HDL-C u proseku nisu bile veće od 5 do 10 %. Kod značajne redukcije koncentracije aterogenih lipoproteina koji sadrže apo B komponentu nastale kao posledica terapijom statinima, teško je proceniti u kojoj je meri manji efekat ove terapije na vrednosti HDL-C mogao doprineti zapaženom ukupnom smanjenju KV rizika koji se konzistentno verifikuje u interventnim studijama sa statinima. Uprkos ovakvom efektu, u studiji Treatment to

New Targets (TNT) povišen KV rizik koji je specifično povezan sa niskim vrednostima HDL-C bio je samo parcijalno korigovan terapijom statinima.¹⁵¹

9.2 Fibrati

Kao klasa lekova, fibrati se razlikuju u smislu svog potencijala da modulišu aterogeni lipidni profil tako što istovremeno dovode do smanjenja vrednosti TG (do 50 %) kao i povišenja vrednosti HDL-C (do 10 do 15 %, pokazano u studijama kratkog trajanja). Ipak, efekat povišenja vrednosti HDL-C je značajno manji (manje od 5 %) u interventnim studijama dugog trajanja kod osoba sa diabetes melitusom tip 2^{127,141}. Ovakve razlike najverovatnije reflektuju razlike u smislu afiniteta vezivanja za PPAR-ove, naročito PPAR- α .¹⁵²

9.3 Nikotinska kiselina

Nikotinska kiselina najverovatnije dovodi do povišenja vrednosti HDL-C u manjoj meri smanjujući katabolizam HDL-a, a najvećim delom povećavajući sintezu apo A1 u jetri. Ostvarivanje ovog drugog navedenog efekta (sinteza apo A1) smatra se najvažnijim za funkciju samog HDL-a.¹¹²

Efikasnost u kliničkim studijama i neželjena dejstva su opisana u Odeljku 8.3.

9.4 Inhibitori transportnog proteina holesterol-estara

Još uvek se najefikasnijim farmakološkim pristupom povišenja vrednosti HDL-C smatra direktna inhibicija transportnog proteina estara holesterola (cholesteryl ester transfer protein – CETP) putem malo-molekulskih inhibitora, koji mogu dovesti do povišenja vrednosti HDL-C i za više od 100 % na dozno zavisani način. Pored tri CETP inhibitora koji su proizvedeni među prvima (torcetrapib, dalcetrapib, and anacetrapib), torcetrapib je povučen sa tržišta nakon registrovane stope mortaliteta u grupi ispitanika koja je uzimala torcetrapib, a u okviru studije Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial.¹⁵³

Retrospektivno sagledavano, najverovatnije su štetni efekti ovog leka nastali kao posledica neočekivane toksičnosti vezane za aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS). Razvoj dalcetrapiba i anacetrapiba je u toku, a skoro je započeta i Dal-OUTCOMES studija. Ovo je studija koja se bavi procenom bezbednosti i kliničkih ishoda primene dalcetrapiba kod bolesnika koji imaju akutni koronarni sindrom (AKS).

Faza III REVEAL studije sa anacetrapibom je počela 2011. godine.

9.5 Perspektive u budućnosti

Izuzetno su aktuelna velika istraživanja koja su u potrazi za efikasnim preparatima koji bi podizali vrednosti HDL-C i apo A1, a koji bi istovremeno ostvarivali i koristan efekat u smislu zaustavljanja progresije ateroskleroze i smanjenja broja KVD. Među njima, najveća pažnja je koncentrisana na apo A1 peptidne mimetike koji svoju aktivnost ne ispoljavaju samo u smislu uticaja na vrednosti čelijskog holesterola, već verovatno ispoljavaju i antiinflamatorne efekte.

U tabeli 17 su navedene preporuke vezane za terapiju u slučaju niskih vrednosti HDL-C.

Tabela 17. Preporuke vezane za terapijski tretman niskih vrednosti HDL-C

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Nikotinska kiselina je trenutno najefikasniji preparat za podizanje vrednosti HDL-C, tako da bi je trebalo smatrati terapijskom opcijom.	Ila	A	112
Statini i fibrati utiču na podizanje vrednosti HDL-C u sličnoj meri, tako da bi i ove lekove trebalo smatrati terapijskom opcijom.	Ilb	B	141, 151
Efikasnost fibrata na podizanje vrednosti HDL-C je najverovatnije smanjena kod ljudi sa dijabetesom tip 2.	Ilb	B	127, 141

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, HDL-C = lipoprotein visoke gustine-holesterol.

U tabeli 18 je sumirana efikasnost kombinacija lekova za terapiju mešovutih dislipidemija

Tabela 18. Pregled efikasnosti kombinacija lekova u terapiji mešovutih dislipidemija

• U kombinovanoj dislipidemiji povećanje vrednosti HDL-C, zatim smanjenje vrednosti TG, kao i vrednosti LDL-C koje se može postići statinom, trebalo bi shvatiti kao terapijsku opciju. Može se uzeti u obzir i kombinacija statina sa nikotinskom kiselinom, ali neželjeni efekat pojave crvenila bi mogao uticati na komplijansu.
• U obzir se može uzeti i kombinacija statina i fibrata uz obavezno praćenje pacijenta zbog eventualne pojave miopatije, dok bi kombinaciju sa gemfibrozilom trebalo izbeći.
• Ukoliko se vrednosti TG ne mogu smanjiti pomoću statina ili fibrata, propisivanje n-3 masnih kiselina bi trebalo uzeti u obzir radi daljeg sniženja vrednosti TG, a ove kombinacije su bezbedne i dobro se tolerišu.

HDL-C = lipoprotein visoke gustine-holesterol; LDL-C = lipoprotein niske gustine-holesterol; TG = triglicerid.

10. TERAPIJA DISLIPIDEMIJA U RAZLIČITIM KLINIČKIM STANJIMA

10.1 Porodične dislipidemije

Plazma vrednosti lipida su u velikoj meri uslovljene genetskim faktorima. Teži slučajevi poremećaja vrednosti lipida se manifestuju kao familijarna hiperlipidemija. Identifikovan je veliki broj monogenских poremećaja lipida, a među njima je najčešća FH koja je značajno povezana sa nastankom KVB. Najčešće se ne radi o načinu nasleđivanja gde poremećaj samo jednog gena (monogenски) dovodi do abnormalnosti, već se češće radi o nasleđivanju više od jedne genske abnormalnosti za lipoproteine, gde svaka ponaosob ima određenu ulogu u nastanku dislipidemije, ali kombinacija više genskih abnormalnosti ostvaruje veći efekat na vrednosti holesterolskih frakcija: ukupnog holesterola (total cholesterol- TC), TG ili HDL-C. Ovakav način nasleđivanja se zove poligenски. Često se među članovima porodice nailazi na visoke vrednosti LDL-C i TG, ili niske vrednosti HDL-C.

10.1.1 Familijarna kombinovana hiperlipidemija

Familijarna kombinovana hiperlipidemija (Familial combined hyperlipidaemia – FCH) genetski je uslovljena dislipidemija sa visokom prevalencom pojavljivanja (1:100) i važan je uzročnik ranog nastanka KVB. FCH se karakteriše povišenim vrednostima LDL-C, TG ili obe ove lipidne frakcije. Fenotip varira čak i unutar članova iste porodice. FCH ima značajno fenotipsko preklapanje sa onim koji se sreće u dijabetes melitusu tip 2 i MetS-u. FCH je kompleksna bolest, a fenotip je određen interakcijom mnogobrojnih gena, kao i faktora same sredine. Fenotip unutar iste porodice čak pokazuje inter- i intraindividualnu varijabilnost baziranu na osnovu vrednosti pojedinih lipidnih frakcija (TG, LDL-C, HDL-C i apo B). S obzirom na navedeno, dijagnoza često biva neprepoznata u kliničkoj praksi; kombinacija zbira vrednosti apo B >120 mg/dl + TG > 1.5 mmol/l (133 mg/dl) i tzv. porodičnog opterećenja vezanog za rani nastanak KVB mogla bi se koristiti za identifikaciju pacijenata koji najverovatnije imaju FCH.¹⁵⁴

Trenutno su u toku istraživanja sa ciljem identifikacije genetskih markera. Trebalo bi da ovakav pristup dovede do ubrzane dijagnostike čestih genetskih dislipidemija.

Koncept FCH je klinički značajan sa aspekta procene KV rizika. Naime, time se potencira značaj porodičnog opterećenja u vezi sa procenom i pravljenjem terapijskog plana za dislipidemiju, a takođe se smatra i da povišene vrednosti LDL-C na terenu već prisutne HTG nose veći KV rizik. Pokazalo se da terapija statinima dovodi do smanjenja KV rizika u relativno istoj meri i kod osoba koji imaju HTG, kao i kod onih koji je nemaju. S obzirom da je apsolutni rizik češće veći kod osoba sa HTG, oni najverovatnije imaju i najveću korist od hipoholesterolemijske terapije.

10.1.2 Porodična hiperholesterolemija

Heterozigotna familijarna (porodična) hiperholesterolemija (HeFH) pogađa orijentaciono jednu u 500 osoba evropskog porekla. To je predominantno nasledno stanje koje se gotovo uvek generacijski prenosi. Ove osobe tipično imaju vrednosti LDL-C duplo veće u poređenju sa braćom ili sestrama koji nemaju ovaj lipidni poremećaj. Ovako visoke vrednosti LDL-C kod ovih osoba su posledica smanjenog kapaciteta da katabolišu cirkulišući LDL-C. Ovo je, pak, najčešće posledica mutacije na nivou LDL-R. Ponekad HeFH sindrom može nastati kao posledica mutacije drugih gena, nevezano za one koji kodiraju LDL-R. Jedan od njih je tzv. proprotein konvertaza subtilisin/Kexin 9 (PCSK9), kao i drugi apo B.

Gledano sa kliničkog aspekta, HeFH se kod odraslih osoba posebno može prepoznati po visokim vrednostima LDL-C u rasponu 5–10 mmol/l (oko 200–400 mg/dl). Vrednosti TG su u principu normalne, ali ponekad mogu biti povišene u odraslih, posebno ako su gojazni. Tipičan bolesnik sa HeFH ne imponuje uvek svojim izgledom kliničkom konceptu osobe sa rizikom za koronarno oboljenje. Metode za procenu rizika od nastanka KVB bazirane samo na multivarijantnoj analizi, nisu dovoljne za procenu rizika kod osoba sa FH. Inače, prognoza osoba sa HeFH i rizikom povezanim sa ovom bolešću može značajno biti poboljšana ranim početkom terapije. Bez terapije većina muškaraca i žena razvije simptomatsku formu koronarne bolesti do 60. godine života, a smrtni ishod se beleži kod polovine muškaraca i kod 15 % žena. Nasuprot ovome, kod pacijenata koji počnu sa hipolipidemijskim progra-

mom pre razvoja kliničkih znakova KB može se očekivati normalan životni vek ukoliko je bolest adekvatno kontrolisana.¹⁵⁵ Ekstenzivniji pregledni članak o literaturi i terapiji vezanoj za FH nalazi se u izveštaju Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku praksu (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)).¹⁵⁶

Terapijska strategija u lečenju heterozigotne porodične hiperholesterolemije. Kada se radi o koronarnom događaju nastalom kod mlade osobe, često se pažnja koncentriše na mogućnost postojanja HeFH u porodici. Kako su žene u manjem riziku od nastanka KB, čak i sa dijagnozom HeFH, muškarac može naslediti HeFH od svoje majke i doživeti KD pre nego ona razvije bilo koji od simptoma KB. Porodična anamneza o ranom nastanku KVB je takođe vrlo česta u zemljama sa visokom prevalencom KVB, kada ona može biti i etiologije različite od HeFH. Upravo iz ovog razloga, oslanjanje na porodičnu anamnezu može dovesti do grešaka u vezi sa dijagnostikovanjem HeFH. Ipak, povišene vrednosti TG na terenu postojeće KB kod muškarca pre navršene 50. godine života ili žene pre 60. godine, uvek bi trebalo da budu razlog za brzi porodični skrining u vezi sa postojanjem drugih osoba sa povišenim vrednostima TG.

Tendon xanthomata. Kornealni luk ili ksantelazma kod mlade osobe bi uvek trebalo da pobudi sumnju na moguću poremećaj lipidnog statusa i da bude razlog za brz uvid u vrednosti TG, iako nijedna od ovih pojava nije specifična samo za HeFH.

Tabela 19. Dijagnostički kriterijumi za kliničku dijagnozu HeFH prema MedPed i SZO¹⁵⁸

	Kriterijumi	Skor
Porodična anamneza	Rođak prvog kolena koji ima rano dijagnostikovanu KB ^a i/ili rođak prvog kolena sa vrednošću LDL-C >95. percentila	1
	Rođak prvog kolena sa Tx i / ili deca mlađa od 18 godina sa vrednostima LDL-C >95. percentila	2
Klinička anamneza	Pacijent ima rano nastalu KB ^a	2
	Pacijent ima rano nastalu cerebralnu/perifernu vaskularnu bolest	1
Klinički pregled	Tx	6
	Arcus cornealis pre navršene 45 godine	4
LDL-C	>8.5 mmol/l (više od 330 mg/dl)	8
	6.5-8.4 mmol/l (~250-329 mg/dl)	5
	5.0-6.4 mmol/l (~190-249 mg/dl)	3
	4.0-4.9 mmol/l (~155-189 mg/dl)	1
Definitivna FH		Skor >8
Verovatna FH		Skor 6-8
Moguća FH		Skor 3-5
Bez dijagnoze		Skor <3

^aPrerano nastala KB: muškarac pre 55. godine života, žena pre 60. godine života, KB = koronarna arterijska bolest; FH = familijarna (porodična) hiperholesterolemija; HeFH = heterozigotna familijarna hiperholesterolemija; LDL-C = lipoprotein niske gustine – holesterol; Tx = tendon xanthomata; SZO = svetska zdravstvena organizacija

Prisustvo tendon xanthomata je ipak od dijagnostičkog značaja za HeFH. Drugi mogući uzroci su: homozigot-

na FH (HoFH), cerebrotendinozna ksantomatoza i sitosterolemija, iako su sve ove pojave izuzetno retke. Najčešća lokalizacija tendon ksantomata su tetive ekstenzora dorsalne strane ručja i Ahilova tetiva. Kriterijumi MedPed-a i SZO su često korišćeni za identifikaciju fenotipa HeFH (Tabela 19).¹⁵⁷ Drugi često korišćeni kriterijumi su Holandski kriterijumi¹⁵⁸, kao i kriterijumi Simon Broome registra.¹⁵⁹ Korišćenje procene vrednosti LDL-C zavisno od starosne dobi prema Holandskim kriterijumima pomaže u postavljanju dijagnoze kod dece.

Skrining u dečjoj dobi. Visoke vrednosti TC su prisutne od rođenja kod osoba sa HeFH. S obzirom na to da ima još samo nekoliko mogućih uzroka visokih vrednosti holesterola u mladosti, nalaz povišenih vrednosti LDL-C je praktično dijagnostički za HeFH. Najbolje je izbeći merenje vrednosti TC u prvih 6 nedelja po rođenju zato što visoke vrednosti HDL-C mogu učiniti nejasnim visoke vrednosti LDL-C kod osoba sa HeFH. Nakon ovog perioda vrednosti TC su praktično od dijagnostičkog značaja za ovu starosnu dob, što pak nije slučaj kod odraslih osoba. Nivo vrednosti TC u dečjem uzrastu raste do perioda prepubertetskog rasta, nakon čega dolazi do pada (prethodno ubrzanog rasta ovih vrednosti), a potom u adultnom periodu ponovo dolazi do rasta ovih vrednosti.

Trebalo bi imati na umu da deca koja potiču iz porodica u kojima bar jedan član ima HeFH najverovatnije su već na nekoj vrsti higijensko-dijetetskog režima, tako da bi granični slučajevi iz takvih porodica trebalo da budu posmatrani sa pažnjom. U ovakvim situacijama najkorisnije je da se uradi DNK dijagnoza.

Kaskadni porodični skrining koristeći fenotip. Skrining za KVB na nacionalnom nivou uobičajeno ne počinje pre 40-50 godina starosti. U kaskadnom porodičnom skriningu od bolesnika se uzima detaljna porodična anamneza, gde se osobe sa sigurnom dijagnozom HeFH upućuju na klinike koje se bave lečenjem poremećaja lipida. Porodičnu anamnezu, gde se među podacima uzimaju i kontakt telefoni rođaka, u principu uzima specijalno edukovana medicinska sestra koja onda pravi prikaz lipoproteinskog profila među rođacima. Među ispitivanim rođacima verifikuje se oko 50 % slučajeva dislipoproteinemija, što odgovara upravo onome što se sreće u praksi. Cela procedura se može ponoviti za svaki od novootkrivenih slučajeva (kaskadno). Sistem zahteva da se ustanovi mreža klinika za dislipoproteinemije na nacionalnom nivou, kao i da doktori opšte medicine, kardiolozi, zatim lekari drugih specijalnosti i medicinske sestre budu svesni neophodnosti postojanja ovakve skrining procedure, kao i obaveze upućivanja suspektih slučajeva na ovakve klinike.

Genotipizacija. Identifikaciju mutacije koja izaziva HeFH kod pojedinih osoba je mnogo lakše učiniti kada se na pomenute mutacije nailazi lako i kada ih ima malo. Naravno, kada se identifikuje mutacija u određenoj porodici, proces skrininga drugih članova porodice je lakši, i značajno manje skup. Identifikacija mutacije u drugim osoba bi zahtevala analizu LDLR, PCSK9 i apo B. Posebne klinike i laboratorije za dislipidemije mogu da učine ovakvu dijagnostiku.

Terapija. Ne može se dovoljno istaći i apostrofirati činjenica da adekvatna kontrola HeFH ne podrazumeva samo savete o zdravom načinu života i propisivanje lekova za smanjenje vrednosti lipida, već podrazumeva i uveravanje pacijenata da pristupe brzom dijagnostici radi evaluacije postojanja značajne aterotrombotične bolesti. U

idealnom slučaju bi kontrola HeFH podrazumevala angažovanje klinike koja se bavi dislipoproteinemijama. U vezi sa HeFH važni su i saveti o načinu života, posebno o higijensko-dijetetskom režimu i izbegavanju pušenja.

Medikamentni tretman bi trebalo da je rigorozan, a posebne mere opreza bi trebalo implementirati kada se radi o ženama koje mogu da ostanu gravidne.¹⁵⁵ Nema razloga da se usvoje drugačije ciljne vrednosti LDL-C za terapiju statinima u odnosu na druge bolesnike sa visokim rizikom. Trebalo bi ipak imati na umu da se i sa terapijom maksimalnim dozama medikamentata ne može očekivati postizanje ciljnih vrednosti LDL-C <1.8 mmol/l (manje od 70 mg/dl) kod pacijenata sa izuzetno visokim vrednostima LDL-C pre početka terapije; cilj bi trebalo da bude postizanje maksimalne redukcije vrednosti LDL-C bez pojave neželjenih efekata. U principu je potrebno titriranje atorvastatina ili rosuvastatina do njihovih maksimalnih doza. Kod onih osoba kod kojih vrednosti LDL-C i dalje ostaju visoke uprkos ovakvoj terapiji, trebalo bi uzeti u obzir primenu kombinovane terapije (pogledati u prethodnom delu teksta).

U **Tabeli 20** su navedene preporuke za identifikaciju i terapiju pacijenata sa HeFH.

Tabela 20. Preporuke za detekciju i tretman pacijenata sa HeFH

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
FH je suspektna kod pacijenata sa KVB koji su preko 50 godina starosti – muškarci ili manje od 60 godina starosti – žene, kod osoba sa srođnicima kod kojih je došlo do ranog nastanka KVB ili osobe sa poznatom FH u porodici.	I	C
Preporučljivo je da se dijagnoza potvrdi kliničkim kriterijumima ili kada god uslovi dopuštaju i sa DNK analizom.	I	C
Porodični skrining je indikovano kada je dijagnostikovano pacijent sa HeFH. Ukoliko uslovi dopuštaju, trebalo bi sprovesti kaskadni skrining.	I	C
Kod HeFH preporučuje se statin u visokoj dozi, a kada god je potrebno i sa inhibitorima apsorpcije holesterola i/ili smolama koje vezuju žučne kiseline.	I	C
Deci ili roditeljima sa FH se savetuje: • da se dijagnoza potvrdi što je ranije moguće; • da dobiju savete o odgovarajućoj dijeti; • da počnu sa farmakološkom terapijom pred kraj dečjeg doba ili u adolescenciji.	I	C
Deca sa HoFH zahtevaju posebnu pažnju još od prve godine života	I	C
Tretman ima za cilj postizanje ciljnih vrednosti LDL-C za osobe u visokom riziku (<2.5 mmol/l, manje od ~100 mg/dl) ili kada postoji KVB kod osoba u izrazito visokom riziku (<1.8 mmol/l, manje od ~70mg/dl). Ukoliko je nemoguće postići ciljne vrednosti, maksimalnu redukciju vrednosti LDL-C bi trebalo pokušati sa odgovarajućom kombinovanom terapijom u dozama koje se dobro tolerišu.	Ila	C

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, KVB = kardiovaskularna bolest; FH = familijarna (porodična) hiperholesterolemija; HeFH = heterozigotna familijarna hiperholesterolemija; HoFH = homozigotna familijarna (porodična) hiperholesterolemija; LDL-C = lipoprotein niske gustine-holesterol.

Homozigotna familijarna (porodična) hiperholesterolemija. HoFH je redak poremećaj u evropskoj populaciji (javlja se orijentaciono kod jedne osobe na 10⁶ rođene dece), osim ukoliko se ne radi o efektu nekog velikog gena ili pak o krvnoj srodnosti, što se može sresti kod migranata poreklom iz Azije. Kada bi oba roditelja imala HeFH, tada postoji 25 % šanse da će njihovo dete imati HoFH. Ukoliko heterozigotni roditelji nisu u srodstvu, u principu je mala šansa da oboje imaju istu mutaciju, tako da će dete sa kliničkom dijagnozom HoFH u striktno genetskom smislu biti komplikovan heterozigot.

Nevezano za ovo, HoFH se smatra izuzetno ozbiljnom bolešću, koja ukoliko nije medikamentno kontrolisana dovodi do smrti tokom adolescencije ili u ranom adultnom dobu, a koja nastaje kao posledica miokardne ishemije ili aortne stenozе. Najlošija prognoza je ona kada obe mutacije dovode do potpune nemogućnosti ispoljavanja LDL-R, u poređenju sa defektnim ispoljavanjem LDL-R.¹⁶⁰ Moguća je prenatalna dijagnoza. Kada se planira trudnoća, partneri iz porodica sa dijagnostikovanim slučajevima HeFH bi trebalo da provere vrednosti TG radi isključivanja mogućnosti da i oni imaju HeFH.

Deca sa ovom bolešću razvijaju crvenkasto prebojen tendon xanthomatu, kao i narandžasto-žuto prebojene, supkutano locirane xanthomate u vidu depozita ili lezija cirkularnog oblika takođe izdignutih iznad ravni kože na zadnjici, antekubitalnim fosama i rukama, posebno u prostoru između korenova prstiju. Od perioda rane mladosti bi trebalo započeti terapiju statinima i aferezu LDL čestica u centrima koji se bave ovom patologijom. U cilju pokušaja povećanja redukcije LDL od koristi bi mogli biti inhibitori MTP i smanjenje apoB. Koronarno-arterijski bypass graft (CABG), odnosno hirurška revaskularizacija miokarda često bude neophodna pre navršene dvadesete ili u ranim dvadesetim godinama života. Ukoliko se javi potreba za transplantacijom srca, trebalo bi uzeti u obzir i transplantaciju jetre koja bi omogućila funkcionalne hepatične LDL-R.

10.1.3 Familijarna (porodična) disbetalipoproteinemija

Familijarna disbetalipoproteinemija (sinonim – tip III hiperlipoproteinemije; oboljenje vezano za defekt odstranjivanja lipidnih ostataka) retko je i u principu autozomno-recesivno nasledno oboljenje sa različitim penetrantnošću. Retko se javlja kod žena pre menopauze. Većina pacijenata su homozigoti za apo E2. Apo E je važan za hepatičnu eliminaciju ostataka hilomikrona i IDL. Apo E2 se manje efikasno vezuje za hepatične receptore od E3 ili E4. Bez nekog koincidentnog uzroka dislipidemije, apo E2 homozigotno stanje u principu ne dovodi do razvoja sindroma familijarne disbetalipoproteinemije. Ovaj sindrom se često razvija u prisustvu dislipidemija povezanih sa HTG, dijabetes melitusom, gojaznošću ili hipotiroidizmom.

Familijarnu disbetalipoproteinemiju karakteriše specifičan klinički sindrom u kome su vrednosti i TC i TG povišene pre početka terapije. Kod pacijenata dolazi do nastanka tubero-eruptivnog ksantoma (depoziti lipida koji se karakterišu crveno prebojenim papulama i nodulima sa znacima inflamacije), posebno u predelu laktova i kolena, dok se palmarni ksantom uočava na rukama i zglobovima ručja. Rizik od nastanka KB je veoma visok, a čest je i ubrzan razvoj ateroskleroze femoralnih i tibijalnih arterija. Jednostavan skrining test za familijarnu disbeta-

lipoproteinemiju se sastoji u merenju odnosa apo B naspram TC. Ako je ovaj odnos <0.15 (koristeći g/l za apo B i mmol/l za TC), postoji visok stepen verovatnoće za postojanje familijarne disbetalipoproteinemije.

U principu je detekcija homozigota za apo E2 kod bolesnika sa dislipoproteinemijom pouzdana potvrda dijagnoze i može se lako izvesti u specijalizovanim klinikama koje se bave dislipoproteinemijama. Kod pacijenata starije životne dobi sa ksantomima koji liče na one koji se sreću u familijarnoj disbetalipoproteinemiji a kod kojih se ne dokaže da su homozigoti za apo E2, ispitivanje bi trebalo usmeriti ka paraproteinu.

Terapija familijarne disbetalipoproteinemije bi trebalo da se odvija u klinikama specijalizovanim za ovakvu vrstu patologije. Mnogi bolesnici dobro reaguju na terapiju statinima i fibratima, posebno upotrebljenih u kombinaciji.

10.1.4 Deficit familijarne lipoprotein lipaze

Kompleksan defekt u katabolizmu hilomikrona i VLDL rezultuje nastankom hilomikronemije i vrednosti TG >15 mmol/l (oko 1330 mg/dl). Ovo se dešava kod osoba koje su homozigoti ili komplikovani heterozigoti za mutacije enzima lipoprotein lipaze (LPL). Sličan defekt u katabolizmu TG može nastati nasleđem deficijencije apo C2. Takođe se kao mogući uzroci teških oblika hipertrigliceridemije navode mutacije gena za druge apolipoproteine (apo CIII i apo A5) ili interakcije proteina.

Familijarna LPL deficijencija je redak uzročnik teške forme HTG koja može dovesti do ozbiljnih oštećenja pankreasa.

10.1.5 Drugi genetski poremećaji metabolizma lipoproteina (videti Tabelu 21)

Nekada bolesnici mogu imati ekstremno niske vrednosti LDL-C ili HDL-C. Najčešća genetski uslovljena hipolipidemija je hipobetalipoproteinemija koja se nasleđuje dominantnim putem, često kao posledica ranog prekida transkripcije za apo B. Serumske vrednosti LDL-C su tipično između 0.5 i 1.5 mmol/l (oko 20–60 mg/dl). Ovo u principu nije od medicinskog značaja.

Značajniji nedostatak apo B se javlja u abetalipoproteinemiji kada dolazi do pojave masne stolice, neuroloških deficita i drugih komplikacija koje zahtevaju specijalističku terapiju. Gotovo nemerljive vrednosti HDL-C se dešavaju u Tangier oboljenju (analfalipoproteinemija), a veoma niske vrednosti HDL-C se javljaju u nedostatku lecitin holesterol aciltransferaze (LCAT). U oba ova stanja se razvijaju klinički sindromi i zahtevaju specijalistički pristup. Vrlo visoke vrednosti HDL-C se javljaju kod pacijenata sa nedostatkom transportnog proteina za estere holesterola (cholesterylester transfer protein – CETP). Kod heterozigota vrednosti uglavnom iznose od 2.0 do 2.4 mmol/l (oko 80–90 mg/dl), dok se vrednosti veće od 5 mmol/l (oko 200 mg/dl) sreću kod homozigota. Ovo nije povezano sa bolešću.

10.2 Deca

Higijensko-dijetetski režim je glavni način kontrole dislipidemije u detinjstvu. Jedino u slučaju FH bi trebalo razmišljati o medikamentnoj terapiji smanjivanja vrednosti lipida. U drugim slučajevima dislipidemija kod dece fokus bi trebalo da bude na higijensko-dijetetskom režimu i na metaboličkim poremećajima na čijem terenu ova patologija i nastaje.

Kada se radi o HeFH, sa terapijom statinima se generalno ne počinje pre perioda navršenih 10–18 godina. Ima dokaza na osnovu nalaza ultrazvuka karotidnih arterija da se povišene vrednosti karotidne intima-media debljine (CIMT) u poređenju sa članovima porodice koji nisu nasledili HeFH mogu primetiti od 10. godine pa nadalje, kao i da se progresija povećanja CIMT može umanjiti terapijom statinima i/ili aferezom.¹⁶¹ Egzaktno starosno doba kada bi trebalo započeti terapiju statinima je stvar kliničke procene. U principu bi terapija pre 18. godine bila indikovana kod dečaka sa velikim porodičnim opterećenjem, s obzirom na to da je poznato postojanje izrazito jake korelacije sa starosnim dobom nastanka simptomatske KB kod najbližih srodnika.

Iako su dokazi da je terapija statinima škodna po fetus inkonkluzivni, ženama bi trebalo savetovati da izbegavaju trudnoću dok uzimaju ovu terapiju. Kada se planira trudnoća, statin bi trebalo obustaviti 3 meseca pre pokušaja začeća, a ove lekove nije preporučljivo koristiti ni dok se završi period dojenja.

Tabela 21. Genetski uslovljeni poremećaji metabolizma lipoproteina

Poremećaj	Prevalenca	Gen(i)	Efekti na lipoproteine
HeFH	1 u 500	LDLR PCSK9 APO B	↑ LDL
HoFH	1 u 10 ⁶	LDLR	↑↑ LDL
FCH	1 u 100/200	USFI + modifikujući geni	↑ LDL, ↑VLDL, ↑apo B
Familijarna disbetalipoproteinemija	1 u 5000	APO E	↑↑ IDL i ostatke hilomikrona (β VLDL)
Familijaran deficit lipoprotein lipaze	1 u 10 ⁶	LPL APO C2	↑↑ hilomikroni i VLDL
Tangier oboljenje (analfalipoproteinemija)	1 u 10 ⁶	ABC-I	↓↓ HDL
Familijarna LCAT deficijencija (oboljenje ribljeg oka)	1 u 10 ⁶	LCAT	↓ HDL

FH = familijarna hiperholesterolemija; HeFH = heterozigotna familijarna hiperholesterolemija; HoFH = homozigotna familijarna hiperholesterolemija; HDL = lipoprotein visoke gustine; IDL = lipoprotein srednje gustine; LCAT = lecitin holesterol aciltransferaza; LDL = lipoprotein niske gustine; VLDL = lipoprotein vrlo niske gustine

10.3 Žene

Među nekoliko studija koje su se bavile procenom uticaja terapije smanjivanja lipida na primarnu i sekundarnu prevenciju KB, samo neke od njih su uključivale žene, i to u malom broju u odnosu na ukupan broj ispitanika, a rezultati u odnosu na pol često nisu bili objavljeni.¹⁶² U poslednjoj objavljenoj CTT metaanalizi¹⁵ ipak se insistira na tome da je opšta korist slična za oba pola.

Primarna prevencija

Dokazi o protektivnim efektima terapije smanjivanja vrednosti lipida kod visoko rizičnih pacijenata bez prethodne KB nedvosmisleno je dokazana za mušku populaciju. Nasuprot ovome, ovako ubedljivi dokazi ne postoje kada je reč o ženama. Dve metaanalize su se bavile efektima različitih terapija smanjivanja vrednosti lipida u primarnoj prevenciji KVD kod žena sa širokim spektrom vrednosti TC od normanih do povišenih, i došle do istog zaključka u smislu toga da nema velikog uticaja na stopu opšteg mortaliteta i događaja vezanih za KB kod žena u poređenju sa muškarcima.^{15,163} Jedna od kasnije publikovanih metaanaliza koja je uključivala veliku podgrupu sačinjenu od žena u okviru JUPITER studije, objavila je rezultate redukcije relativnog rizika (RRR) za opšti mortalitet od 12 % kod visoko rizičnih osoba bez dokumentovane KVB na terapiji statinima, kao i da nije bilo razlike u efektima terapije između muškaraca i žena.¹⁶ S obzirom na ovo, terapija statinima bi se trebalo smatrati vidom primarne prevencije kod žena sa visokim KV rizikom, a sa istim indikacijama kao i za muškarce.

Sekundarna prevencija

Još novih podataka iz velikih randomizovanih kliničkih studija sekundarne prevencije vezano za žensku populaciju postaje dostupno. Rezultati ovih studija su isti u smislu dokazivanja da terapija smanjivanja lipida značajno smanjuje broj KVD kod ovih pacijenata, iako nije dokazano značajno smanjenje stope opšteg mortaliteta.¹⁶⁴ U meta analizi Walsha i saradnika¹⁶⁴ je objavljeno da je u kohorti od 8272 žena sa prethodnim KVD, koje su uglavnom bile na terapiji statinima, ostvarena redukcija stope KV mortaliteta za 26 %, smanjenje stope infarkta miokarda (IM) za 29 %, kao i redukcija broja ukupnih KD za 20 %. CTT metaanaliza takođe ističe sveukupno sličnu korist koja se ostvaruje i kod muškaraca i kod žena.¹⁵ Sekundarna prevencija KVD kod žena bi rutinski trebalo da uključuje režim smanjivanja vrednosti lipida koji u svojoj osnovi ima terapiju statinom, i sa istim preporukama i terapijskim ciljevima koji važe i za muškarce.

Lekovi za smanjenje vrednosti lipida različiti od statina

Uloga drugih farmakoloških sredstava u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KB kod žena ostaje nerazjašnjena. Tako konkretno nikotinska kiselina, ezetimib, ili fibrati u monoterapiji ili u kombinaciji sa statinima mogu se koristiti u zavisnosti od vrste dislipidemije i profila neželjenih efekata, iako za sada nema definitivnih dokaza o njihovim kardioprotektivnim efektima.

Hormonska terapija

Trenutno aktuelna treća generacija niskih doza estrogen-progesteron kontraceptiva najverovatnije ne dovodi do povećanja broja neželjenih KD, tako da se mogu kori-

stiti nakon uvida u bazalni lipidni profil kod žena koje imaju dozvoljeno visoke vrednosti TC. Nasuprot ovome, 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, zatim onima sa visokim rizikom od nastanka trombotičnih događaja.¹⁶⁵ Uprokos 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 žena.¹⁶⁶

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.

U Tabeli 22 su navedene glavne terapijske mere dislipidemija kod žena.

Tabela 22. Terapija dislipidemija kod žena

- Terapija statinima se preporučuje u primarnoj prevenciji KB kod žena sa visokim rizikom.¹⁶
- Statini se preporučuju za sekundarnu prevenciju kod žena sa istim indikacijama i terapijskim ciljevima kao i za muškarce.^{16,164}
- Lekove za smanjivanje vrednosti lipida ne bi trebalo propisivati u slučaju planiranja trudnoće, tokom same trudnoće ili perioda dojenja.

KB = koronarna bolest

10.4 Osobe starije životne dobi

U opštoj populaciji proporcija starih osoba se povećava. Više od 80 % osoba koje umiru od KB su starije od 65 godina. Pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija i dijabetes melitus su vodeći faktori rizika za KVB nezvezano od starosnog doba, ali se apsolutni rizik eksponencijalno povećava sa starijim životnim dobom.

Vrlo je važno smanjivanje rizika kod osoba starijih od 65 godina, s obzirom na to da dve trećine do tri četvrtine ove populacije ima ili klinički manifestnu KB ili još uvek klinički neispoljenu aterosklerozu. Skoro 25 % muškaraca i 42 % žena starijih od 65 godina imaju vrednosti TC > 6 mmol/l (više ~ 240 mg/dl). Na osnovu publikovanih podataka, starije osobe predstavljaju visoko rizičnu grupu koja bi mogla imati značajne koristi od terapije smanjivanja vrednosti lipida u smislu redukcije stope KV morbiditeta i mortaliteta.¹⁵ Nema dovoljno dokaza u vezi sa terapijom osoba starijih od 80 do 85 godina, tako da bi klinička procena trebalo da bude vodilja u donošenju odluka kod ovako stare populacije.

Primarna prevencija

Optimalni pristup bi bio doživotna prevencija, a cilj – redukcija ukupnog opterećenja populacije KVB. Doživotna prevencija podrazumeva zabranu pušenja, zdrave navike vezane za ishranu, redovnu fizičku aktivnost i smanjivanje prekomerne telesne težine. Primarna prevencija za starije osobe ne bi trebalo da se razlikuje od mera koje se predviđaju za mlađu populaciju. Zapravo, iako nema dokaza da terapija smanjivanja vrednosti lipida kod starijih osoba dovodi do produženja životnog veka kod pacijenata bez prethodnih KVB, ova terapija smanjuje KV morbiditet (šlog, IM) kod starijih osoba u okviru primarne prevencije.¹⁶ Studija The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) je bila prva stu-

dija koja se bavila prospektivnom analizom osoba starije životne dobi. Bolesnici starosne dobi između 70 i 82 godine sa faktorima rizika za vaskularne bolesti su bili randomizovani u grupu koja je primala pravastatin u dozi od 40 mg/dnevno, dok je druga grupa ispitanika primala placebo. Nakon perioda praćenja od 3 godine, pravastatin je doveo do redukcije vrednosti LDL-C za 34 %, TG za 13 %, dok je rizik od smrti kao posledice KB, nefatalnog IM i šloga smanjen za 15 %. Nije došlo do smanjivanja stope opšteg mortaliteta, niti do poboljšanja kognitivne disfunkcije.²⁶ U CTT metaanalizi nije pokazana značajna razlika u RRR u poređenju mlađe i starije populacije,¹⁵ što isto nije pokazano ni u metaanalizama skorijeg datuma koje su uključivale studije primarne prevencije.¹⁶

Sekundarna prevencija

Uprkos uključivanju malog broja starijih ispitanika, mnogobrojne prospektivne kliničke studije su pokazale povoljne ishode terapije smanjivanja vrednosti lipida kod ovih osoba sa KB.¹⁵ Studija The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) je pokazala da je simvastatin doveo do smanjivanja stope opšteg mortaliteta za 42 % kod oba pola i kod osoba od 60 godina starosti i starijih, tokom perioda od 5 godina.¹⁸ Studija The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) se bavila analizom efekata pravastatina na KD posle prebolelog MI kod starijih osoba, i pokazala je redukciju velikih KD, koronarne smrti i šloga respektivno za 32, 45, i 40 %; tzv. broj potrebnih (starijih) osoba za lečenje (number needed to treat – NNT) tokom perioda od 5 godina je bio 11 u cilju prevencije jednog velikog koronarnog događaja i 22 radi prevencije jedne koronarne smrti.²⁰

Rezultati studije koja se bavi registrowanjem IM u Švedskoj pokazali su da je terapija statinima povezana sa nižim KV mortalitetom kod veoma starih pacijenata koji su preboleli IM, a bez povišenja rizika za razvoj karcinoma.¹⁶⁷

Neželjeni efekti i interakcije

Bezbednost i neželjeni efekti povezani sa statinima 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 mišaljgija bez povišenja CK, miopatije sa CK elevacijom, kao i veoma retkog ali ozbiljnog stanja – rabdomiolize 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.

Komplijansa

Kod starijih osoba postoji manja verovatnoća da im budu propisani lekovi za smanjivanje vrednosti lipida, kao i da oni redovno uzimaju ovu terapiju. Cena leka, neželjeni efekti, KD koji se dešavaju uprkos tome što se ove osobe nalaze na odgovarajućoj terapiji, kao i percepcija da lek ne ostvaruje očekivanu korist mogući su razlozi za nedostatak komplijanse. Uticanje na bolesnikovo bolje shvatanje KV rizika, terapijskog režima, i potencijalne koristi od redovne statinske terapije mogu dovesti do poboljšanja komplijanse.

U **Tabeli 23** su navedene preporuke za terapiju dislipidemije kod starijih osoba

Tabela 23. Preporuke za terapiju dislipidemije kod starijih osoba

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Terapija statinima se preporučuje kod starijih osoba sa dokumentovanom KVB kao i kod mlađih pacijenata.	I	B	15, 16
S obzirom na to da starije osobe često imaju komorbiditete i izmenjenu farmakokinetiku, preporučuje se da se terapija započne sa niskom dozom leka za smanjivanje lipida, a potom dozu titrirati sa oprežnošću do postizanja ciljnih vrednosti lipida koje su iste kao i za mlađu populaciju.	I	C	-
Terapija statinima se može uvoditi i kod starijih osoba bez KVB, posebno kada postoji bar još jedan KV faktor rizika osim starosne dobi.	IIb	B	20, 167

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, KV = kardiovaskularni; KVB = kardiovaskularna bolest.

10.5 Metabolički sindrom i dijabetes

Pojam MetS se odnosi na tendenciju istovremenog postojanja određenih faktora rizika: centralnog tipa gojaznosti, povišenih vrednosti TG, smanjenih vrednosti HDL-C, intolerancije glukoze i hipertenzije. Sistemi pravljenja skorova koji izdvajaju ove varijable iz cele grupe i zahtevaju na primer postojanje tri od pet ovih faktora rizika kako bi se postavila dijagnoza, mogu na ovaj način „prevideti“ neki pridruženi rizik. Praktičan pristup se sastoji u tome da ako je jedna komponenta identifikovana, sprovodi se sistematska pretraga za ostalim faktorima rizika.

MetS identifikuje osobe sa povišenim rizikom od nastanka KVB u poređenju sa opštom populacijom. Podaci jedne skorašnje metaanalize sugerišu da osobe sa MetS-om imaju dva puta povećan rizik za nastanak KVD i 1.5 puta povećan rizik od opšteg mortaliteta.¹⁶⁸ 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 KVB.⁹⁵

S obzirom na to da su KVB glavni uzrok i morbiditeta i mortaliteta kod osoba sa dijabetesom, globalna epidemija dijabetesa tipa 2 neminovno dovodi do povećanja nastanka KVB. Dijabetes kao oboljenje je nazavisan faktor rizika za KVB i povezan je sa povećanim rizikom od nastanka KVB, posebno kod žena. Hipertenzija, dislipidemija i abdominalna gojaznost su često istovremeno prisutni sa dijabetesom tip 2 i tako dodatno povećavaju rizik koji je najviši kod osoba sa dijabetesom tip 2 i karakteristikama MetS-a.¹⁶⁹ Od značaja je da dijabetes doprinosi dodatno riziku od mortaliteta nakon AKS-a uprkos modernim vidovima terapija koje se baziraju na agresivnim principima s obzirom na lošu prognozu kod pacijenata sa koronarnom bolešću i dijabetesom tip 2.¹⁷⁰

Osobenosti dislipidemija u insulinskoj rezistenciji i dijabetesu tip 2

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 partikule.¹⁷¹ Ovakve molekule ne predstavljaju izolovane abnormalnosti, već su u metaboličkom smislu izuzetno međusobno povezane. Ove molekule zajedno čine aterogenu lipidnu trijadu koja se takođe karakteriše povećanjem koncentracije apo B kao posledice povećanog broja partikula koje sadrže apo B. Bitno je navesti da TRL partikule, uključujući hilomikrone, VLDL i njihove lipidne ostatke, sadrže po jedan apo B 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-C.¹⁷² 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.

U Tabeli 24 je sumirana uloga dislipidemije u MetS-u i dijabetesu tip 2.

Tabela 24. Sažetak o dislipidemijama u MetS-u i u dijabetesu tip 2

Dislipidemija u MetS-u predstavlja skupinu lipidnih i lipoproteinskih abnormalnosti uključujući povišenje vrednosti TGs, apoB, malih gustih LDL, našte i postprandijalno, kao i niskih vrednosti HDL-C i apo A1.
Ne-HDL-C ili apoB su dobri surogat markeri TRLs i lipidnih ostataka i predstavljaju sekundarni cilj terapije. Ne-HDL-C <3.3 mmol/l (manje ~ 130mg/dl) ili apo B <100 mg/dl predstavljaju poželjne vrednosti.
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 razvoj KVB kod osoba sa dijabetes melitus tip 2.

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

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.¹⁷³

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 limitirani.

Bolesnicima sa dijabetesom tip 2, mlađim od 40 godina, sa kratkim trajanjem terapije, bez pridruženih faktora

rizika, bez komplikacija i sa vrednostima LDL-C < 2.5 mmol/l (< 100 mg/dl) najverovatnije nije potrebna terapija smanjivanja vrednosti lipida.

Dokazi vezani za terapiju smanjivanja vrednosti lipida

Lipoprotein niske gustine-holesterol

Rezultati studija koje 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 KVD kod ljudi sa dijabetes melitusom tip 2.¹⁵ Na osnovu podataka metaanalize terapija statinima na petogodišnjem nivou smanjuje incidencu velikih KVD za ~20 % po mmol/l redukcije vrednosti LDL-C nezvano od inicijalnih vrednosti LDL-C.¹⁵

Na osnovu podataka CTT metaanalize 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. Rezultati studija novijeg datuma sugerišu povećanje incidence pojave dijabetesa kod pacijenata na terapiji statinima.¹⁰¹ Ovakav efekat ne bi smeo umanjiti vrednost našeg terapijskog koncepta s obzirom na to da je sveukupna korist za bolesnike u smislu smanjivanja broja KVD i dalje visoko značajna.

Trigliceridi i lipoproteini visoke gustine - holesterol

Skorašnji podaci FIELD studije koja je uključivala bolesnike sa dijabetesom tip 2 otkrivaju da su tradicionalni odnosi lipidnih frakcija (non-HDL-C/HDL-C, TC/HDL-C) značajni prediktori rizika za nastanak KVB, kao i odnos frakcija apo B/apo A1, a takođe je primećen uticaj i aterogenih i antiaterogenih partikula na rizik od KVB.⁴⁷ Klinički efekti postignuti terapijom aterogene dislipidemije (visoke vrednosti TG i niske vrednosti HDL-C) i dalje predstavljaju predmet diskusije. U FIELD studiji nije pokazana značajna redukcija primarnog kompozitnog cilja koji su činili KD (smrt kao posledica KB i nefatalni IM). Broj KVD je značajno smanjen za 11 %. U post-hoc analizi FIELD studije fenofibrati su smanjili broj KVD 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).¹⁷²

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 – izgledalo je da su imali koristi od dodavanja fenofibrata simvastatinu.¹⁴¹

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 KD od 0.48 sa simvastatinom. Shodno ovome, relativni rizik za opšti mortalitet je bio 0.44.¹⁷⁴ Konzistentno sa ovim rezultatima, metaanaliza koja se bavila ulogom 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 KB.¹⁷⁵

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. Nikotinska kiselina trenutno pruža najbolji medikamentni pristup za podizanje vrednosti HDL-C, iako se i fibrati mogu koristiti u ovu svrhu. Pri visokim dozama korišćenja nikotinske kiseline registruje se poremećaj glikoregulacije, ali pri nižim dozama kontrola glikemije se u principu može održavati adaptiranjem dijabetične terapije.¹⁷⁶

Dijabetes tip 1

Dijabetes tip 1 je povezan sa visokim rizikom od KVB, posebno kod pacijenata sa mikroalbuminurijom i bolešću bubrega.¹⁷⁷ Dokazani podaci podržavaju tvrdnju da hiper-glikemija ubrzava nastanak ateroskleroze.

Lipidni profil kod osoba sa dijabetesom tip 1 i dobrom kontrolom glikemije je „supernormalan“ i karakteriše 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), nezvano od bazalnih koncentracija LDL-C.

Preporuke za terapiju dislipidemija u dijabetesu su pokazani u **Tabeli 25**.

Tabela 25. Preporuke za terapiju dislipidemije u dijabetesu

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Kod svih pacijenata sa dijabetesom tip 1 u prisustvu mikroalbuminurije i bubrežne bolesti smanjivanje LDL-C (za najmanje 30 %) sa statinima kao lekovima prvog izbora (eventualno kombinacija lekova) preporučuje se nezavisno od bazalnih koncentracija LDL-C.	I	C	
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 apo B je < 80 mg/dl.	I	B	15, 16
Kod svih osoba sa dijabetesom tip 2 primarni cilj je vrednost LDL-C < 2.5 mmol/l (manje od ~ 100 mg/dl). Sekundarni ciljevi su vrednosti non-HDL-C < 3.3 mmol/l (130 mg/dl) i apo B < 100 mg/dl.	I	B	15, 16

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, Apo = apolipoprotein; HBI = hronična bubrežna insuficijencija; KVB = kardiovaskularna bolest; LDL-C = lipoprotein niske gustine – holesterol.

10.6 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 KVD. 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.

Sporna pitanja u vezi sa terapijom hiperlipidemije u akutnom koronarnom sindromu

Podaci izvesnog broja studija^{23, 30, 35} i metaanaliza podržavaju princip ranog uvođenja statinske terapije u visokim dozama. S obzirom na ovo, mi 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). 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 životne dobi, insuficijencija jetre, bubrežna insuficijencija, ili mogućnost za nastanak interakcija sa drugim medikamentima – konkomitantna terapija). 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.

U jednoj od studija je pokazano da konzumacijom n-3 polinezasićenih masnih kiselina (PMK), bilo u vidu povećanog unosa ribe (ribljeg ulja) ili kao propisanih preparata visoko izolovanih n-3 kiselinskih-etil-estara, dolazi do redukcije mortaliteta kod osoba koje su prebolele IM,¹⁷⁸ ali ne i kod ostatka populacije.⁹²

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 saplemenata kod osoba koje su prebolele IM i sa disfunkcijom leve komore, a koje su zbog toga u povećanom riziku od mortaliteta. Ovakav efekat se ne može pripisati njihovom hipolipidemijskom, već predominantno antiaritmijom dejstvu.

Sporna pitanja u vezi sa terapijom hiperlipidemije kod pacijenata koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji

Kratkotrajna premedikacija sa atorvastatinom smanjuje ekstenzivnost IM tokom perkutane koronarne intervencije (PCI) kod pacijenata koji do tada nisu bili na statinskoj terapiji, bilo da je bol prethodno prezentovan stabilnom anginom ili AKS-om. Relativno skoro je studija Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty (ARMYDA)¹⁷⁹ pokazala da administracija visoke doze atorvastatina smanjuje frekvencu periproceduralnog nastanka IM, čak i kod pacijenata koji su već na terapiji statinima, a koji se podvrgavaju PCI radi otklanjanja simptoma stabilne angine ili zbog postojanja malog do umerenog rizika od nastanka AKS-a. S obzirom na ovo,

preporučuje se princip rutinskog davanja statina u visokoj dozi neposredno pre PCI, čak i kod osoba koje se već nalaze na kontinuiranoj terapiji statinima (klasa IIb B¹⁷⁹).

10.7 Srčana insuficijencija i valvularne mane

Prevenција 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.^{22,180}

Pet značajnih prospektivnih RKS je upoređivalo intenzivnije sa manje dozno intenzivnim terapijskim režimima. Intenzivniji pristup je doveo do redukcije incidence hospitalizacije zbog SI za prosečno 27 % ($P < 0.0001$) kod bolesnika sa akutnom i stabilnom KB, bez prethodno postojeće SI. Ovo je pokazalo da je dozno intenzivnija terapija statinima efikasnija u poređenju sa terapijom nižim dozama statina u smislu prevencije pojave akutne SI.^{23,26,181–183} Ipak, nema dokaza o tome da statini mogu dovesti do prevencije nastanka SI kod bolesnika sa kardiomiopatijom koja nije ishemijske etiologije.

Hronična srčana insuficijencija

Pacijanti 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. Iako su rezultati nekontrolisanih opservacionih studija pokazali povoljne efekte korišćenja statina u studijama SI, RKS ne potvrđuju ovakve nalaze. Opservacione studije su podložne tzv. confounding efektu (postojanju varijabli koje nisu uzimane u analizu, a njihovo prisustvo može uticati na ishod), a terapiju statinima ne bi trebalo započeti kod bolesnika sa umerenom do teškom formom SI [New York Heart Association (NYHA) klasifikacija III–IV].^{36,39} Ipak, nema dokaza o štetnom dejstvu terapije statinima nakon dijagnostikovanja SI. Rezultati studija The Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA) i Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico- Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure (GISSI-HF) koje su uključivale bolesnike sa simptomatskom formom SI nisu pokazali postojanje koristi u smislu smanjenja stope KV mortaliteta, nefatalnog IM i šloga, uprkos značajnoj redukciji vrednosti LDL-C i hs-CRP.^{36,39}

Jedna RKS je pokazala mali ali značajan efekat n-3 PMK na primarni cilj studije (opšti mortalitet i hospitalizacija zbog SI).¹⁸⁴ Ovaj efekat se pokazao značajnim tek nakon modifikacije modela za bazične razlike među randomizovanim grupama.

Valvularne mane

Postoji korelacija između aortne stenozе, LDL-C i Lp (a), kao i između aortne stenozе i povećanog rizika za nastanak KVD i mortaliteta. Ima dokaza koji sugerišu povezanost između vrednosti holesterola i povećanog rizika od pojave kalcifikacija na biološkim valvulama. Opservacione nekontrolisane studije starijeg datuma su ukazale na korisne efekte intenzivne terapije smanjivanja vrednosti lipida na usporavanje progresije aortne stenozе. Ovo

nije potvrđeno rezultatima skorašnjih RKS, ali je broj KD bio značajno smanjen.³⁸

U SEAS studiji je randomizovano 1873 bolesnika sa blagom do umerenom asimptomatskom aortnom stenozom na kombinaciju simvastatina 40 mg i ezetimib 10 mg, i monoterapiju simvastatinom 40 mg. Uprkos značajnom smanjivanju LDL-C (61 %), nije bilo značajne razlike u progresiji aortne stenozе između dve ispitivane grupe.³⁸ Broj ishemijskih događaja se smanjio za 21 %. Jedna mala opservaciona studija je sugerisala korist terapije statinima kod bolesnika sa biološkim valvulama.¹⁸⁵

U Tabeli 26 su navedene preporuke za terapiju dislipidemije u SI i kod valvularnih mana.

Tabela 26. Preporuke za terapiju dislipidemija kod SI i valvularnih mana

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Trebalo bi uzeti u obzir dodavanje n-3 PMK u dozi od 1 gr/dnevno optimalnoj terapiji pacijenata sa SI (NYHA klasifikacija II–IV).	IIb	B	184
Terapija smanjivanja vrednosti holesterola sa statinima nije indikovana kod pacijenata sa umerenom do teškom SI (NYHA klasifikacija III–IV).	III	A	36,39
Terapija smanjivanja vrednosti lipida nije indikovana kod pacijenata sa valvularnim manama koji su bez KB.	III	B	38

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, KB = koronarna bolest; SI = srčana insuficijencija; NYHA = New York Heart Association; PMK = polinezasićene masne kiseline.

10.8 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 populacijom.^{186–188}

Veruje se da imuni sistem (antitela, autoantigeni, autorekativni limfociti) igra ulogu u patogenezi ateroskleroze. Grupa ovih oboljenja se karakteriše postojanjem vaskulitisa i endotelne disfunkcije.

U Tabeli 27 su navedene preporuke za terapiju dislipidemija u autoimunim bolestima.

Tabela 27. Preporuke za terapiju dislipidemija u autoimunim bolestima

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Za sada nema indikacija za preventivnu primenu medikamenata za smanjivanje vrednosti lipida samo na osnovu prisustva autoimune bolesti.	III	C

^aKlasa preporuk, ^bNivo dokaza.

10.9 Bubrežna insuficijencija

Prevalenca hronične bubrežne insuficijencije (HBI), posebno umerene do teške forme HBI, u svetskim okvirima se rapidno povećava. Smanjena brzina glomerularne filtracije (GFR) je u korelaciji sa KVB nevezano od drugih

faktora rizika.¹⁸⁹ Prema skorašnjem upitniku rađenom u Evropi, standardizovana stopa KV mortaliteta je bila 38 na 1000 osoba-godina (95 % CI 37.2–39.0) viša kod bolesnika koji počinju program hemodijalize u poređenju sa opštom populacijom.¹⁹⁰

Lipoproteinski profil u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji

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 promenama u svim lipoproteinskim frakcijama.

Dokazi u vezi sa terapijom dislipidemija kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Raspoloživi podaci post-hoc analiza studija o statinima pružaju dokaze o korisnim efektima statinske terapije na ishode KVB kod pacijenata u stadijumima 2 i 3 HBI. Studija The Pravastatin Pooling Project (PPP) je uključivala 19 737 osoba sa srednjim periodom praćenja od 64 meseca.¹⁹¹ Korist je bila najveća za osobe sa HBI i dijabetesom. Primećena je i značajna redukcija rizika opšteg mortaliteta (relativni rizik 0.81, 95 % CI 0.73–0.89). U studiji The Heart Protection Study (HPS) apsolutna redukcija rizika je bila 11 % u podgrupi ispitanika sa umerenom formom HBI u poređenju sa redukcijom od 5.4 % u celoj kohorti.¹⁹²

Rezultati koji se odnose na bolesnike sa više uznapredovalom formom HBI (faza 4–5) i na dijalizi nisu u potpunosti jasni. Dve opservacione studije su publikovale rezultate koji se odnose na korist terapije statinima kod osoba na hemodijalizi. Ipak, u studiji Die Deutsche Diabetes Dialyse studie (4D)³¹, u kohorti od 1200 bolesnika sa dijabetesom na hemodijalizi, atorvastatin nije ostvario pozitivan efekat na primarni kompozitni cilj u smislu KVB. Rezultati AURORA (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 hemodijalizi⁴⁰ 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 HBI. 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 i

simvastatin u poređenju sa placebo.¹¹¹ Važno je istaći da iako nije bilo značajne razlike između osoba na dijalizi i onih koje nisu, ovo se takođe odnosilo i na situaciju davanja placebo u poređenju sa osobama na dijalizi.

Terapijski ciljevi kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

HBI se smatra ekvivalentom rizika za KB. Ovo je postavilo redukciju LDL-C za primarni terapijski cilj.

Non-HDL-C bi trebalo da bude sekundarni cilj u terapiji mešovite dislipidemije. Terapijski algoritam bi trebalo da bude kreiran na osnovu vrednosti GFR. Trebalo bi prednost dati lekovima koji se u najvećoj meri eliminišu hepatičnim putem (fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin, ezetimib). Statini koji se metabolišu preko CYP3A4 enzimskog sistema mogu dovesti do pojave neželjenih efekata usled interakcija sa drugim medikamentima, tako da je u ovakvim slučajevima potrebna posebna pažnja.

U Tabeli 28 su navedene preporuke u vezi sa izborom medikamentata za smanjivanje vrednosti lipida kod bolesnika sa umerenom do teškom formom HBI.

Tabela 28. Preporuke za medikamentnu terapiju smanjivanjavednosti lipida kod pacijenata sa umerenom do teškom formom HBI (stadijumi 2–4, GFR 15–89 mL/min/1.73 m²)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
HBI se smatra ekvivalentom rizika kao KB; kod ovih pacijenata primarni terapijski cilj bi trebalo da bude smanjivanje vrednosti LDL-C.	I	A	189, 190
Trebalo bi razmotriti smanjivanje vrednosti LDL-C sa obzirom na to da ono dovede do redukcije rizika od nastanka KVB kod pacijenata sa HBI.	Ila	B	111, 193
Statine bi trebalo uzeti u obzir kao terapijsku opciju u smislu umerenog usporavanja progresije bubrežne insuficijencije, a sa ciljem prevencije nastanka terminalne faze BI koja zahteva dijalizu.	Ila	C	-
S obzirom da statini imaju povoljan efekat u smislu prevencije nastanka patološke proteinurije (> 300 mg/dnevno), trebalo bi ih shvatiti kao terapijsku opciju kod pacijenata u stadijumima 2–4 HBI.	Ila	B	194
U umerenoj do teškoj formi HBI statine u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim medikamentima bi trebalo uvesti u terapiju radi postizanja ciljnih vrednosti LDL-C < 1.8 mmol/l (manje od ~ 70 mg/dl).	Ila	C	-

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, KB = koronarna bolest; HBI = hronična bubrežna insuficijencija; BI = bubrežna insuficijencija; GFR = glomerular filtration rate (brzina glomerularne filtracije); LDL-C = lipoprotein niske gustine – kolesterol.

Hipolipidemijska terapija pri potpunom prestanku rada bubrega (faza 5, brzina glomerularne filtracije <15ml/min/1.73m²)

Upotreba statina u malim dozama je obavezna kada postoji oslabljena bubrežna funkcija. Opciju predstavlja i uzimanje n-3 PMK radi smanjivanja vrednosti TG.

Bezbednost terapije smanjivanja lipida kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Statini pri umerenim dozama se relativno dobro tolerišu kod osoba sa HBI u fazama 1–2. Pitanje bezbednosti uzimanja ovih lekova i adaptiranje 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, fluvastatin, pitavastatin).

Sve je veći broj dokaza da fibrati povećavaju serumske vrednosti kreatinina i homocisteina, od kojih se oba smatraju faktorima rizika za KVB. Efekti fenofibrata su izraženiji u poređenju sa gemfibrozilom. Fibrati nemaju uticaj na eliminaciju kreatinina u urin, a problem u kliničkoj praksi predstavlja procena GFR koja je otežana s obzirom na porast vrednosti kreatinina. Fenofibrat takođe ne podleže dijalizi i ne bi ga trebalo koristiti kod bolesnika sa GFR < 50 ml/min/1.73 m². Preporučuje se da doza gemfibrozila bude smanjena na 600 mg/dan ukoliko je GFR < 60 ml/min/1.73 m², a da se izbegava ukoliko je GFR < 15 ml/min/1.73 m².

U poslednje vreme mogućnost propisivanja n-3 masnih kiselina stvara opciju za smanjivanje vrednosti TG kod bolesnika sa mešovitom dislipidemijom.

10.10 Bolesnici sa transplantiranim organima

Lipidne abnormalnosti su česta pojava kod bolesnika koji su se podvrgli transplantaciji organa, i tako postaju predisponirani za razvoj ujedno i aterosklerotske bolesti i arterijskih vaskulopatija transplantata, što sve rezultuje nastankom velikih vaskularnih događaja. Česti opšti uzroci dislipidemija kod ovih bolesnika su dijabetes, gojaznost, MetS i HBI.

Terapija imunosupresivima takođe ima važne neželjene efekte na metabolizam lipida. Terapija glukokortikoidima dovodi do povećanja telesne težine i pogoršava stanje insulinske rezistencije, što sve vodi povećanju vrednosti TC, VLDL i TG, a utiče i na veličinu i gustinu LDL čestica. Inhibitori kalcineurina povećavaju aktivnost hepatične lipaze, smanjuju vrednosti LPL i vezuju LDL-R, što sve rezultuje smanjivanju klirensa aterogenih lipoproteina. Veći neželjeni efekat na lipidni profil ostvaruje ciklosporin u odnosu na takrolimus. Sirolimus, strukturni analog takrolimusa izaziva dislipidemiju kod skoro polovine bolesnika koji se nalaze na ovoj terapiji. Bolesnicima koji imaju povećan rizik za nastanak KVB bi trebalo savetovati zdrav način života. Statini ostvaruju sličan efekat na lipide kod osoba sa transplantiranim organima, kao i u opštoj populaciji. Iako rezultati randomizovanih studija pokazuju da statini imaju potencijal da poboljšaju ishode kod bolesnika koji su imali transplantaciju srca,¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ kao i kod bolesnika sa učinjenom transplantacijom bubrega¹⁹⁸, broj publikovanih podataka ipak nije ekstezivan. Skorašnji sistematski pregled je pokazao značajan trend redukcije KVD i mortaliteta upotrebom statina kod bolesnika nakon transplantacije bubrega.¹⁹⁸

Nekoliko potencijalnih interakcija lekova bi isto trebalo uzeti u obzir, posebno sa ciklosporinom koji se metaboliše preko CYP3A4 enzimskog sistema i može dovesti do povećanog sistemskog izlaganja statinu i riziku od nastanka miopatije. Fluvastatin, pravastatin, pitavastatin i rosuvastatin imaju manji potencijal za ostvarivanje interakcija.¹⁹⁷

Takrolimus se takođe metaboliše preko CYP3A4 sistema, ali izgleda da ipak ima manji potencijal za ostvarivanje neželjenih interakcija sa statinima u odnosu na ciklosporin. Druge medikamente koji utiču na aktivnost CYP3A4 bi trebalo izbegavati ukoliko je moguće, ili ih koristiti sa izuzetnom obazrivošću kod bolesnika koji primaju i inhibitore kalcineurina i statine.

Statini se preporučuju kao lekovi prvog izbora za smanjivanje vrednosti lipida kod bolesnika sa transplantiranim organima. Početak terapije bi trebalo da bude sa niskim dozama i pažljivom titracijom pri povećanju doze, pri čemu se podrazumeva i vođenje računa o mogućim interakcijama između lekova. Za bolesnike na terapiji ciklosporinom preporučuje se početak terapije sa niskim dozama pravastatina ili fluvastatina.

Za osobe sa dislipidemijom koje ne mogu da uzimaju statine alternativu bi trebalo da predstavlja ezetimib kod osoba sa visokim vrednostima LDL-C,¹⁹⁹ a nikotinsku kiselinu bi trebalo uzeti u obzir za smanjivanje TG i povišenje vrednosti HDL-C. Nema još podataka o ishodima u vezi sa terapijom ovim lekovima, tako da bi oni trebalo da predstavljaju lekove druge linije izbora. Obazrivost je potrebna prilikom upotrebe fibrata s obzirom na to da oni mogu dovesti do smanjivanja koncentracije ciklosporina, a imaju i potencijal da izazovu nastanak miopatije. Posebna opreznost mora postojati ako se planira terapija fibratima u kombinaciji sa statinom. Holestiramin nije efikasan u vidu monoterapije kod bolesnika nakon transplantacije srca, a ima i potencijal da dovede do smanjivanja apsorpcije imunosupresora što se može umanjiti zasebnom administracijom.

U **Tabeli 29** su navedene preporuke za terapiju dislipidemija kod bolesnika sa transplantiranim organima.

Tabela 29. Preporuke za terapiju dislipidemija kod pacijenata sa transplantiranim organima

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Strategije globalne kontrole KV rizika predstavljaju prioritet kod pacijenata sa transplantiranim organima.	I	C	-
Statine bi trebalo smatrati lekovima prvog izbora kod pacijenata sa transplantiranim organima. Početak terapije bi trebalo da bude sa niskim dozama, a kasnije pažljivom titracijom pri povećanju doze kao i obazrivošću na potencijalne interakcije između lekova, posebno one koje se ostvaruju sa ciklosporinom.	Ila	B	197
Kod pacijenata koji ne tolerišu statine ili onih sa značajnom dislipidemijom i visokim rezidualnim rizikom uprkos maksimalnoj tolerantnoj dozi statina, alternativna ili dopunska terapija bi došla u obzir: ezetimib za osobe sa visokim LDL-C kao glavnom abnormalnošću; fibrati ili nikotinska kiselina za osobe sa hipertrigliceridemijom i/ili niskim vrednostima HDL-C kao glavnom abnormalnošću.	Ilb	C	-

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, KV = kardiovaskularni; HDL-C = lipoprotein visoke gustine- holesterol; LDL-C = lipoprotein niske gustine – holesterol.

10.11 Periferna arterijska bolest

Periferna arterijska bolest (PAB) predstavlja čestu manifestaciju ateroskleroze i može uključivati nekoliko vaskularnih korita, i to karotidno, aortu, arterije donjih ekstremiteta, i ređe renalne i mezenterične arterijske krvne sudove. Bolesnici koji imaju PAB su u povećanom riziku od nastanka koronarnih događaja, a prisustvo ateroskleroze arterija perifernog vaskularnog korita predstavlja nezavisan faktor rizika za IM i KV smrt.^{200,201} Povišen KV rizik je uveo PAB na listu stanja koja su tzv. ekvivalenti rizika, s obzirom na šta bi trebalo implementirati mere sekundarne prevencije. Ipak, uprkos visokom KV riziku za morbiditet i mortalitet, bolesnici koji imaju PAB su obično neadekvatno tretirani i praćeni u poređenju sa bolesnicima sa KB.²⁰⁰

Okluzivna arterijska bolest donjih ekstremiteta

Terapija redukcije holesterola dovodi do redukcije rizika od pojave ishemijskih KV događaja i pogoršanja klaudikacija, kao i do produžavanja distance hoda do nastanka bolova u nogama. U vezi sa kardijalnim događajima, u skorašnjem sistematskom pregledu literature²⁰² 18 studija koje su uključivale više od 10 000 bolesnika sa normalnim do povišenim vrednostima holesterola objavljeni su podaci o tome da je terapija smanjivanja vrednosti lipida kod osoba sa aterosklerozom donjih ekstremiteta u vezi sa redukcijom ukupnog broja KV događaja za 20 %, kao i sa statistički neznačajnom redukcijom stope opšteg mortaliteta od 14 %.

Oboljenje karotidnih arterija

Nekoliko studija je pokazalo korisne efekte terapije smanjivanja vrednosti lipida na progresiju intima-medija debljine – CIMT, kao i na prevenciju KVD. Metaanaliza 10 studija koje su uključivale 3443 bolesnika²⁰³ pokazala je značajno usporenje progresije karotidne ateroskleroze kod bolesnika na terapiji statinima u poređenju sa placebo, a u još aktuelnijem sistematskom pregledu literature i značajnu regresiju CIMT nakon terapije statinima.²⁰⁴ U metaanalizi RKS-a koje su uključivale više od 90 000 bolesnika, Amarenco i sar. su objavili da terapija statinima determiniše redukciju incidence svih šlogova u različitim populacijama za 21 %, sa jakom korelacijom između redukcije LDL-C i CIMT, ukazujući na redukciju CIMT-a od 0.73 % na godišnjem nivou za svako smanjivanje vrednosti LDL-C od 10 %.²⁰⁵ Rezultati skorašnjih studija takođe sugerišu mogućnost da nikotinska kiselina ima aditivno dejstvo na već postojeći protektivni efekat statina.¹³¹

Ipak, trenutno nema randomizovanih studija koje se bave procenom toga da li terapijski protokoli smanjivanja vrednosti lipida dovode do redukcije incidence KVD kod bolesnika koji bi bili uključeni u studije na osnovu dijagnostikovane karotidne ateroskleroze, a bez prethodnih KVD.

Ateroskleroza retinalne arterije

Aterosklerotske promene retinalnih arterija korelišu sa vrednostima TC, LDL-C, TG i vrednosti apo B, kao i sa KB. Ipak, nema studija koje se bave procenom toga da li terapijski protokoli smanjivanja vrednosti lipida dovode do redukcije ovih promena.²⁰⁶

Sekundarna prevencija kod bolesnika sa aneurizmom abdominalne aorte

Iako postojanje aneurizme abdominalne aorte predstavlja stanje koje je ekvivalent rizika, trenutno nema kli-

ničkih studija koje se bave analizom redukcije KV rizika kod bolesnika sa ovim stanjem. Dva sistematska pregleda literature,^{204,207} koji se uglavnom baziraju na retrospektivnim nerandomizovanim studijama, objavila su da su dokazi i dalje inkonzistentni u smislu toga da li statinska terapija dovodi do redukcije perioperativnog KV morbiditeta i mortaliteta kod ovih bolesnika. U RKS koja je poredila atorvastatin 20 mg sa placebo, a kompozitni cilj je bio kardijalna smrt, IM, šlog i nestabilna angina, došlo je do značajnog smanjivanja događaja ovog kompozitnog cilja kod 100 bolesnika koji su se podvrgli vaskularnoj operaciji (isključujući srce) uključujući tu i operaciju aneurizme abdominalne aorte.²⁰⁸ U drugoj duplo-slepoj placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključivala 497 bolesnika koji su se podvrgli vaskularnoj hirurgiji, perioperativno davanje fluvastatina (80 mg/dnevno) bilo je povezano sa poboljšanjem post-operativnih kardijalnih ishoda.²⁰⁹

Terapija smanjivanja vrednosti lipida nikada nije bila analizirana kod bolesnika sa renovaskularnom aterosklerozom. Ipak, uprkos nedostatku kliničkih studija koje se bave ovim pitanjem, terapiju statinima bi trebalo razmotriti kod bolesnika sa aortnom aterosklerotskom bolešću.

Preporuke vezane za medikamentno smanjivanje vrednosti lipida kod bolesnika koji imaju PAB prikazane su u Tabeli 30.

Tabela 30. Preporuke za medikamentno smanjivanje vrednosti lipida kod pacijenata sa PAB

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
PAB je visoko rizično stanje, tako da se terapija smanjivanja vrednosti lipida (uglavnom statini) preporučuje kod ovih pacijenata.	I	A	202
Statinska terapija se preporučuje radi usporavanja progresije karotidne ateroskleroze.	I	A	203, 204
Statinska terapija se preporučuje radi usporavanja progresije aneurizme aorte.	I	C	-

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, PAB = periferna arterijska bolest

10.2 Cerebrovaskularni insult

Cerebrovaskularni insult je heterogene etiologije koja uključuje kardijalni tromboembolizam (često povezan sa atrijalnom fibrilacijom), aterosklerotske promene karotidne arterije i proksimalnog segmenta aorte i tromboembolizam u kontekstu te patologije, cerebrovaskularna oboljenja malih krvnih sudova, i intrakranijalnu hemoragiju (uključujući intracerebralno i subarahnoidalno krvarenje). Dislipidemija ima različitu ulogu u patogenezi šloga u zavisnosti od same etiologije. Dobro je poznata veza između dislipidemije i aterosklerotskih događaja uključujući ishemični šlog i tranzitorni ishemični atak (TIA), dok je povezanost dislipidemije sa šlogovima druge etiologije nedovoljno jasna.

Primarna prevencija

Implementacija terapije za smanjivanje vrednosti holesterola kod odraslih osoba u visokom riziku od nastanka KVB zbog vrednosti LDL-C ili drugih KV faktora rizika, uk-

ljučujući arterijsku hipertenziju, smanjuje rizik od nastanka šloga ili TIA.^{26,30,33,210,211}

Intenzivnija terapija smanjivanja vrednosti lipida sa statinima je povezana sa nižim rizikom od nastanka šloga u poređenju sa terapijskim protokolima koji podrazumevaju niže doze leka.²¹⁰

Primarna prevencija šloga doprinosi postavljanju indikacije za započinjanje terapije statinima kod svih bolesnika sa dijagnostikovanom aterosklerotskom bolešću i kod bolesnika u visokom riziku za razvoj KVB.

Terapiju statinima^{28,32,37} bi trebalo uvesti u cilju redukcije rizika od nastanka ishemičnog šloga i drugih KVD u skladu sa preporukama navedenim u Tabeli 3. Značaj drugih terapijskih protokola za smanjivanje vrednosti lipida u primarnoj prevenciji šloga je nedovoljno pouzdan.

Sekundarna prevencija

Nakon prebolelog šloga ili TIA³⁴ bolesnici nisu samo u riziku od nastanka ponovnih cerebrovaskularnih događaja već i od drugih velikih KVD uključujući IM. Sekundarna prevencija terapijom statinima dovodi do redukcije rizika od nastanka šloga, IM i vaskularne smrti. Ipak, sama etiologija šloga može uticati na odgovor na terapiju statinima, tako da izgleda da bolesnici sa znacima aterotromboze kao uzroka njihovih cerebrovaskularnih događaja imaju najviše koristi, dok osobe sa šlogom hemoragične etiologije najverovatnije nemaju toliko koristi ili čak mogu imati i neželjene efekte kao posledicu terapije statinima, posebno ako kod ovih pacijenata nema dokaza o postojanju aterosklerotske bolesti.²¹⁰

Nalazi jedne skorašnje metaanalize sugerišu da nikotinska kiselina u monoterapiji ili u kombinaciji sa statinom može imati dodatnu korist u smislu prevencije šloga.¹³³

U Tabeli 31 su navedene preporuke medikamentnog smanjivanja vrednosti lipida u primarnoj i sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnog insulta.

Tabela 31. Preporuke za medikamentno smanjivanje vrednosti lipida u primarnoj i sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnog insulta

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Statinska terapija se preporučuje kod pacijenata sa visokim globalnim rizikom radi postizanja terapijskih ciljnih vrednosti lipidnih frakcija.	I	A	210, 211
Statinska terapija se preporučuje kod pacijenata sa drugim manifestacijama KVB.	I	A	210
Statinska terapija se preporučuje kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom ishemičnog šloga ili TIA-e koji nije kardioembolijske etiologije.	I	A	34, 210

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, KVB = kardiovaskularna bolest; TIA = tranzitorni ishemički atak

10.13 Bolesnici inficirani virusom humane imunodeficijencije

Bolesnici inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV) često imaju niske vrednosti TC i LDL-C, kao i nizak HDL-C, a povišene TG. Visoko aktivna antiretrovirusna te-

rapija (Highly active antiretroviral treatment-HAART) izaziva povišenje vrednosti LDL-C i TG, kao i veliku zastupljenost malih, gustih LDL partikula, na koji način udvostručuje njihov rizik za KB u poređenju sa HIV-negativnim osobama.²¹² Kako HAART takođe dovodi do povišenja vrednosti arterijske hipertenzije i insulinske rezistencije, ovo bi takođe moglo doprineti povećanju rizika za KB. Na metabolizam lipoproteina u manjoj meri utiču inhibitori nukleozid reverzne transkriptaze i inhibitori ne-nukleozid reverzne transkriptaze. HAART, uključujući inhibitore proteaza, može posebno ubrzati nastanak događaja vezanih za KB kod mladih muškaraca koji su strasni pušači i imaju dislipidemiju.

Promene higijensko-dijetetskog režima, redovna fizička aktivnost, kao i prelazak na drugi HAART režim mogu povoljno uticati na dislipidemiju, ali većina pacijenata i dalje mora početi sa farmakološkom terapijom radi postizanja ciljnih vrednosti lipida. Postojalo je pitanje bezbednosti vezano za potencijalne interakcije lekova za smanjivanje vrednosti lipida sa HAART. Ipak, nije primećeno postojanje značajne toksičnosti, tako da statini predstavljaju terapiju izbora za povišene vrednosti LDL-C, dok fibrati mogu biti propisani kada je predominantan poremećaj lipida HTG.²¹³ Različiti statini u smislu zaštićenih imena mogu ostvarivati različite interakcije sa HAART. Prema Evropskom kliničkom udruženju za AIDS, simvastatin je kontraindikovano kod pacijenata koji su na antivirusnoj terapiji inhibitorima ritonavir proteaze²¹⁴; kombinacija rosuvastatina sa lopinavirom/ritonavinom bi takođe trebalo da se primenjuje sa opreznošću.²¹⁵ Kod pacijenata koji ne mogu da tolerišu statine, ezetimib bi mogao da predstavlja terapijsku alternativu.²¹⁶ Upotreba smola koje vezuju žučne kiseline nije preporučljiva s obzirom na to da one dovode do povećanja vrednosti TG, kao i zato što njihovi efekti vezani za apsorpciju antiretrovirusnih lekova nisu dovoljno proučeni.

Nema podataka o efektima statina, ezetimiba, nikotinske kiseline ili fibrata na KVD kod bolesnika inficiranih HIV-om sa dislipidemijom.

U tabeli 32 su navedene preporuke za medikamentno smanjivanje vrednosti lipida kod bolesnika inficiranih HIV-om.

Tabela 32. Preporuke za medikamentno smanjivanje vrednosti lipida kod bolesnika inficiranih HIV-om.

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Terapiju smanjivanja vrednosti lipida, uglavnom statine, trebalo bi razmatrati kod HIV pozitivnih pacijenata sa dislipidemijom radi postizanja ciljnih vrednosti LDL-C definisane za osobe u visokom riziku.	Ila	C

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, HIV= virus humane imunodeficijencije; LDL-C = lipoprotein niske gustine – holesterol.

11. PRAĆENJE VREDNOSTI LIPIDA I ENZIMA KOD PACIJENATA NA TERAPIJI SMANJIVANJA VREDNOSTI LIPIDA

Dokazi o tome koje bi testove trebalo primeniti kako bi se pratile vrednosti lipida kod pacijenata na farmakološkoj terapiji su limitirani. Slična ograničenost u smislu dokaza važi i za testove moguće toksičnosti vezano za ALT

i CK. Preporuke potiču više na osnovu konsenzusa nego što su bazirane na dokazima.

Odgovor na terapiju se može procenjivati na 6–8 nedelja od početka terapije ili poslednjeg povećanja doze statina, ali odgovor na fibrate i promenu načina života zahteva da protekne više vremena. U praksi je sledeći redovni period praćenja na 6–12 meseci, mada su ovi vremenski intervali arbitrarni. Najneophodnije je proveriti vrednosti TC, ali preciznije odluke o daljem načinu lečenja se svakako lakše donose ako je poznat ceo lipidni profil što podrazumeva poznavanje vrednosti HDL-C, TG i LDL-C. Epidemiološke studije su pokazale da bi vrednosti non-HDL-C i apo B možda bolje korelirale sa ishodom, ali nema podataka o korišćenju vrednosti ovih frakcija u rutinskoj kliničkoj praksi.

Posebno pitanje predstavlja uticaj redovnog praćenja statusa lipidnog profila kroz bolesnikovo prihvatanje pro-

mene načina života ili terapijskog (farmakološkog) protokola koji imaju pozitivan uticaj na njihovo zdravlje, a što je sve opservirano u nizu studija.²¹⁷ Nejasno ostaje da li je samo proces praćenja kritičan za postizanje ovih ciljeva, ili je za to značajna kombinacija edukacije, regularnog kontakta sa bolesnikom i procena komplikacije.

Procena perioda praćenja

Prilikom upotrebe statina, shodno nalogu regulatora, savetuju se kontrolni biohemijski nalazi koji podrazumevaju poznavanje bazalnih vrednosti ALT i CK radi identifikacije limitiranog broja pacijenata kod kojih je ova vrsta terapije kontraindikovana. Vrednost CK bi svakako morala biti kontrolisana bar kod pacijenata koji su u visokom riziku od nastanka miopatije kao što su osobe starije životne dobi sa komorbiditetima, bolesnici koji su ranije imali neku vrstu mišićne patologije, ili bolesnici koji uzimaju lekove koji mo-

Tabela 33. Sažetak preporuka za praćenje vrednosti lipida i enzima kod pacijenata na terapiji smanjivanja vrednosti lipida

Praćenje vrednosti lipida
Koliko često bi trebalo pratiti vrednosti lipida?
• Pre započinjanja terapije smanjivanja vrednosti lipida analize bi trebalo uzeti najmanje dva puta, u intervalu od 1–12 nedelja, sa izuzetkom stanja gde je neophodno hitno započinjanje medikamentnog tretmana kao što je to u AKS-u.
Koliko često bi pacijentov lipidni profil trebalo proveravati nakon započinjanja terapije smanjivanja vrednosti lipida?
• 8 (±4) nedelja nakon započinjanja terapije • 8 (±4) nedelja nakon adaptiranja doze leka do postizanja ciljnih vrednosti
Koliko često bi trebalo pratiti vrednosti holesterola ili drugih lipidnih frakcija nakon što su postignute ciljane ili optimalne vrednosti holesterola?
• Na godišnjem nivou (osim ukoliko ima problema sa komplijansom ili postoji neki drugi konkretan razlog za češće kontrole vrednosti lipida).
Kontrola funkcije jetre i mišićnih enzima
Koliko često bi trebalo rutinski pratiti vrednosti hepatičnih enzima (ALT) kod pacijenata na terapiji smanjivanja vrednosti lipida?
• Pre početka terapije • 8 nedelja nakon započinjanja terapije ili bilo kog povećanja doze leka • Na godišnjem nivou ukoliko su vrednosti enzima <3xGRF
Šta ukoliko dođe do povišenja vrednosti enzima kod osobe koja uzima medikamente za smanjivanje vrednosti lipida?
Ukoliko su <3xGRF: • Nastaviti sa terapijom • Proveriti ponovo vrednosti enzima nakon 4–6 nedelja Ukoliko su vrednosti ≥3xGRF: • Prekinuti uzimanje statina ili smanjiti dozu, ponovo proveriti vrednosti hepatičnih enzima u periodu od 4–6 nedelja • Obazriv nastavak terapije se može razmatrati nakon vraćanja vrednosti ALT u okvir referentnih
Koliko često bi trebalo pratiti vrednosti CK kod pacijenata na terapiji medikamentima za smanjivanje vrednosti lipida?
Pre terapije: • Pre započinjanja terapije • Ukoliko su bazalne vrednosti CK >5xGRF, ne bi trebalo započeti terapiju medikamentima, ponovna kontrola. Praćenje • Nije neophodno rutinsko praćenje vrednosti CK. • Proveriti vrednost CK ukoliko kod pacijenta dođe do pojave mijalgije. Povećanu opreznost u vezi sa nastankom miopatije i povećanja vrednosti CK trebalo bi imati kod pacijenata sa povišenim rizikom kao što su: osobe starije životne dobi, postojanje konkomitantne terapije sa mogućnošću nastanka interakcija, korišćenje više medikamenata, insuficijencija jetre ili bubrega. Šta ukoliko dođe do povišenja vrednosti CK kod osobe na medikamentnoj terapiji smanjivanja vrednosti lipida? Ukoliko >5xGRF: • Prekinuti terapiju, proveriti bubrežnu funkciju i pratiti vrednost CK svake 2 nedelje. • Razmotriti mogućnost prolaznog povećanja vrednosti CK iz drugih razloga kao što je zamor mišića. • Razmotriti sekundarne uzroke miopatije ukoliko vrednosti CK ostanu povišene. Ukoliko ≤5xGRF: • Ukoliko nema mišićnih simptoma, nastaviti sa statinom (pacijente bi trebalo upozoriti da prijave simptome; razmotriti dalju kontrolu vrednosti CK). • Ukoliko postoji mišićna simptomatologija, redovno pratiti simptome i vrednost CK.

AKS = akutni koronarni sindrom; ALT = alanin aminotransferaza; CK = kreatin fosfokinaza; GRF = gornja referentna vrednost.

gu ostvariti interakciju sa statinima. Period praćenja se savetuje da bude u intervalima od 6–12 meseci radi uvida u pojavu potencijalnih toksičnih neželjenih efekata, mada takve procene imaju limitiranu naučnu osnovu. U jednom sistematskom pregledu literature²¹⁸ pokazano je da je incidenca lekovima uzrokovane hepatotoksičnosti kod pacijenata na medikamentnoj terapiji smanjivanja vrednosti lipida nepoznata, sa samo par dokumentovanih slučajeva u velikim randomizovanim studijama. Skorašnji pregledi literature²¹⁹ sugerišu da je primena dugoročne terapije smanjivanja vrednosti lipida bezbedna.

Ne postoji prediktivan značaj rutinske provere vrednosti CK zbog sumnje na rabdomiolizu s obzirom na to da su vrednosti ovog enzima povišene i u stanjima vezanim za povredu mišića ili intenzivniju fizičku aktivnost. Ipak, procena vrednosti CK se mora učiniti odmah kod onih pacijenata, posebno starijih osoba, sa simptomima bola u mišićima i mišićnom slabošću, a terapiju bi trebalo obustaviti ukoliko su te vrednosti > 5 puta od GRF. Kod pacijenata čiji testovi hepatične funkcije pokazuju vrednosti enzima tri puta veće od GRF, objašnjenje bi se moglo potražiti u povećanoj konzumaciji alkohola ili masnom oboljenju jetre nealkoholne etiologije, pri čemu se vrednosti enzima moraju pratiti. Ukoliko vrednosti enzima ostanu povećane, statine bi tada trebalo obustaviti, a nakon vraćanja vrednosti enzima na normalu obazrivo i pod kontrolom ih ponovo uvesti u terapiju. Nema puno dokaza koji idu u prilog činjenici da su neki od statina u većoj meri povezani sa mišićnim simptomima (bez promene CK) ili promenama vrednosti hepatičnih enzima.

U **Tabeli 33** su sumirane preporuke vezane za praćenje vrednosti lipida i enzima kod pacijenata na terapiji smanjivanja vrednosti lipida.

12. KAKO POBOLJŠATI PRIDRŽAVANJE NOVIH ŽIVOTNIH NAVIKA I KOMPLIJANSU VEZANU ZA MEDIKAMENTNU TERAPIJU

Prestanak pušenja, zdrav način ishrane i fizička aktivnost predstavljaju temelje prevencije u kardiologiji. Ovakav način života se najefektivnije postiže kroz formalne programe koji se bave prevencijom. Ovakve vrste programa su takođe izuzetno pogodne za započinjanje i kasnije titriranje doza u farmakološkoj terapiji, za postizanje terapijskih ciljeva, kao i za pridržavanje sadržaja ovih programa tokom dužeg vremenskog perioda, što sve konstantno poboljšava stopu preživljavanja bez neželjenih događaja.²²⁰ Ipak, u svakodnevnoj praksi, statini se uobičajeno propisuju u najnižim dozama i često ne budu titrirani u smislu povećanja doze radi postizanja terapijskih ciljeva. Takođe, pridržavanje ovakvih programa od strane pacijenata tokom dužeg vremenskog perioda nije zadovoljavajuće, jer naime skoro trećina ili više pacijenata prestane sa uzimanjem statina u okviru godine dana. Glavni razlozi zbog kojih više od polovine pacijenata koji boluju od KB i četiri od pet svih visoko rizičnih pacijenata ne postižu terapijske ciljeve jesu nepostojanje titracije doze statina na višu dozu, kao i loše pridržavanje samog terapijskog režima, a sve ovo za posledicu ima nepostizanje

maksimalne koristi koju ove strategije prevencije mogu da pruže.²²¹

S obzirom na navedeno, izazovi kliničke prakse bi bili započinjanje terapije kod pacijenata sa vaskularnom patologijom, kao i kod onih koji su u visokom riziku za nastanak KVB, zatim titracija doze leka do postizanja ciljnih vrednosti lipida gde god je to izvodljivo, kao i postizanje pridržavanja ovih režima od strane pacijenata.

Smatra se da je većina problema vezana za pridržavanje načina života slična onim u vezi sa komplijansom za terapiju smanjivanja vrednosti lipida. Dva najvažnija faktora koja doprinose nedovoljnom pridržavanju su zasigurno asimptomatska i dugoročna priroda bolesti. Drugi potencijalni determinišući faktori u vezi sa pridržavanjem su najverovatnije vezani za:

- demografske faktore kao što su starosno doba i edukacija
- bolesnikovo shvatanje i percepcija dislipidemija
- način na koji lekar organizuje samu terapiju
- ostvarena komunikacija između lekara i bolesnika
- uticaj samih zdravstvenih sistema i
- kompleksni hronični terapijski protokoli.

Loš socioekonomski status, nepismenost i nezaposlenost su važni faktori rizika vezani za slabo pridržavanje. Drugi važni faktori u vezi sa bolesnicima mogu uključivati i shvatanje i prihvatanje postojanja same bolesti, percepciju zdravstvenog rizika vezanog za bolest, saznanje o troškovima i koristi od terapije, kao i aktivno učešće u praćenju i donošenju odluka u vezi sa kontrolom bolesti.²²²

U **Tabeli 34** se nalaze neki od predloga koji bi mogli pomoći u poboljšanju bolesnikovog pridržavanja pravilnih životnih navika.

Tabela 34. Saveti za bolje prihvatanje promena načina života

• Razviti dobru komunikaciju i saradnju sa pacijentom.
• Uveriti se da pacijent shvata kako promena životnih navika utiče na kardiovaskularne bolesti i iskoristiti ovo kako bi se pridobilo pacijentovo posvećivanje promeni ponašanja.
• Istražiti potencijalne barijere u pokušaju ostvarivanja ovih promena.
• Kreirati zajedno sa pacijentom plan načina promene životnih navika koji je realan i ohrabrujuć.
• Povećati podršku pacijentovog truda da ostvari promene.
• Uključiti druge eksperte kada god je to potrebno i moguće.
• Organizovati raspored poseta u okviru perioda praćenja.

Odgovornost za pridržavanje mora biti podeljena između lekara, bolesnika i zdravstvenog sistema.

Dobri odnosi između pacijenata i njihovih lekara predstavljaju najvažniji uslov za ostvarivanje zadovoljavajućeg pridržavanja. Neke od važnih stavki u vezi sa ophođenjem lekara prema bolesnicima kao što su postojanje empatije i neosuđujućeg stava, laka dostupnost samog doktora, kvalitetna komunikacija i interakcija su se pokazali kao determinante pridržavanja pacijenata za terapijske režime.²²³

Pitanja u vezi sa zdravstvenim sistemom takođe imaju značajnu ulogu u promociji pridržavanja. U većini siromašnih zemalja rezerve lekova su limitirane, tako da ih često bolesnici moraju kupovati iz ličnih finansijskih sredstava.

Strategije vezane za poboljšanje dostupnosti lekova kao što su adekvatno finansiranje, pristupačne cene i pouzdani sistemi za snabdevanje imaju značajan uticaj na komplijansu bolesnika. Neke od bolje proučenih i poznatih determinanti pridržavanja hipolipidemijske terapije su vezane za aspekte samog terapijskog režima i podrazumevaju tolerabilnost samog leka, kompleksnost terapijskog protokola, cenu leka i trajanje terapije. U **Tabeli 35** su dati neki saveti koji bi mogli biti od pomoći za poboljšanje komplijanse kod onih vidova terapije gde postoji konkomitantna medikacija.

Tabela 35. Saveti za povećanje komplijanse kod terapija koje podrazumevaju korišćenje više medikamenta

• Ukoliko je moguće, pojednostaviti protokol doziranja smanjivanjem dnevnih doza, kao i doza konkomitantnih lekova.
• Izabrati jeftinije alternative.
• Pružiti jasno napisane i verbalno saopštene instrukcije.
• Porazgovarati sa pacijentom vezano za pridržavanje terapijskog protokola.
• Kreirati terapijski protokol shodno pacijentovim potrebama i načinu života.
• Uključiti pacijenta kao partnera u procesu terapije.
• Koristiti strategije vezane za način ponašanja (sistem podsećanja, znaci u ponašanju, kontrolisanje samog sebe, povratne informacije, podrška).

Kompleksnost režima je na primer faktor vezan za samu terapiju koji se smatra mogućim uzrokom nezadovoljavajućeg pridržavanja. Neki od faktora koji deluju konstruktivno na kompleksnost režima kao što su učestalost doziranja, broj medikamenata koji se uzima istovremeno i promene samih lekova, bili su analizirani u brojnim opservacionim studijama. Manji broj dnevnih doza lekova, monoterapija i manji broj promena samih lekova činioci su koji doprinose boljem pridržavanju.

Dok se ne ostvari bolji uvid u problem pridržavanja, trebalo bi usvojiti višestruke mere kako bi se pomoglo bolesnicima da se pridržavaju terapije lekovima za smanjivanje vrednosti lipida.

Pružaoци zdravstvenih usluga moraju biti svesni činjenice da je stopa pridržavanja terapijskog režima kod bolesnika sa dislipidemijom niska. S obzirom na ovo, oni bi trebalo da prođu obuku vezano za davanje saveta bolesnicima koji bi trebalo da budu konstruktivni i saopšteni na neosuđujući način, a sa primarnim ciljem pomoći bolesniku da se na zadovoljavajući način pridržava terapijskog rasporeda.

Potrebno je da bolesnici shvate značaj održavanja vrednosti lipida u fiziološkim granicama na dnevnoj bazi, kao i da koriste svoje lekove racionalno. Pored ovoga, moraju znati kako da se ponašaju u slučaju kada izostave planiranu dozu, zatim kako da prepoznaju neželjene efekte, kao i šta da urade kada se oni ispolje.

Iako se mnogo aktivnosti (npr. sopstvena kontrola pridržavanja, farmaceutski edukativni programi, medicinske sestre, farmaceut i drugi profesionalno-zdravstveni nemedicinski interventni protokoli) pokazalo efikasnim u smislu značajnog poboljšanja stope pridržavanja,²²⁴ postoji tendencija da se one implementiraju ponaosob. Od pristupa implementacije samo jednog faktora može se očekivati ograničena efektivnost ukoliko su faktori koji determinišu

pridržavanje u međusobnoj interakciji i potenciraju uticaj onog drugog, što je najverovatnije i slučaj.

Najefektivnijim pristupima se pokazalo tzv. ciljanje na više nivoa – na više od jednog faktora i sa više od jedne intervencije (aktivnosti). Nekoliko programa je pokazalo dobre rezultate koristeći ove višestruke timske pristupe. Zapravo, postoje dokazi koji podržavaju praksu timova u okviru inovativnih, modifikovanih zdravstvenih sistema, naspram tradicionalne, nezavisne lekarske prakse i sistema koji su minimalno strukturisani.²²¹

Većina činjenica u okviru ovih preporuka je izneta na osnovu publikovanih dokaza. Samo manji deo publikacija na osnovu kojih je pisan ovaj tekst je naveden u skraćenoj listi referenci ovih preporuka koja se nalazi nakon ovog teksta. Kompletan lista referenci je dostupna na sajtu ESC-a (www.escardio.org/guidelines).

References

1. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
2. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121–161.
3. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. 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.
4. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1–S78.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(Suppl 2): S1–S113.
6. 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.
7. 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.
8. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.

9. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743–753.
10. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 304–314.
11. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I M. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206: 611–616.
12. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–316.
13. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–1660.
14. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
16. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen A J, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. 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.
17. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. 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.
18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
20. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681–689.
21. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. 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.
22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
24. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–3222.
25. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
26. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER Study Group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
27. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. 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.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
30. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. 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.
31. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
32. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
33. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
34. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
35. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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.

36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsson A, Hradec J, Jánosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–2261.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
38. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–1356.
39. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. 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.
40. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
41. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD00481642.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
43. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118: 2047–2056.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 1846–1855.
48. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk. *Circulation* (in press).
49. Erqou S, Kaptoge S, Perry S, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–423.
50. 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.
51. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovvanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853.
52. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.
53. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen T. 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.
54. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 412–417.
55. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007; 192: 211–217.
56. Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet* 2007; 71: 611–619.
57. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a1095.
58. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH, Califf RM, Braunwald E. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1047–1051.
59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Reduction in C-reactive protein and LDL-cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175–1182.
60. Hu F, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569–2578.
61. Grundy SM. Lipids, nutrition and coronary heart disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
62. 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 diseases. *Arch Intern Med* 2009; 169: 659–669.
63. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146–1155.
64. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S5–S21.
65. Brown L, Rosner B, Willett W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30–42.
66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 351–359.
67. 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: doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811.
68. 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.
69. 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.

70. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003817.
71. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 830–839.
72. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Li S; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. 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.
73. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanols on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2262–2269.
74. 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.
75. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1128–1134.
76. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokoza S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. 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.
77. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzer KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483–1492.
78. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. 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.
79. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(Suppl): S1645–S1654.
80. Beulens JW, Rimm E, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HFJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007; 146: 10–19.
81. Rabkin SW. Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis. A control clinical trial. *Atherosclerosis* 1984; 53: 173–184.
82. Ordoñas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1509S–1517S.
83. NCEP Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
84. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009; 20: 41–49.
85. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycaemic 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.
86. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006; 27: 2–16.
87. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD004467.
88. PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: consensus on criteria. *Eur J Nutr* 2005; 44: 1/5–1/30.
89. 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.
90. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. 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.
91. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 1023–1033.
92. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–2026.
93. Mas R, Castano G, Illinait J, Fernández L, Fernández J, Alemán C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanols in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 439–447.
94. 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.
95. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Doanto KA, Fruchart J-C, James PT, Loria CM, Smith SC. 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.
96. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 257–265.
97. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitamins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655–666.
98. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. 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.
99. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Criselli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: S1–S16.
100. Catapano AL. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 431–447.
101. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
102. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; 340: c2197.
103. García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other

- statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 943–952.
104. 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.
 105. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin–fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 89–94.
 106. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99(Suppl): 22C–31C.
 107. Cziraky MJ, Willey VJ, Mckeeney JM, Karnat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006; 97: 61C–68C.
 108. 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.
 109. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8(suppl 1): S9–S13.
 110. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 384–392.
 111. 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.
 112. 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.
 113. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 19–28.
 114. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown G. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular 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.
 115. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010; 32: 615–625.
 116. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673–680.
 117. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 148–156.
 118. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidaemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 906–916.
 119. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Crooke ST. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
 120. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–1255.
 121. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634–1639.
 122. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. 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.
 123. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497–504.
 124. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.
 125. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
 126. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
 127. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d’Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
 128. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 3C–18C.
 129. Taskinen M-R, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD Study Investigators. 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.
 130. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101: 20B–26B.
 131. 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.
 132. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008; 101: 58B–62B.
 133. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kyllintiras I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1787–1794.
 134. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ. The ARBITER 6-HALT trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2721–2726.
 135. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189: 19–30.
 136. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098.

137. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JPT, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SBJ, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752–760.
138. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. 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.
139. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
140. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+ statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.
141. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
142. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, McGovern ME. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007; 192: 432–437.
143. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Terhakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1564–1572.
144. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–1298.
145. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
146. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding rescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29: 1354–1367.
147. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135–140.
148. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 (in press).
149. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.
150. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid sub-fractions and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 1999; 6: 682–685.
151. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
152. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zamboni A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102(10 Suppl): 1K–34K.
153. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–2122.
154. Veenkamp MS, 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.
155. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statintreated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2625–2633.
156. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
157. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.
158. 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.
159. Humphries SE, Whittall RA, Hubbert CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova T, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006; 43: 943–949.
160. Whittall RA, Scartezini M, Li K, Hubbert C, Reiner Z, Abbara A, Neil HA, Dedoussis G, Humphries SE. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolaemia patients. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 44–55.
161. Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment for hyperlipidaemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11: 279–288.
162. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgerirsson G. 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.
163. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010; 138: 25–31.
164. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243–2252.
165. Shufelt CL, Bayiey Merz C. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 221–231.
166. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Dettano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–534.
167. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, Lindback J, Stenestrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1362–1369.
168. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–1132.

169. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007; 153: 552–558.
170. 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.
171. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1225–1236.
172. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen M-R, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.
173. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J. 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.
174. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Survival Study. 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.
175. 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* 2009; 141: 157–166.
176. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005; 95: 254–257.
177. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 760–765.
178. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIprevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
179. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reloaded in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 558–565.
180. Kjekshus J, Pedersen T, Olsson A, Færgeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249–254.
181. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. 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.
182. Kush KK, Waters DD, Bittner V, Deedewania PC, Kastelein JJP, Lewis SJ, Wenger NK. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007; 115: 576–583.
183. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. 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.
184. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. 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.
185. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi G. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1479–1482.
186. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dykmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes B, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitaz G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325–331.
187. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131–1135.
188. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2519–2523.
189. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 37–45.
190. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JFM, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1782–1789.
191. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3748–3754.
192. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; 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.
193. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006–2016.
194. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117–124.
195. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333: 621–627.
196. Wenke K, Meiser B, Thierry J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; 96: 1398–1402.
197. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient part IV: drug–drug interactions. *Circulation* 2005; 111: 230–239.
198. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD005019.
199. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009; 87: 771–775.
200. Mc Dermott MM, McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2157–2162.
201. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987; 1: 616–620.
202. Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000123.
203. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004; 177: 433–442.

204. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007; 46: 373–386.
205. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902–2909.
206. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skorić B, Reiner Ž. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1107–1109.
207. 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.
208. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 967–976.
209. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, verhaagen HJ, Kan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 980–989.
210. 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.
211. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation* 2001; 103: 387–392.
212. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006; 7: 404–410.
213. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17: 404–410.
214. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, Martinez E, Nair D, Powderly WG, Reiss P, Sutinen J, Vigano A; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008; 9: 72–81.
215. Van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, Vogel M, Fätkenheuer G, van der Ven A, Kroon F, Rockstroh J, Wyen C, Bäumer A, de Groot E, Koopmans P, Stroes E, Reiss P, Burger D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 1127–1132.
216. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1105–1108.
217. Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, Sparks C, Zeigler L, Albertson BD. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med* 2008; 121: 604–610.
218. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423–1429.
219. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97: 89C–95C.
220. Rasmussen JN, Chong A, Alten DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177–186.
221. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. 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.
222. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors: the PERCRO survey. *Prev Med* 2010; 51: 494–496.
223. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213: 598–603.
224. Sloss EM, Solomon DH, Shekelle PG, Young RT, Saliba D, MacLean CH, Rubenstein LZ, Schnelle JF, Kamberg CJ, Wenger NS. Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 363–369.