

# Džepni vodič Evropskog udruženja kardiologa

## ESC/EAS Smernice za lečenje dislipidemija za 2019. godinu modifikacija lipida u cilju smanjenja kardiovaskularnog rizika\*

Radna grupa za upravljanje dislipidemijama Evropskog Kardiološkog Društva i  
Evropskog Društva za Aterosklerozu (EAS)

### Predsedavajući

#### François Mach

Departman za Kardiologiju, Univerzitetska bolnica u Ženevi,  
4 Gabrielle Perret-Gentil, 1211 Ženeva, Švajcarska  
Tel: +41 22 372 71 92; Faks: +41 22 372 72 29, e-mail: [francois.mach@hcuge.ch](mailto:francois.mach@hcuge.ch)

#### Colin Baigent

Departman za Zdravlje Stanovništva Nuffield, Univerzitet u Oksfordu, zgrada Richard Doll,  
Roosevelt Drive, Oksford OKS3 7LF, Ujedinjeno Kraljevstvo  
Tel: +44 1865743741, Fak: +44 1865743985, e-mail: [colin.baigent@ndph.ox.ac.uk](mailto:colin.baigent@ndph.ox.ac.uk)

#### Alberico L. Catapano<sup>1</sup>

Departman za Farmakološke i Biomolekularne nauke, Univerzitet u Milanu,  
Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, i Multimedica IRCCS (MI), Italija  
Tel: +39 02 5031 8401, Fak: +39 02 5031 8386, e-mail: [alberico.catapano@unimi.it](mailto:alberico.catapano@unimi.it)

### Članovi radne grupe:

Konstantinos C. Koskinas (Švajcarska), Manuela Casula<sup>1</sup> (Italija), Lina Badimon (Španija), M. John Chapman<sup>1</sup> (Francuska), Gui G. De Backer (Belgija), Victoria Delgado (Holandija), Brian A. Ference (Ujedinjeno Kraljevstvo), Ian Maklím Graham (Irska), Alison Halliday (Ujedinjeno Kraljevstvo), Ulf Landmesser (Nemačka), Borislava Mihajlova (Ujedinjeno Kraljevstvo), Terje R. Pedersen (Norveška), Gabriele Riccardi<sup>1</sup> (Italija), Dimitrios J. Richter (Grčka), Marc S. Sabatine (Sjedinjene Američke Države), Marja-Riitta Taskinen<sup>1</sup> (Finska), Lale Tokgozoglu<sup>1</sup> (Turska), Olov Viklund<sup>1</sup> (Švedska).

<sup>1</sup>Predstavnici Evropskog Društva za Aterosklerozu (EAS)

### Entiteti ESC-a koji su učestvovali u izradi ovog dokumenta:

**Udruženja:** Udruženje za Akutnu Kardiovaskularnu Negu (ACCA), Udruženje Kardiovaskularnih Medicinskih Sestara i Srodnih Profesija (ACNAP), Evropsko Udruženje za Kardiovaskularni Imidžing (EACVI), Evropsko Udruženje za Preventivnu Kardiologiju (EAPC), Evropsko Udruženje za Perkutane Kardiovaskularne Intervencije (EAPCI).

**Saveti:** Savet za Kardiološku Praksu, Savet za Hipertenziju, Savet za Moždani Udar.

**Radne grupe:** Aorta i Periferne Vaskularne Bolesti, Aterosklerozu i Vaskularna Biologija, Kardiovaskularna Farmakoterapija, e-Kardiologija, Tromboza.

### Osoblje ESC-a:

Veronica Dean, Erika Matuizaitė, Catherine Despres (Sophia Antipolis, Francuska).

\* Prilagođeno iz " ESC/EAS Vodiča za lečenje dislipidemija za 2019. godinu: modifikacija lipida u cilju smanjenja kardiovaskularnog rizika" (*European Heart Journal*; 2019 - doi: 10.1093 / eurheartj / ehz455).

## Sadržaj

1. Ukupni kardiovaskularni rizik. ....	4
1.1 Procena ukupnog kardiovaskularnog rizika .....	4
1.2 Nivoi rizika .....	15
2. Lipidi i lipoproteini .....	19
2.1 Biološka uloga lipida i lipoproteina .....	19
3. Ciljevi lečenja .....	22
4. Modifikacije životnog stila za poboljšanje lipidnog profila .....	24
4.1 Uticaj načina života na nivo holesterola i lipoproteina niske gustine..	24
4.2 Preporuke za promene životnog stila za poboljšanje lipidnog profila plazme .....	25
4.3 Dijetalni dodaci i funkcionalna hrana za lečenje dislipidemija .....	25
4.4 Ostale karakteristike zdrave ishrane koje doprinose prevenciji kardiovaskularnih bolesti .....	26
5. Lekovi za lečenje dislipidemija .....	27
5.1 Statini .....	27
5.2 inhibitori apsorpcije holesterola .....	29
5.3 Sekvestranti žučne kiseline .....	30
5.4 Inhibitori subtilisin proprotein konvertaze / kexin tipa 9 (PCSK 9) ..	30
5.5 Lomitapid .....	31
5.6 Mipomersen .....	31
5.7 Fibrati .....	31
5.8 n-3 masne kiseline .....	32
5.9 Strategije za kontrolu holesterola u plazmi .....	32
6. Lečenje dislipidemija u različitim kliničkim okruženjima .....	37
6.1 Familijarna hiperholesterolemija .....	37
6.2 Žene .....	40
6.3 Stariji ljudi .....	40

6.4 Dijabetes i metabolički sindrom. ....	40
6.5 Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom i pacijenti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji. ....	43
6.6 Moždani udar . ....	44
6.7 Srčana slabost I valvularne bolesti . ....	45
6.8 Hronična bubrežna insuficijencija. ....	45
6.9 Transplantacija. ....	46
6.10 Periferna arterijska bolest. ....	46
6.11 Ostale posebne populacije u riziku od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. ....	47
7. Inflamacija . ....	47
8 .Praćenje lipida i enzima kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida . .	48
9. Isplativost prevencije kardiovaskularnih bolesti modifikacijom lipida . . . .	49
10. Strategije za podsticanje usvajanja zdravih promena u načinu života i pridržavanje terapija za modifikovanje lipida . ....	50

## Skraćenice i akronimi

ABI	brahijalni indeks gležnja	HbA1c	glikolizirani hemoglobin
ACS	akutni koronarni sindrom	HBI	hronična bubrežna insuficijencija
ALT	alanin aminotransferaza	HDL	lipoprotein visoke gustine
Apo	apolipoprotein	HDL-C	lipoprotein holesterola visoke gustine, HIV virus humane imunodeficijencije
ASKVB	aterosklerotska kardiovaskularna bolest	HoFH	homozigotna familijarna hiperholesterolemija
BMI	indeks telesne mase	ICD	Međunarodna Klasifikacija Bolesti
BP	krvni pritisak	IDL	lipoproteini srednje gustine
CABG	koronarna bypass hirurgija	LDL	lipoprotein niske gustine
CAC	kalcijum koronarne arterije	LDL-C	lipoprotein holesterola niske gustine
CAD	bolest koronarnih arterija	Lpo (a)	lipoprotein (a)
CHD	koronarna bolest srca	MI	infarkt miokarda
CIID	hronično imuno posredovane hronične bolesti	ODISSEI	Evaluacija Kardiovaskularnih Ishoda Posle Akutnog Koronarnog Sindroma Tokom Tretmana Alirocumab-om
CK	kreatin kinaza	PAB	periferna arterijska bolest
CPG	Odbor za Praktične Vodiče	PCI	perkutana koronarna intervencija
CRP	C-reaktivni protein	PCSK9	Inhibitor subtilisin proprotein konvertaze /kexin tip 9
CT	komputerizovana tomografija	PUFA	polinezasićene masne kiseline
CV	kardiovaskularni	RCT	randomizovano kontrolisano ispitivanje
CVD	kardiovaskularne bolesti	SBP	sistolni krvni pritisak
DHA	dokozaheksaenska kiselina	SCORE	sistematska procena koronarnog rizika
DLCN	Holandska Mreža Lipidnih Klinika	TMB	teška mentalna bolest
DM	dijabetes melitus	TC	totalni holesterol
EAPC	Evropsko Udruženje za Preventivnu Kardiologiju	T1DM	dijabetes melitus tip 1
EAS	Evropsko Udruženje za Ateroskleroza	T2DM	dijabetes melitus tip 2
eGFR	procenjena brzina glomerularne filtracije	TG	trigliceridi
EMA	Evropska Agencija za Lekove	TIA	tranzitorni ishemijski atak
ESC	Evropsko Udruženje Kardiologa	TRL	lipoprotein bogat trigliceridima
FDA	Uprava za Hranu i Lekove SAD	GGN	gornja granica normale
FH	familijarna hiperholesterolemija	VLD li	poprotein vrlo niske gustine
FOURIER	Budući Kardiovaskularni		
Ishodi	Istraživanje sa PCSK9 inhibicijom kod pojedinaca sa povećanim rizikom		
GFR	brzina glomerularne filtracije		

## Razvoj Zajedničke Radne Grupe za Vodiče

Ove smernice predstavljaju konsenzus Evropske Radne Grupe zasnovane na dokazima, uključujući Evropsko Udruženje Kardiologa (ESC) i Evropsko Udruženje za Aterosklerozu (EAS). Ovaj dokument je razvijen za zdravstvene radnike kako bi se olakšala informisana komunikacija sa pojedincima o njihovom kardiovaskularnom riziku (CV) i koristi od usvajanja i održavanja zdravog načina života i rane modifikacije lipidno-povezanih CV rizika. Nivo dokaza i snaga preporuka pojedinih opcija lečenja mereni su i klasifikovani prema unapred definisanim skalama, kao što je navedeno u nastavku

### ESC Klasa preporuke

	Definicija	Upotrebno izražavanje
<b>Klasa I</b>	Dokaz i /ili opšti dogovor da je određeni tretman / lek ili postupak upotrebljiv, koristan, efikasan.	Preporučeno je ili indikovano
<b>Klasa II</b>	Konfliktni dokazi i/ili razflaženje misljenja o korisnosti / efikasnosti datog tretmana ili postupka.	
<b>Klasa IIa</b>	Težina dokaza/mišljenja govori u prilog korisnosti/efikasnosti.	Treba razmotriti
<b>Klasa IIb</b>	Korisnost/efikasnost je manje potvrđena dokazima/mišljenjem	Može se razmotriti
<b>Klasa III</b>	Dokaz ili opšti dogovor da određeni tretman ili postupak nije koristan /efikasan, a u nekim slučajevima može biti štetan.	Ne preporučuje se

©ESC

### ESC Nivo dokaza

<b>Nivo dokaza A</b>	Podaci dobijeni iz više kliničkih randomizovanih studija ili meta-analiza.
<b>Nivo dokaza B</b>	Podaci dobijeni iz jedne kliničke randomizovane studije ili velikih nerandomizovanih studija
<b>Nivo dokaza C</b>	Konsenzus mišljenja stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivnih studija, registra.

©ESC

## 1. Ukupni kardiovaskularni rizik

KV rizik u kontekstu ovih smernica predstavlja verovatnoću da će osoba razviti fatalni ili nefatalni aterosklerotski KV događaj tokom određenog vremenskog perioda. Ukupni rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB) izražava kombinovani uticaj niza faktora rizika na ovaj procenjeni rizik. U ovim smernicama se bavimo lipidnim doprinosom ukupnom KV riziku i kako upravljati njime na kliničkom nivou.

### 1.1 Procena ukupnog kardiovaskularnog rizika

Sve trenutne smernice o prevenciji aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKVB) u kliničkoj praksi preporučuju procenu ukupnog rizika za KVB. Sprečavanje ASKVB kod određene osobe trebalo bi biti prilagođeno njenom ukupnom KV riziku: što veći rizik, tretman bi trebao biti intenzivniji.

Razvijeni su jednostavni principi procene rizikau ovim smernicama se mogu definisati na sledeći način:

(1) Osobe sa:

- dokumentovanom ASKVB
- dijabetes tipa 1 ili 2
- veoma visok nivo pojedinačnih faktora rizika
- hronična bolest bubrega (CKD) su automatski u vrlo visokom ili visokom KV riziku,

Za ove osobe nisu potrebni modeli za procenu rizika; svima njima je potreban aktivan tretman svih faktora rizika.

(2) Za sve ostale, pod pretpostavkom zdrave ljude, za procenu ukupnog KV rizikapreporučuje se procena rizika sistemima poput SCORE-a, jer mnogiljudi imaju nekoliko faktora rizika koji u kombinaciji mogu rezultirati neočekivano visokim nivoom ukupnog KV rizika. SCORE sistem procenjuje kvotu 10- godišnjeg kumulativnog rizikaod prvog fatalnog aterosklerotskog događaja, bilo da je to srčani udar, moždani udar ili druga okluzivna arterijska bolest, uključujući iznenadnu srčanu smrt.

Procene rizika izrađene su kao grafikoni za regione visokog i niskog rizika (slike 2 i 3). Svi kodovi Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB) koji su u vezi sa smrtnim ishodima vakularnog porekla uzrokovanih aterosklerozom su uključeni.

SCORE podaci pokazuju da je ukupni rizik od kardiovaskularnog događaja oko tri puta veći od rizika od fatalnog kardiovaskularnog događaja kod muškara-

ca, pa se SCORE rizik od 5% prevodi u ukupni (fatalni + nefatalni ) KV rizik od ~15% , multiplikator je veći kod žena i niži kod starijih ljudi.

Desetogodišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti kod populacije visokog ili niskog KV rizika zasnovan je na sledećim faktorima KV rizika (starost, pol, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol), prikazanim na [Slikama 1 i 2](#).

Da bi se rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti konvertovao u rizik od ukupnih (fatalnih + nefatalnih) kardiovaskularnih bolesti, potrebno je pomnožiti sa 3 kod muškaraca i sa 4 kod žena i nešto manje kod starijih ljudi. Napomena: SCORE grafikoni namenjeni su za upotrebu kod ljudi koji nemaju ozbiljnu kardiovaskularnu bolest, dijabetes (tip 1 i 2), hroničnu bolest bubrega, porodičnu hiperholesterolemiju ili veoma visok nivo pojedinačnih faktora rizika, jer su takvi ljudi već izloženi visokom riziku i trebaju intenzivan tretman faktora rizika.

Grafikoni SCORE rizika prikazani na slikama 1 i 2 malo se razlikuju od onih u smernicama Evropskog društva za kardiologiju / Evropskog društva za aterosklerozu iz 2016. godine za lečenje dislipidemija i Evropskih smernica za prevenciju kardiovaskularnih bolesti:

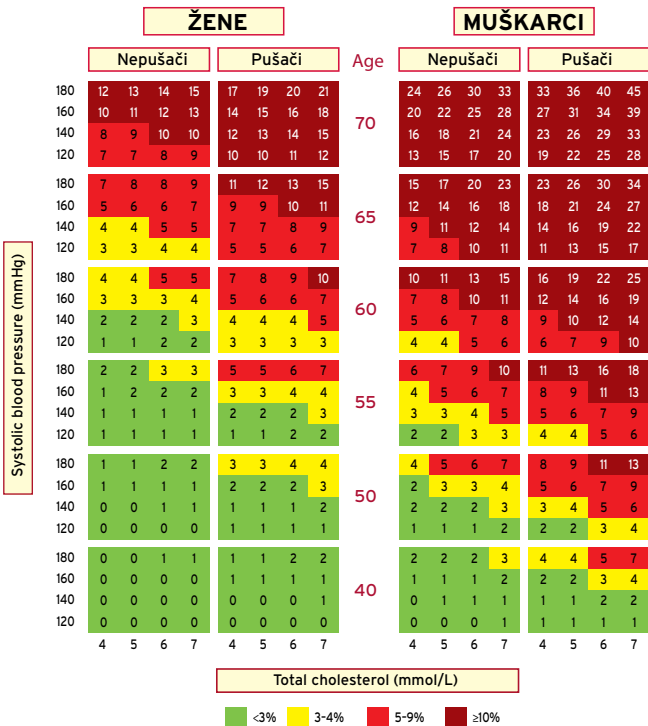
1. starost je produžena od 65 do 70 godina;
2. interakcija između starosne dobi i svakog od ostalih faktora rizika je uključena, čime se smanjuje precenjivanje rizika kod starijih osoba u originalnim tabelama sistematske procene koronarnog rizika;
3. holesterolski opseg od 8 mmol/L je isključen jer će se takve osobe kvalifikovati za dalju procenu u svakom slučaju.

Kliničari često traže pragove za pokretanje određenih intervencija. Ovo je problematično jer je rizik kontinuiran i ne postoji prag na kome se, na primer,

# Slika 1. SCORE grafikonza Evropsku populaciju sa visokim kardiovaskularnim rizikom

## SCORE Kardiovaskularni grafikon rizika 10-godišnji rizik od fatalne KVB

Visokorizični regioni Evrope

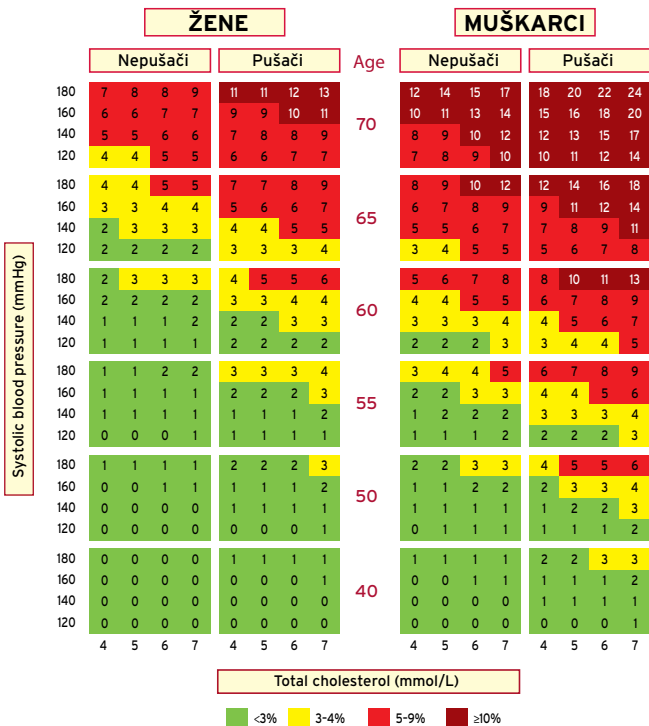




## Slika 2. SCORE grafikon za Evropsku populaciju sa niskim kardiovaskularnim rizikom

### SCORE Kardiovaskularni grafikon rizika 10-godišnji rizik od fatalne KVB

Niskorizični regioni Evrope



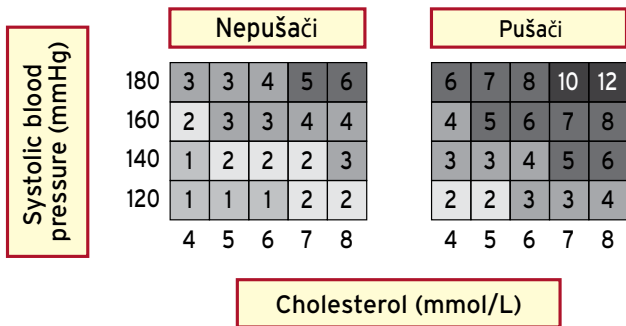
lek automatski uključuje. Ovo važi za sve kontinuirane faktore rizika kao što su holesterol u plazmi ili sistolni KP (SKP). Stoga, ciljevi koji su predloženi u ovom dokumentu odražavaju ovaj koncept.

Poseban problem se odnosi na mlade ljude sa visokim nivoom faktora rizika; nizak apsolutni rizik može sakriti vrlo visok relativni rizik koji zahteva najmanje intenzivne savete o načinu života. Da bi se motivisali mladi (tj ispod 40 godina) da ne odgađaju promenu svog nezdravog načina života, mogla bi bitikorisna procena njihovog relativnog rizika - koji ilustruje da promene načina života mogu suštinski smanjiti relativni rizik (slika 3).

Drugi pristup ovom problemu je upotreba KV rizika životne dobi . Rizična životna dob osobe sa više KV faktora rizika je starost osobe sa istim nivoom

**Slika 3. Grafikon za procenu relativnog rizika 10-godišnjeg kardiovaskularnog mortaliteta kod mladih.**

Ovaj grafikon pokazuje (za mlade ljude) relativni rizik 10-godišnjeg kardiovaskularnog mortaliteta kod pušača u poređenju sa rizikom kod nepušača sa sistolnim krvnim pritiskom 120 mm Hg i holesterolom od 4 mmol/L (donji levi ugao). Holesterol: 1 mmol/L = 38,67 mg/dL.



©ESC

rizika, ali sa idealnim nivoima faktora rizika. Dakle, 40-godišnjak sa visokim rizikom imao bi rizičnu starost + 65 godina. Rizična starost može se proceniti vizuelno gledanjem SCORE grafikona (kao što je prikazano na [Slici 4](#)). U ovom grafikonu, rizična dob osobe sa faktorima rizika definisana je kao starost u kojoj bi osoba sa idealnim nivoima faktora rizika dostigla isti nivo rizika. Idealni faktori rizika su pušenje, ukupni holesterol (TC) +4 mmol / L (+155 mg / dL) i SBP +120 mmHg. Rizična starosna dob se takođe automatski izračunava kao deo poslednje revizije HeartScore-a (<http://www.HeartScore.org>).

Pokazalo se da je rizik životne dobi nezavisan u odnosu na korišćenu KV krajnju tačku, može se koristiti u bilo kojoj populaciji bez obzira na početni rizik ili sekularne promene mortaliteta, i time se izbegava potreba za rekali-bracijom.

Životni rizik je drugi pristup koji ilustruje uticaj faktora rizika koji mogu biti korisni kod mlađih ljudi. Što je veće opterećenje faktorima rizika, veći je i životni rizik. Ovakav pristup stvara veći rizik za mlađe ljude zbog dužeg vremena izlaganja. Stoga je ovo korisnije kao način prikazivanja rizika nego kao vodič za lečenje, jer se terapijska ispitivanja zasnivaju na fiksnom periodu praćenja, a ne na riziku tokom života.

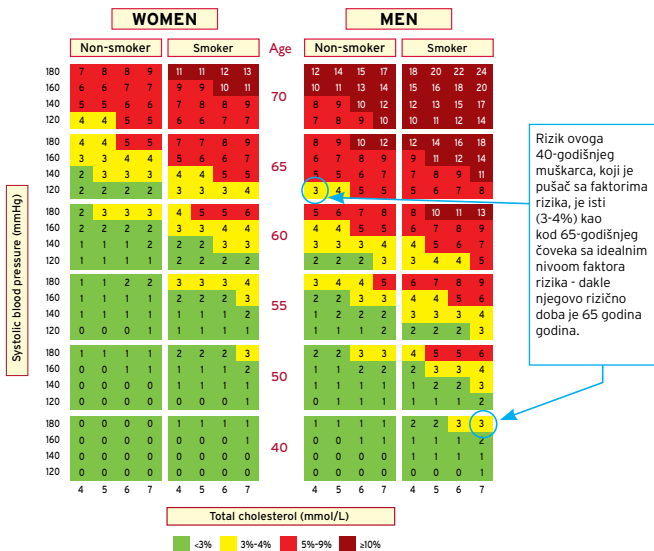
Drugi problem se odnosi na starije ljude. U nekim starosnim kategorijama većina ljudi, posebno muškarci, će imati procenjen 10-godišnji kumulativni KV rizik od smrti koji prelazi 5-10%, zasnovan samo na starosnoj dobi, čak i kada su drugi nivoi faktori KV rizika relativno niski. Stoga, pre započinjanja lečenja kod starijih osoba, kliničari treba pažljivo da procene pacijente. Relativna snaga faktora rizika varira u zavisnosti od starosne dobi i SCORE sistem procenjuje rizik kod starijih ljudi (to jest, onih starijih od 65 godina). Ove smernice sadrže ilustrativne karte za starije ljude (videti [Slike 1 i 2](#)).

Dok stariji ljudi imaju koristi od prestanka pušenja, kontrole hipertenzije i hiperlipidemije, potrebna je klinička procena da bi se izbegli neželjeni efekti prekomerne terapije.

## Slika 4. Ilustracija koncepta starosnog rizika

### 10-year risk of fatal CVD

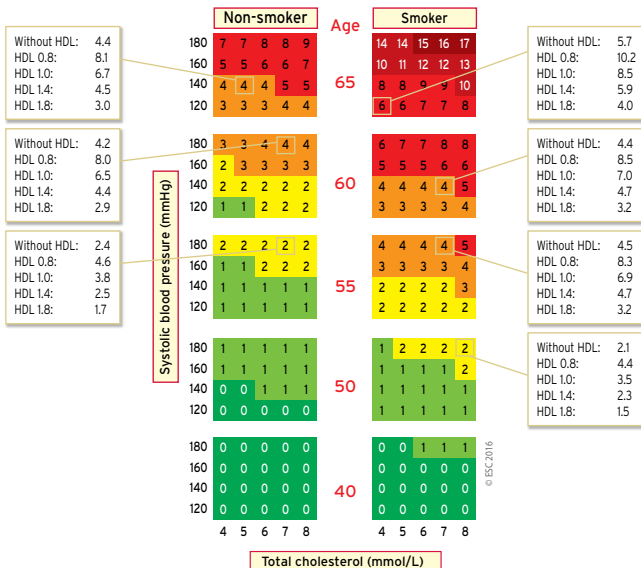
Low-risk regions of Europe (age interactions included)



Rizik ovoga 40-godišnjeg muškarca, koji je pušač sa faktorima rizika, je isti (3-4%) kao kod 65-godišnjeg čoveka sa idealnim nivoom faktora rizika - dakle njegovo rizično doba je 65 godina godina.

Dodatni uticaj HDL-C na procenu rizika prikazan je na slikama 5 i 6; HDL-C se može koristiti za povećanje preciznosti procene rizika. U ovim tabelama HDL-C se kategorički koristi. Elektronska verzija SCORE-a, HeartScore (<http://www.heartscore.org>), je modifikovana da HDL-C uzme u obzir kao kontinuiranu varijablu. Kliničari trebaju biti svesni da kod ekstremno visokih vrednosti (iznad ~2,3 mmol / L (90 mg / dL)) HDL-C postoji povećan rizik od ASKVB, pa se kod takvih nivoa HDL-C ne može koristiti kao prediktor rizika.

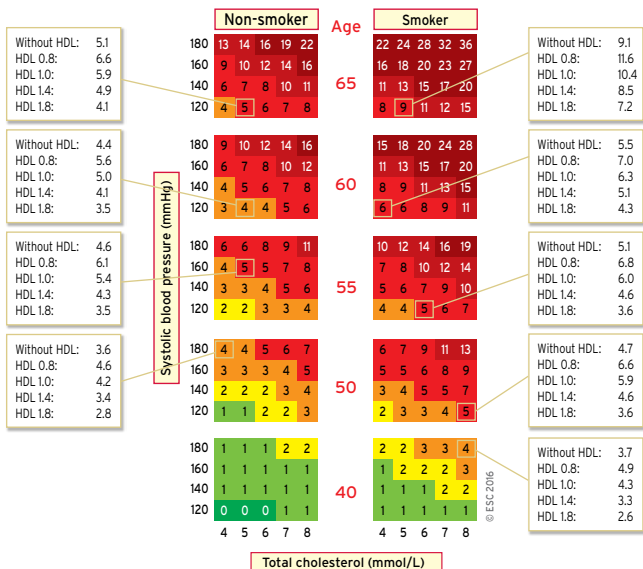
## Slika 5. Funkcija rizika sa lipoproteinskim holesterolom visoke gustine za žene u populaciji visokog rizika od kardiovaskularnih bolesti.



©ESC

HDL = lipoprotein visoke gustine.

## Slika 6. Funkcija rizika sa lipoproteinskim holesterolom visoke gustine za muškarce u populaciji visokog rizika od kardiovaskularnih bolesti



HDL = lipoprotein visoke gustine

## Box 1. Kako se koriste tabele za procenu rizika

Da biste procenili nečiji 10-godišnji rizik od smrti od KVB, pronađite tabelu za njegov/njen pol, pušački status i starost. Unutar tabele pronađite ćeliju koja je najbliža KP i TC te osobe. Procene rizika trebaće biti prilagođene ka nagore kako osoba pristupi sledećoj starosnoj kategoriji.

Rizik se u početku procenjuje na osnovu nivoa TC i sistolnog KP pre lečenja, ako je poznat. Što je duže lečenje i što je efikasnije, to je veće smanjenje rizika, ali generalno neće biti više od jedne trećine osnovnog rizika. Na primer, za osobu koja se nalazi na antihipertenzivnom lečenju kod koje KP pre lečenja nije poznat, ako je ukupni KV SCORE rizik 6%, ukupni rizik pre tretmana je mogao biti 9%.

Osobama niskog rizika trebalo bi ponuditi savete za održavanje svog statusa niskog rizika. Iako nijedan prag nije univerzalno primenljiv, intenzitet saveta treba da raste sa povećanjem rizika.

Grafikoni se mogu koristiti da daju neke indikacije o efektima smanjenja faktora rizika, s obzirom da očigledno postoji vreme kašnjenja pre nego što se rizik smanji. Uopšteno, ljudi koji prestanu pušiti prepolovili su svoj kumulativni rizik za relativno kratko vreme.

©ESC

BP = krvni pritisak; CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna bolest; SCORE = sistematska procena koronarnog rizika; TC = ukupni holesterol.

## Box 2. Grafikoni za procenu rizika za različite zemlje

**Grafikone niskog rizika** treba uzeti u obzir za upotrebu u Austriji, Belgiji, Kipru, Danskoj, Finskoj, Francuskoj, Nemačkoj, Grčkoj, Islandu, Irskoj, Izraelu, Italiji, Luksemburgu, Holandiji, Norveškoj, Malti, Portugalu, Sloveniji, Španiji, Švedskoj, Švajcarskoj i Velikoj Britaniji.

**Grafikone visokog rizika** treba razmotriti za upotrebu u Albaniji, Alžiru, Jermeniji, Bosni i Hercegovini, Hrvatskoj, Češkoj, Estoniji, Mađarskoj, Latviji, Libanu, Libiji, Litvaniji, Crnoj Gori, Maroku, Poljskoj, Rumuniji, Srbiji, Slovačkoj, Tunisu i Turskoj.

Neke zemlje imaju stopu smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti > 350/100 000, a **grafikon visokog rizika** može potceniti rizik. To su Azerbejdžan, Belorusija, Bugarska, Egipat, Gruzija, Kazahstan, Kirgistan, Severna Makedonija, Republika Moldavija, Ruska Federacija, Sirija, Tadžikistan, Turkmenistan, Ukrajina i Uzbekistan.

©ESC

### Box 3. Kvalifikatori

Grafikoni mogu pomoći u proceni i upravljanju rizikom, ali moraju se tumačiti u svetlu znanja i iskustava kliničara i verovatnoće KVB kod pacijenta pre testiranja.

Rizik će biti precenjen u zemljama kojim se smanjuje mortalitet od KVB, a podcenjen u zemljama u kojima smrtnost raste. Ovo se rešava rekalkulacijom (<http://www.heartscore.org>).

Procene rizika su niže kod žena nego kod muškaraca. Međutim, rizik se samo odlaže kod žena; rizik 60-godišnje žene sličan je riziku 50-godišnjeg muškarca. Konačno više žena nego muškaraca umire od KVB

Relativni rizici mogu biti neočekivano visoki kod mladih ljudi, čak i ako su apsolutni nivoi rizika niski. Tabela relativnog rizika (Slika 3) i procenjen rizik starosne dobi (Slika 4) mogu biti od koristi za identifikaciju i savetovanje takvih osoba.

©ESC

### Box 4 Faktori koji modifikuju SCORE rizik

Socijalna deprivacija- izvor mnogih uzroka KVB.

Gojaznost i centralna gojaznost mereno indeksom telesne mase, odnosno obimom struka

Fizička neaktivnost.

Psihosocijalni stres uključujući vitalnu iscrpljenost.

Porodična anamneza prevremene KVB (muškarci: <55 godina i žene: <60 godina).

Hronični imuno-posredovani inflamatorni poremećaj.

Veliki psihijatrijski poremećaji.

Lečenje infekcije virusa humane imunodeficijencije (HIV).

Atrijalna fibrilacija.

Hipertrofija leve komore.

Hronična bolest bubrega.

Sindrom opstruktivne apneje u snu ( sleep apnea).

Bezalkoholna bolest masne jetre.

©ESC

KVB = kardiovaskularna bolest.



## Box 5. Procena rizika: ključne poruke

Kod naizgled zdravih osoba rizik od KVB najčešće je rezultat višestrukih, međusobno delujućih faktora rizika. To je osnova za ukupnu procenu i upravljanje KV rizikom .

Screening faktora rizika, uključujući lipidni profil, treba razmotriti kod muškaraca >40 godina, i kod žena >50 godina ili u onih koje su u post-menopauzi.

Sistem procene rizika, kao što je SCORE, može vam pomoći u donošenju logičnih odluka , a može pomoći i u izbegavanju kako nedovoljne primene tretmana tako i preteranog lečenja.

Određeni pojedinci su označeni da su pod visokim ili veoma visokim rizikom od KVB bez potrebe za ocenjivanjem rizika, a svi faktori rizika zahtevaju neposrednu pažnju. To važi za pacijente sa dokumentovanom KVB, starije osobe sa dugogodišnjom DM, porodičnom hiperholesterolemijom, hroničnom bubrežnom bolešću, karotidnim ili femoralnim plakovima, kalcijuma skorom koronarnih arterija > 100 ili ekstremno povišenim vrednostima Lp (a).

Svi sistemi procene rizika su relativno grubi i zahtevaju pažnju prilikom kvalifikovanih iskaza.

Dodatni faktori koji utiču na rizik mogu se primeniti u sistemima za elektronsku procenu rizika, kao što je HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)).

Pristup ukupnom riziku omogućava fleksibilnost; ako se optimalna kontrola ne može postići jednim faktorom rizika, pokušaj kontrole ostalih faktora može i dalje umanjiti rizik.

©ESC

KV = kardiovaskularni; KVB = kardiovaskularna bolest; DM = dijabetes melitus; SCORE = Sistematska procena koronarnog rizika.

### 1.2 Nivoi rizika

Ukupna procena KV rizika je deo kontinuiteta. Tačke preseka koje se koriste za definisanje visokog rizika su delom proizvoljne , a delom zasnovane na nivoima rizika kod kojih je korist očigledna u kliničkim ispitivanjima. U kliničkoj praksi treba razmotriti praktična pitanja u vezi sa lokalnim zdravstvenim sistemima. Ne samo da treba identifikovati i upravljati onima sa visokim rizikom, već i oni sa umerenim rizikom treba da dobiju i stručne savete u vezi sa promenama u načinu života; u nekim slučajevima će biti potrebna terapija lekovima za smanjenje aterosklerotskog rizika.

Ljudima koji su u niskom riziku treba dati savete koji će im pomoći da zadrže taj status. Dakle, intenzitet preventivnih mera treba da bude prilagođen ukupnom KV riziku pacijenta. Najjači pokretač ukupnog KV rizika je starost, koja se može smatrati „vremenom izlaganja“ faktorima rizika. Iz tih razloga, Radna grupa predlaže sledeće kategorije rizika i ciljeve LDL-C, zasnovane na naj-

boljim raspoloživim dokazima i u idealnom okruženju sa neograničenim resursima. Ove kategorije predstavljaju savet savršenstva, ali su ti ideali samo za smernice i praktično odlučivanje mora biti zasnovano na onome što je primereno lokalnoj situaciji.

Uzimajući u obzir ova razmatranja, predložimo nivoe ukupnog KV rizika prikazanih u **Tabeli 1.**

**Tabela 1. Kategorije kardiovaskularnog rizika**

<b>Veoma-visok rizik</b>	<p>Ljudi sa bilo čim od sledećeg:            Dokumentovana ASKVB, bilo kHnički iH neds osmisleno neldm od imingom metoda.</p>
	<p>Dokumentovana ASKVB uključuje prethodni ACS (MI iH nestabilnu anginu), stabilnu anginu, koionainu revaskularizaciju (PCL CABG i drugi postupci revaskularizacije arterija), moždani udar i TLA, i perifernu arterijsku bolest. Nedvosmisleno imingom dokumentovana ASKVB uključuje one nalaze za koje se zna da predviđaju kHničke događaje, poput značajnog plaka na koronarnoj angiografiji iH CT skeneru (TŠesudoTie koronarne bolesti sa dve glavne epikardijalne arterije sa &gt; 50% stenoze) iH na karotidnom uhrazMiku.</p> <p>DM sa oštećenjem ciljnih organa*, &gt;3 glavna faktora rizika iH ranim početkom TIDM dugog trajanja (&gt; 20 godina).</p> <p>Teška HBI (eGFR &lt;30 mL min/1.73m<sup>2</sup>).</p>
	<p>Vrednost SCORE-a &gt;10% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti. FH sa ASKVB iH drugim važnim faktorom rizika.</p>
<b>Visok-rizik</b>	<p>Ljudi sa:            Znatno povišenim pojedinačnim faktorima rizika, naročito TC 8 mmol / L (&gt; 310 mg/dL), LDL-C &gt; 4,9 mmol/L (&gt; 190 mg/dL), fli KP &gt;180 / lI0mmHg.            Pacijenti sa FH bez drugih velikih faktora rizika.            Pacijenti sa DM bez oštećenja ciljnih organa*, sa trajanjem DM &gt; 10 godina ili sa drugim dodatnim faktorima rizika.            Umerena HBI (eGFR 30–59 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p>Vrednost SCORE-a &gt;5% i &lt;10% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti</p>
<b>Umeren-rizik</b>	<p>Mladi pacijent (TIDM &lt;35 godina. T2DM &lt;50 godina) sa trajanjem DM &lt;10 godina, bez drugih faktora rizika.            Vrednost SCORE -a) % i &lt;5% za 10 godišnji rizik od fatalne KVB.</p>
<b>Nizak-rizik</b>	<p>Vrednost SCORE-a &lt;1% za 10-godišnji rizik od fatalne CV bolesti</p>

ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; ACS = akutni koronarni sindrom; KP = krvni pritisak; CABG = koronarna bypass hirurgija; HBI = hronična bolest bubrega; CT = kompjuterizovana tomografija; KVB = kardiovaskularna bolest; DM = dijabetes melitus; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije; FH = familijarna hiperholesterolemija; LDL-C = lipoprotein holesterol niske gustine; MI = infarkt miokarda; PCI = perkutana koronarna intervencija; SCORE = sistematska procena koronarnog rizika; T1DM = tip 1 DM; T2DM = tip 2 DM; TC = totalni holesterol; TIA = tranzitorni ishemijski atak

### 1.2.1 Uloga neinvazivnih tehnika kardiovaskularnog iniginga u proceni ukupnog rizika od kardiovaskularnih bolesti

Neinvazivne tehnike imiginga mogu otkriti prisustvo, proceniti opseg i evaluirati kliničke posledice vaskularnog aterosklerotskog oštećenja . Otkrivanje kalcifikacija koronarnih arterija pomoću kontrastne kompjuterske tomografije (CT) daje dobru procenu aterosklerotskog opterećenja i snažno je povezano sa KV događajima.

#### Preporuke za kardiovaskularni imaging za procenu rizika od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Procena arterijskog (karotidnog i / ili femoralnog) plaka ultrazvukom treba da bude razmotrena kao modifikator rizika kod pojedinaca sa niskim ili umerenim rizikom.	Ila	B
Procena CAC skora CT pregledom treba da bude razmotrena kao modifikator KLV rizika u proceni asimptomatskih osoba sa niskim ili umerenim rizikom.	Ilb	B

©ESC

CAC = kalcijum koronarne arterije; CT = kompijuterska tomografija; KV= kardiovaskularni.

<sup>a</sup> Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza.

### 1.2.2 Strategija intervencija zasnovanihna riziku

Tabela 2 prikazuje predložene strategije intervencija kao funkciju ukupnog KV rizika i nivoa LDL-C. Ovaj graduirani pristup zasnovan je na dokazima iz više meta-analiza i pojedinačnih randomizovanih kontrolisanih ispitivanja (RCT), koji pokazuju dosledno i stepenasto smanjenje rizika od ASKVB kao odgovor na smanjenje nivoa TC i LDL-C (vidi Preporuke za procenu rizika od kardiovaskularnih bolesti u daljem tekstu). Ovi podaci su konzistentni i pokazuju da, pošto je relativno smanjenje rizika proporcionalno apsolutnom smanjenju LDL-C, a apsolutno smanjenje LDL-C koje proističe iz određenog medikamentnog režima zavisi samo od početnog LDL-C, u bilo kojem datom nivou osnovnog rizika što je viši početni nivo LDL-C to je veće apsolutno smanjenje rizika.

**Tabela 2. Strategije intervencija kao funkcija ukupnog kardiovaskularnog rizika i netretiranog nivoa holesterola lipoproteina niske gustine**

		Netretirani nivoi LDL-C					
Totalni KV rizik (SCORE) %		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 do <1.8 mmol/L (55 do <70 mg/dL)	1.8 do <2.6 mmol/L (70 do <100 mg/dL)	2.6 do <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 do <4.9 mmol/L (116 do <190 mg/dL)	+4.9 mmol/L (+190 mg/dL)
<b>Primarna prevencija</b>							
<1 nizak rizik		Saveti za promenu životnog stila	Saveti za promenu životnog stila	Saveti za promenu životnog stila	Saveti za promenu životnog stila	Promene životnog stila, razmislite o dodavanju leka ako se ne postize kontrola	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova
Klasa*/Nivo <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
≥1 do <5, ili umeren rizik (vidi Tabelu 1)		Saveti za promenu životnog stila	Saveti za promenu životnog stila	Saveti za promenu životnog stila	Promene životnog stila, razmislite o dodavanju leka ako se ne postize kontrola	Promene životnog stila, razmislite o dodavanju leka ako se ne postize kontrola	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova
Klasa*/Nivo <sup>b</sup>	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A

≥5 do <10, ili visok rizik (vidi <a href="#">Tabelu 1</a> )	Saveti za promenu životnog stila	Saveti za promenu životnog stila	Promene životnog stila, razmislite o dodavanju leka ako se ne postiže kontrola	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova
Klasa <sup>a</sup> /Nivo <sup>b</sup>	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
≥10, ili veoma visok rizik (vidi <a href="#">Tabelu 1</a> )	Saveti za promenu životnog stila	Promene životnog stila, razmislite o dodavanju leka ako se ne postiže kontrola	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova
Klasa <sup>a</sup> /Nivo <sup>b</sup>	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Sekundarna prevencija						
Very-high-risk	Promene životnog stila, razmislite o dodavanju leka ako se ne postiže kontrola	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova	Promena životnog stila i prateće uvođenje lekova
Klasa <sup>a</sup> /Nivo <sup>b</sup>	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

©ESC

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

<sup>a</sup>Klasa of recommendation - <sup>b</sup>Nivo of evidence.

## 2 Lipidi i lipoproteini

### 2.1 Biološka uloga lipida i lipoproteina

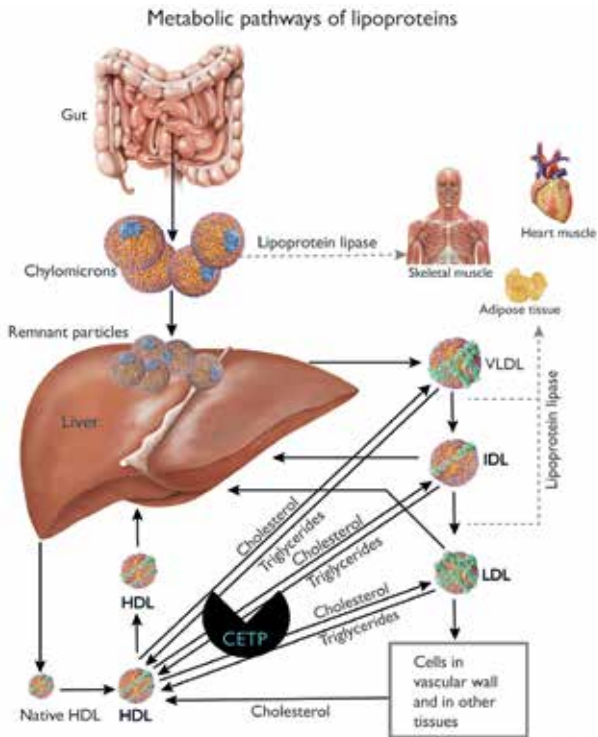
Lipoproteini u plazmi transportuju lipide u tkiva za iskorištavanje energije, taloženje lipida, proizvodnju steroidnih hormona i stvaranje žučnih kiselina. Lipoproteini se sastoje od esterifikovanog i netesterifikovanog holesterola, TG-a, fosfolipida i proteinskih komponenti nazvanih apolipoproteini koji delu-

#### **Slika 7 Transport i metabolizam lipoproteina.**

Većina holesterola se sintetiše u jetri, gde se zajedno sa trigliceridima pakuje u lipoproteine koji sadrže jednu molekulu apolipoproteina B ili se koristi za sintezu žučne kiseline. Lipoproteini koji sadrže apolipoprotein B izlučuju se u plazmu kao lipoproteini veoma niske gustine (VLDL) bogati trigliceridima (TG) i hidrolizuju se da bi oslobodili trigliceride radi skladištenja i potrošnje energije i postaju manji, gušći, ostaci lipoproteina bogati trigliceridima (TRL). Ove preostale čestice mogu biti preuzete od jetre, ali većina se progresivno hidrolizuje i postaju lipoproteini male gustine (LDL). Većina LDL partikula se preuzima od strane jetrenih hepatocita radi daljeg metabolizma i izlučivanje u žuči. Neke LDL čestice takođe preuzimaju periferne ćelije kao izvor holesterola. Čestice apolipoproteina (apoA1) koje sadrže lipoproteine visoke gustine (HDL) vrše transport viška holesterola iz perifernih ćelija nazad u jetru u procesu koji se naziva povratni transport holesterola. Čestice HDL-amogu ili transportovati holesterol direktno nazad u jetru, ili stvoriti interakciju sa holesterol ester transfer proteinom (CETP) radi zamene holesterola za trigliceride (TG) sa ApoB lipoproteinima bogatim trigliceridima. Preneseni holesterol se zatim može vratiti do jetre, nošeni lipoproteinima bogatim trigliceridima ili LDL česticama. Trigliceridi su glavni izvor energije za biološke procese i skladišteni su pretežno u masnom tkivu. Trigliceridi se transportuju iz jetre u mišićne ćelije radi potrošnje energije, a u adipozne ćelije za skladištenje energije u VLDL česticama bogatih trigliceridima i njihovim ostacima. Prehrambena mast u obliku triglicerida se vari u crevima, a zatim pretvara u trigliceride u enterocitima, gde se kombinuje sa holesterolom i skraćanim oblikom apolipoproteina B (ApoB48) za proizvodnju hilomikrona bogatih trigliceridima. Te čestice su mnogo veće i sadrže mnogo više triglicerida od VLDL čestica. U većini uslova, VLDL čestice i njihovi ostaci predstavljaju <10% ,a hilomikroni <1% ukupne koncentracije cirkulišućeg apolipoprotein B (ApoB), čak i u neposrednom post-prandialnom stanju.

ju kao strukturne komponente, ligandi za vezivanje ćelijskih receptora i enzimski aktoivatori ili inhibitori.

U krvi postoji šest glavnih lipoproteina: hilomikroni, lipoproteini vrlo niske gustine (VLDL), lipoproteini srednje gustine (IDL), lipoproteini niske gustine (LDL); lipoprotein (a) (Lp (a)) i lipoproteini visoke gustine (HDL).



## Preporuke za lipidne analize radi procene rizika od kardiovaskularnih bolesti

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
TC treba koristiti za procenu ukupnog KV rizika pomoću SCORE sistema.	I	C
Analiza HDL-a preporučuje se radi daljeg preciziranja procene rizika koristeći online SCORE sistem.	I	C
Kao primarna analiza lipida se preporučuje analiza LDL-C, za skrining.	I	C
Analiza TG se preporučuje kao deo rutinskog procesa lipidne analize.	I	C
Evaluacija Non-HDL-C se preporučuje zbog procene rizika, posebno kod osoba sa visokim TG, dijabetesom, gojaznošću ili vrlo niskim nivoom LDL-C.	I	C
ApoB analiza se preporučuje za procenu rizika, posebno kod osoba sa visokim TG, dijabetesom, gojaznošću ili metaboličkim sindromom ili vrlo niskim LDL-C. Može se koristiti kao alternativa LDL-C-u, ako je dostupna, kao primarno merenje za skrining, dijagnostiku i lečenje i može biti preferirana u odnosu na non HDL-C kod ljudi sa visokim nivoom TC, dijabetesom, gojaznošću ili veoma niskim nivoom LDL-C.	I	C
Merenje Lp (a) treba uzeti u obzir najmanje jednom tokom života svake odrasle osobe radi identifikacije onih sa vrlo visokim nasledjenim nivoom Lp (a) > 180 mg/dL (> 430 nmol/L) koji mogu imati doživotni rizik ASKVB ekvivalentan riziku povezanim sa porodičnom heterozigotom hiperholesterolemijom.	IIa	C
Merenje Lp (a) treba uzeti u obzir kod odabranih pacijenata sa porodičnom anamnezom preuranjene KVB i za reklasifikaciju kod ljudi koji su na granici između umerenog i visokog rizika	IIa	C

©ESC

Apo = apolipoprotein; ASKVB= aterosklerotska kardiovaskularna bolest; KV = kardiovaskularni; KVB = kardiovaskularna bolest; DM = dijabetes melitus; HDL-C = lipoprotein holesterola visoke gustine; LDL-C=lipoprotein holesterola niske gustine; Lp (a) = lipoprotein (a); SCORE = sistematska procena koronarnog rizika; TC = totalni holesterol; TG = trigliceridi.



### 3. Ciljevi lečenja

**Table 3. Ciljevi lečenja u prevenciji kardiovaskularnih bolesti**

Pušenje	Nema ekspozicije duvanu u bilo kojem obliku.
Dijeta	Zdrava ishrana sa malo zasićenih masti sa fokusom na integralne proizvode, povrće, voće i ribu.
Fizička aktivnost	3,5-7 h nedeljno umereno snažne fizičke aktivnosti ili 30-60 min većinu dana.
Telesna masa	BMI 20-25 kg / m <sup>2</sup> , obim struka <94 cm (muškarci) i <80 cm (žene).
Krvni pritisak	<140/90 mmHg <sup>a</sup>
LDL-C	<b>Veoma visok rizik u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji:</b> Terapijski režim koji postiže <b>v50% smanjenje LDL-C</b> u odnosu an osnovni nivo i ciljnu vrednost LDL-C od <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). Nema trenutne upotrebe statina: verovatno će biti potrebna terapija za snižavanje LDL visokog intenziteta. Trenutni tretman za snižavanje LDL-a: potreban je povećani intenzitet tretmana. <b>Visok rizik:</b> Terapijski režim koji postiže <b>+50%</b> smanjenje LDL-C od osnovnog nivoa i ciljnu vrednost LDL-C od <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). <b>Umeren rizik:</b> Ciljna vrednost <2,6 mmol/L (<100 mg/dL). <b>Nizak rizik:</b> Ciljna vrednost <3.0 mmol/L (<116 mg/dL).
Non-HDL-C	Non-HDL-C sekundarni ciljevi su <2,2, 2,6 i 3,4 mmol/L (<85, 100 i 130 mg/dL) za ljude vrlo visokog, visokog i umerenog rizika, redom.
Apolipoprotein B	ApoB sekundarni ciljevi su <65, 80 i 100 mg/dL za ljude vrlo visokog, visokog i umerenog rizika, redom.

**Table 3. Ciljevi lečenja u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (nastavak)**

<b>Trigliceridi</b>	Nema cilja, ali <1,7 mmol / L (<150 mg / dL) ukazuje na manji rizik, a viši nivoi ukazuju na potrebu traženja drugih faktora rizika
<b>Dijabetes</b>	HbA1c: <7% (<53 mmol / mol).

©ESC

Apo = apolipoprotein; BMI = indeks telesne mase; HbA1c = glikolizirani hemoglobin; HDL-C = lipo-protein holesterola visoke gustine; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine, <sup>a</sup>Niži ciljevi lečenja preporučuju se za većinu lečenih hipertenzivnih pacijenata, pod uslovom da se lečenje dobro podnosi, <sup>b</sup>Izraz „osnovni nivo“ odnosi se na nivo LDL-C kod osobe koja ne uzima lekove za snižavanje lipida ili na izvedenu osnovnu vrednost za one koji su na trenutnom lečenju.

**Preporuke za ciljeve lečenja za lipoproteine holesterola niske gustine**

<b>Preporuke</b>	<b>Klasa<sup>b</sup></b>	<b>Nivo<sup>c</sup></b>
U sekundarnoj prevenciji kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom <sup>c</sup> preporučuje se smanjenje LDL-C za 50% od početne vrednosti <sup>d</sup> i ciljna vrednost LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL).	<b>I</b>	<b>A</b>
U primarnoj prevenciji, za osobe sa vrlo visokim rizikom bez FH <sup>c</sup> , preporučuje se smanjenje LDL-C za >50% od početne vrednosti <sup>d</sup> i ciljne vrednosti, LDL-C <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	<b>I</b>	<b>C</b>
U primarnoj prevenciji, za osobe sa FH <sup>c</sup> i vrlo visokim rizikom, treba razmotriti smanjenje LDL-C za +50% od početne vrednosti <sup>d</sup> i ciljne vrednosti, LDL-C od <1.4 mmol/L (<55 mg/dL).	<b>Ila</b>	<b>C</b>
Za pacijente sa ASKVB koji dožive drugi vasularni događaj u roku od 2 godine (nije nužno iste vrste kao i prvi događaj), dok uzimaj maksimalnu tolerišuću terapiju statinima, može se razmotriti ciljna vrednost LDL-C od <1.0 mmol/L (<40 mg/dL).	<b>Ilb</b>	<b>B</b>
Kod pacijenata sa visokim rizikom <sup>c</sup> , preporučuje se smanjenje LDL-C od +50% od osnovne vrednosti i ciljne vrednosti <sup>d</sup> LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL).	<b>I</b>	<b>A</b>

©ESC

## Preporuke za ciljeve lečenja za lipoproteine holesterola niske gustine (nastavak)

Preporuke	Klasa <sup>b</sup>	Nivo <sup>c</sup>
Kod pojedinaca sa umerenim rizikom <sup>c</sup> , treba razmotriti ciljni LDL-C <2.6 mmol/L <100 mg/dL).	Ila	A
Kod pojedinaca sa niskim rizikom <sup>c</sup> , može se razmotriti ciljni LDL-C <3.0 mmol/L <116 mg/dL).	Ilb	A

© ESC

ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; FH = porodična hiperholesterolemija, LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Za definicije videti Tabelu 1, <sup>d</sup>Izraz „osnovna vrednost” odnosi se na nivo LDL-C kod osobe koja ne uzima nijedan lek za snižavanje LDL-C. Kod ljudi koji uzimaju lekove koji smanjuju LDL-C, procenjeni osnovni nivo (nelečen) nivo LDL-C treba proceniti na osnovu prosečne efikasnosti datih lijekova ili kombinacije lekova za snižavanje LDL-C.

Sekundarni ciljevi su takođe definisani uticajem non-HDL-C i ApoB; dobijaju umerenu ocenu, jer nisu detaljno proučavani u randomizovanim kontrolnim studijama. Specifični cilj za non-HDL-C trebao bi biti 0,8 mmol / L (30 mg / dL) veći od odgovarajuće ciljne vrednosti LDL-C; prilagođavanje terapije za snižavanje lipida u skladu sa ovim sekundarnim ciljevima može se razmotriti kod pacijenata sa vrlo visokim KV rizikom nakon postizanja ciljnih vrednosti LDL-C, iako kliničke prednosti ovog pristupa u odnosu na ishode još uvek nisu neophodne. Kada se koriste sekundarni ciljevi preporuke su:

- non-HDL-C <2,2 mmol/L (<85 mg/dL), <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) i <3,4 mmol/L (<130 mg/dL) kod ljudi sa veoma visokim, visokim i umerenim KV rizikom, redom;
- ApoB <65 mg/dL, <80 mg/dL i <100 mg/dL kod vrlo visokog, visokog i umerenog ukupnog KV rizika, redom;

Do danas nisu utvrđeni određeni ciljevi za nivo HDL-C ili TG u kliničkim ispitivanjima, mada porast HDL-C predviđa regresiju ateroskleroze, a nizak HDL-C povezan je s dodatnim događajima i mortalitetom kod obolelih od koronarne arterijske bolesti (KAB), čak i kod niskih nivoa LDL-a. Kliničari bi trebalo da koriste kliničku procenu kada razmatraju dalje intenziviranje lečenja kod pacijenata sa visokim ili veoma visokim ukupnim KV rizikom.

## 4. Modifikacije životnog stila za poboljšanje lipidnog profila

**Tabela 4. Uticaj specifičnih promena načina života na nivo lipida**

	Veličina efekta	Nivo
<b>Promene životnog stila za smanjenje nivoa TC i LDL-C</b>		
Izbegavajte prehrambene trans-masti	++	<b>A</b>
Smanjite zasićene masti u ishrani	+++	<b>A</b>
Povećajte unos vlakana u ishrani	++	<b>A</b>
Koristite funkcionalnu hranu obogaćenu fitosterolima	++	<b>A</b>
Koristite nutritivne sastojke od crvenog kvasnog pimča	++	<b>A</b>
Smanjite prekomernu telesnu težinu	++	<b>A</b>
Smanjite unos holesterola u ishrani	+	<b>B</b>
Povećati uobičajenu fizičku aktivnost	+	<b>B</b>
<b>Promene životnog stila za smanjenje nivoa lipoproteina bogatih TG-ma</b>		
Smanjenje prekomerne telesne težine	+	<b>A</b>
Smanjenje unosa alkohola	+++	<b>A</b>
Povećati uobičajenu fizičku aktivnost	++	<b>A</b>
Smanjenje ukupne količine ugljenih hidrata u ishrani	++	<b>A</b>
Upotreba suplemenata n-3 polinezasićenih masti	++	<b>A</b>
Smanjenje unosa mono- i disaharida	++	<b>B</b>
Zamena zasićenih masti mono- ili poluzasićenim mastima	+	<b>B</b>
<b>Promene životnog stila za povećanje nivoa HDL-C</b>		
Izbegavanje trans masti u ishrani	++	<b>A</b>

**Tabela 4 Uticaj specifičnih promena načina života na nivo lipida (nastavak)**

	Veličina efekta	Nivo
<b>Promene životnog stila za povećanje nivoa HDL-C</b>		
Povećati uobičajenu fizičku aktivnost	+++	<b>A</b>
Smanjenje prekomerne telesne težine	++	<b>A</b>
Smanjenje ugljenih hidrata u ishrani i njihova zamena nezasićenim mastima	++	<b>A</b>
Skromna upotreba kod onih koji uzimaju alkohol može se nastaviti	++	<b>B</b>
Prestanak pušenja	+	<b>B</b>

©ESC

Veličina efekta (+++ => 10%, ++ = 5-10%, + = <5%) i nivo dokaza odnose se na uticaj svake pr modifikacije u ishrani na nivo u plazmi specifične klase lipoproteina. HDL-C = lipoprotein holesterola visoke gustine; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; TC = ukupni holesterol; TG = trigliceridi

#### 4.1 Uticaj načina života na nivo holesterola i lipoproteina niske gustine.

**Tabela 5. Izbor hrane za smanjenje lipoproteina holesterola niske gustine i poboljšanje ukupnog profila lipoproteina**

Izbor hrane	Preferirano	Umerena upotreba	Birati povremeno ograničenim količinama
Žitarice	Integralne žitarice	Rafinirani hleb, pirinač i testenina, biskviti, pahuljice od kukuruza	Peciva, mafini, pite, kroasani
Povrće	Sirovo i kuvano povrće	Krompir	Povrće pripremljeno na puteru ili kremu

©ESC

**Tabela 5. Izbor hrane za smanjenje lipoproteina holesterola niske gustine i poboljšanje ukupnog profila lipoproteina (nastavak)**

Izbor hrane	Preferirano	Umerena upotreba	Birati povremeno ograničenim količinama
Mahunarke	Sočiva, pasulj, boranija, grašak, leblebije, soja		
Voće	Sveže ili smrznuto voće	Sušeno voće, žele, džem, konzervirano voće, šerbet, sladoledi/ledene lizalice, voćni sok	
Slatkiši i zaslađivači	Nekalorični zaslađivači	Saharozna, med, čokolada, slatkiši / bombone	Torte, sladoledi, fruktoza, bezalkoholna pića
Meso i riba	Mršava i masna riba, perad bez kože	Tanko rezana govedina, jagnjetina, svinjetina i teletina, morski plodovi, školjke	Kobasice, salama, slanina, rezervna rebra, hrenovke, orgulje
Mlečna hrana i jaja	obrano mleko i jogurt	Mleko sa niskim udelom masti, nemasni sir i drugi mlečni proizvodi, jaja	Običan sir, pavlaka, neobrano mleko i jogurt
Kuvane masti i prelive	sirće, senf, prelive bez masti	Maslinovo ulje, netropska biljna ulja, meki margarini, dresing za salatu, majonez, kečap	Trans masti i tvrdi margarini (bolje ih je izbegavati), palmino i kokosovo ulje, puter, masnoća, mast od slanine
Orasi / semenke		Sve, nesoljeno (osim kokosa)	Kokos
Postupci pripreme	Grilovanje, barenje, kuvanje na pari	Pečenje	Prženje

## 4.2 Preporuke za promene životnog stila za poboljšanje lipidnog profila plazme

Budući da prekomerna težina, gojaznost i naročito abdominalna masnoća često doprinose dislipidemiji, treba umanjiti kalorijski unos i povećati potrošnju energije kod osoba sa prekomernom težinom i / ili trbušnom masnoćom.

## 4.3 Dijetalni dodaci i funkcionalna hrana za lečenje dislipidemija

Nutritivna evaluacija funkcionalne hrane uključuje ne samo potragu za kliničkim dokazima korisnih efekata relevantnih za poboljšanje zdravlja ili smanjenje rizika od bolesti, već i demonstraciju dobre tolerancije. Sve u svemu, do sada identifikovani raspoloživi dokazi o funkcionalnoj hrani u ovoj oblasti su nepotpuni; glavni jaz je odsustvo interventnih ispitivanja zasnovanih na ishrani, dovoljnog trajanja da bi bili relevantni za prirodnu istoriju dislipidemije i KVB.

## 4.4 Ostale karakteristike zdrave ishrane koje doprinose prevenciji kardiovaskularnih bolesti

### **Box 6. Sažetak mera životnog stila i izbora zdrave hrane za menadžment ukupnog kardiovaskularnog rizika**

Preporuke ishrane uvek trebaju da uzimaju u obzir lokalne prehrambene navike; međutim trebalo bi promovisati interesovanje za izbor zdrave hrane iz drugih kultura.

Treba jesti veliki izbor namirnica. Unos energije treba prilagoditi da bi se sprečila prekomerna težina i gojaznost.

Treba podsticati konzumiranje voća, povrća, mahunarki, orašastih plodova, integralnih namirnica od žitarica i ribe (naročito masne).

Hranu bogatu trans masnim kiselinama treba u potpunosti izbegavati; hranu bogatu zasićenim masnim kiselinama (ZMK) (tropska ulja, masno ili prerađeno meso, slatkiši, kremovi, puter, i obični sir) treba zameniti gore navedenom hranom, i mononezasićenim mastima (ekstra devičansko maslinovo ulje) i polinezasićenim mastima (netropska biljna ulja), da bi se zadržao unos ZMK <10% (<7% u prisustvu visokih vrednosti holesterola u plazmi).

Unos soli treba smanjiti na <5 g / dan izbegavanjem kuhinjske soli i ograničavanjem soli u kuvanju, i odabirom sveže ili smrznute nesoljene hrane; mnoga prerađena i praktična hrana, uključujući hleb, sadrži veliku količinu soli.

## Box 6. Sažetak mera životnog stila i izbora zdrave hrane za menadžment ukupnog kardiovaskularnog rizika (nastavak)

Onima koji piju alkoholna pića treba savetovati umerenost (<10 g / dan za žene i muškarce), a bolesnici sa hipertrigliceridemijom treba da se uzdržavaju od upotrebe alkohola.

Treba umanjiti unos pića i hrane sa dodatkom šećera, posebno bezalkoholnih pića, posebno kod osoba viška kilograma, hipertrigliceridemijom, metaboličkim sindromom ili DM.

Treba podsticati fizičku aktivnost s ciljem redovnog fizičkog vežbanja svakodnevno > 30 min dnevno.

Upotrebu i izloženost duvanskim proizvodima treba izbegavati.

©ESC

## 5 Lekovi za lečenje dislipidemija

### 5.1 Statini

U metanalizi 26 RKS-a statini nasuprot kontroli ili intenzivniji u odnosu na manje intenzivan režim statina, za svako smanjenje od 1 mmol /L LDL-C, statin /intenzivniji režim statina smanjio je glavne vaskularne događaje (IM, KAB smrtnost ili bilo kakav moždani udar ili koronarnu revaskularizaciju) za 22%, veliki koronarni događaji za 23%, smrtnost od KAB za 20%, ukupni moždani udar za 17%, i ukupnu smrtnost za 10% tokom 5 godina. Proporcionalni efekti (smanjenje mmol/ L u LDL-C) na glavne vaskularne događaje bili su slični u svim ispitivanim podskupinama, tako da je apsolutno smanjenje rizika bilo proporcionalno apsolutnom osnovnom riziku. Relativna korist bila je upola veća u prvoj godini u odnosu na naredne godine.

Može se predložiti sledeća šema:

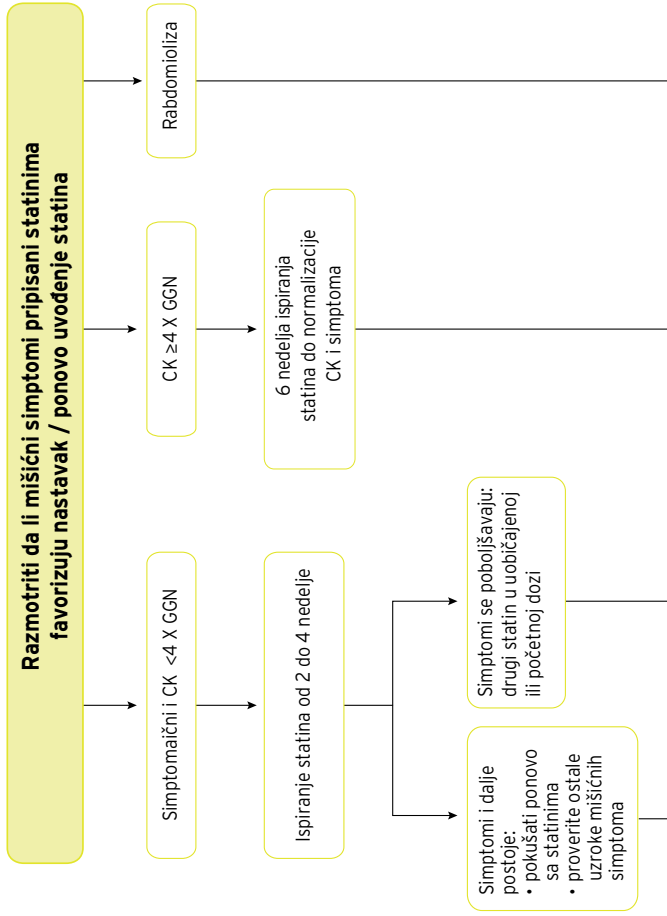
- procenite ukupni KV rizik kod pojedinca.
- Odredite ciljeve lečenja (u zavisnosti od trenutnog rizika).
- Uključite pacijenta u odluke o upravljanju KV rizikom.
- Izaberite režim statina i, gde je potrebno, dodatne tretmane (npr. Ezetimibe ili PCSK9 inhibitore) koji mogu da ispune ciljeve lečenja (procenat i apsolutna vrednost).
- Reakcija na lečenje statinom je promenljiva, pa će možda biti potrebno titriranje doze statina pre nego što se započnu dodatni tretmani za snižavanje LDL-a.

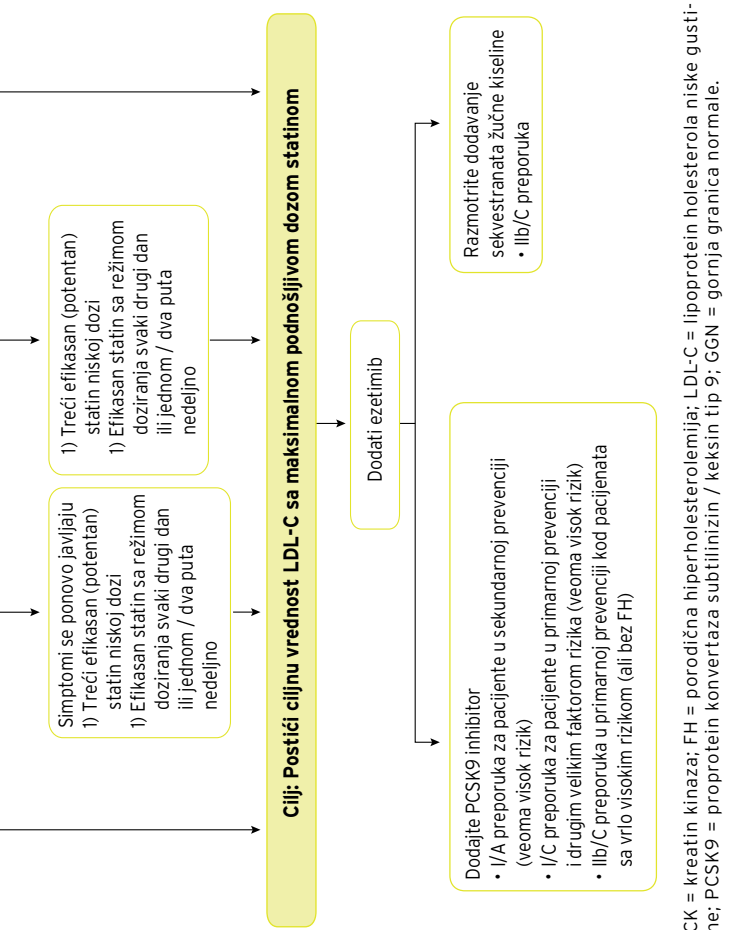


Ovo su opšti kriterijumi za izbor leka. Faktori kao što su kliničko stanje pacijenta, prateći lekovi, podnošljivost lekova, tradicija lokalnog lečenja i cena lekova će igrati glavnu ulogu u određivanju konačnog izbora leka i doze.

Iako se statini uglavnom veoma dobrotolerišu, oni imaju neke specifične negativne efekte na mišiće, hemostazu glukoze i hemoragični moždani udar. Miopatija je najviše klinički relevantano neželjeno dejstvo statina. Među faktorima rizika za miopatiju, treba posebno razmotriti interakciju sa pratećom terapijom (videti [Tabelu 6](#)). Predložen praktičan tretman mišićnih simptoma prikazan je na [Slici 8](#).

**Slika 8.** Algoritam za lečenje mišićnih simptoma tokom lečenja statinom.





**Tabela 6. Lekovi koji su potencijalno u interakciji sa statinima metabolisani preko CYP3A4 što dovodi do povećanog rizika od miopatije i rabdmiolize**

Anti-infektivni lekovi	Kalcijumski antagonisti	Drugi
Itrakonazol	Verapamil	Ciklosporin
Ketokonazol	Diltiazem	Danazol
Posakonazol	Amlodipin	Amiodaron
Eritromicin		Ranolazin
Claritromicin		Sok od grejfruta
Telitromicin		Nefazodone
Inhibitori HIV proteaze		Gemfibrozil

©ESCC

Kombinacija statina sa gemfibrozilom povećava rizik od miopatije, pa se mora izbegavati njegova upotreba sa statinima. Ne postoji ili je vrlo malo povećan rizik za miopatiju kada se statini kombinuju sa drugim fibratima, poput fenofibrata, bezafibrata ili ciprofibrata.

## 5.2 inhibitori apsorpcije holesterola

Randomizovane studije podržavaju predlog da se ezetimib koristi kao terapija druge linije u kombinaciji sa statinima, kada se terapijski cilj ne postigne pri maksimalnoj tolerisanoj dozi statina ili u slučajevima kada se statin ne može propisati.

Nema klinički značajnih efekatana farmakokinetiku ezetimiba u odnosu na uzrast, pol ili rasu, pa nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre ili kod blage do teške bubrežne insuficijencije. Jeter na insuficijaencija opasna po života ezetimibom kao monoterapijom ili u kombinaciji sa statinima je izuzetno retka. Čini se da dodavanje ezetimiba u terapiju statinima ne povećava učestalost povišenih nivoa CK iznad onoga što je primećeno kod lečenja samo statinom.

## 5.3 Sekvestranti žučne kiseline

U kliničkim ispitivanjima, sekvestranti žučne kiseline dosta su doprineli demonstraciji efikasnosti snižavanja LDL-C u smanjenju KV-ih događaja kod

osoba sa hiperholesterolemijom, sa benefitomproporcionalnom stepenu snižavanja LDL-C. Treba napomenuti da su ova istraživanja sprovedena pre nego što su bile dostupne mnoge savremene mogućnosti lečenja.

Gastrointestinalni (GI) neželjeni efekti (najčešće nadimanje, zatvor, dispepsija i mučnina) često su prisutni kod ovih lekova, čak i u malim dozama, što ograničava njihovu praktičnu upotrebu. Ovi štetni efekti mogu se ublažiti početkom lečenja malim dozama i konzumiranjem obilne tečnosti sa lekom.

#### **5.4 Inhibitori subtilisin proprotein konvertaze / kexin tipa 9 (PCSK 9)**

Od nedavno je dostupna nova klasa lekova, PCSK9 inhibitori, koji ciljaju protein (PCSK9) koji je uključen u kontrolu LDLR. Rani preliminarni podaci 3.faze ispitivanja sugerišu smanjenje KV događaja u skladu sa postignutim smanjenjem LDL-C.

U FOURIER studiji, nakon prosečnog praćenja od 2,2 godine, lečenje evolocumabom značajno je smanjilo rizik od primarnog krajnjeg ishoda (KV smrti, IM, moždanog udara, hospitalizacije zbog nestabilne angine ili koronarne revaskularizacije) za 15%. U ODYSSEY studiji došlo je do relativnog smanjenja primarnog ishoda za 15% (smrt od koronarne kardijalne bolesti, nefatalni IM, ishemijski moždani udar ili nestabilna angina koja zahteva hospitalizaciju) (HR 0,85, 95% IZ 0,78-0,93) nakon prosečnog praćenja od 2,8 godina.

Anti-PCSK9 mAbs se ubrizgavaju subkutano, svake druge nedelje ili jednom mesečno, u različitim dozama, zavisno od korišćenog sredstva. Među najčešće prijavljenim neželjenim efektima su svrab na mestu ubrizgavanja i simptomi nalik gripu.

Međutim, iako su inhibitori PCSK9 veoma efikasni lekovi koji mogu smanjiti LDL-C i KV događaje povrh statina i / ili ezetimiba, uzimajući u obzir troškove lečenja i ograničene podatke o dugoročnoj bezbednosti, ovi lekovi će verovatno biti smatrani isplativim samo kod pacijenata sa veoma visokim rizikom za ASKVB, pa njihova upotreba možda nije moguća u nekim zemljama sa ograničenim resursima zdravstvene zaštite.

#### **5.5 Lomitapid**

Lomitapid je MTP inhibitor dizajniran za oralni tretman homozigotne FH jednom dnevno. Uticaj leka na KV ishode još uvek nije utvrđen. Pokazalo se da je lomitapid povezan sa povećanim nivoom aminotransferaze kao posledicom mehanizma njegovog dejstva, što najverovatnije odražava povećane masnoće u jetri, kao i lošu GI podnošljivost.

## 5.6 Mipomersen

Mipomersen je antisens oligonukleotid sposoban da veže messenger RNA (mRNA) ApoB-100 proteina, što pokreće selektivnu razgradnju molekula mRNA. Kao dodatak ishrani i terapiji za smanjivanje lipida, mipomersen je indikovano za smanjivanje nivoa LDL-C kod pacijenata sa homozigotnom FH. Mipomersen trenutno odobrava Američka Uprava za hranu i lekove (FDA), ali ne i Evropska Agencija za Lekove (EMA).

Reakcije na mestu ubrizgavanja su najčešći neželjeni efekti koji su primećeni kod pacijenata lečenih mipomersenom. Međutim, glavna zabrinutost koja se tiče sigurnosti mipomersena povezana je sa toksičnošću jetre.

## 5.7 Fibrati

Fibrati su agonisti peroksizomalnog proliferator aktiviranog receptora  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ), koji deluju preko faktora transkripcije koji regulišu, između ostalog, različite korake u metabolizmu lipida i lipoproteina. Kao rezultat toga, fibrati imaju dobru efikasnost u snižavanju nivoa TG našte, kao i post-prandijalnih TG i ostataka čestica lipoproteina bogatih TG-ma (TRL). U ispitivanjima KV ishoda kod fibrata, smanjenje rizika je bilo proporcionalno stepenu snižavanja non-HDL-C.

Fibrati se uglavnom dobro podnose sa blagim štetnim efektima, poremećaji GI se prijavljuju kod <5% pacijenata, a osip na koži u 2%. Uopšteno, miopatija, povišenje jetrenih enzima i holeritijaza predstavljaju najpoznatije štetne efekte povezane sa terapijom fibratima.

## 5.8 n-3 masne kiseline

N-3 (ili omega-3) masne kiseline [eikosapentaenoinska kiselina (EPA) i dokozaheksaenoinska kiselina (DHA)] mogu se koristiti u farmakološkim dozama za snižavanje TG-a. N-3 masne kiseline (2-4 g / dan) utiču na lipide i lipoproteine u serumu, naročito na koncentracije VLDL.

Meta-analize, koje uključuju 79 studija, nisu saopštile o ukupnom uticaju omega-3 polinezasićenih masnih kiselina na ukupni mortalitet, samo sa sugestijom da omega-3 masne kiseline smanjuju koronarnu kardijalnu bolest (relativni rizik 0,93, 95% CI 0,88-0,97). Studija sekundarne prevencije, REDUCE IT, pokazala je da 4 grama dnevno EPA značajno smanjuje KV događaje.

Primena n-3 masnih kiselina je sigurna i bez klinički značajnih interakcija. Najčešća nuspojava su GI poremećaji.

## 5.9 Strategije za kontrolu holesterola u plazmi

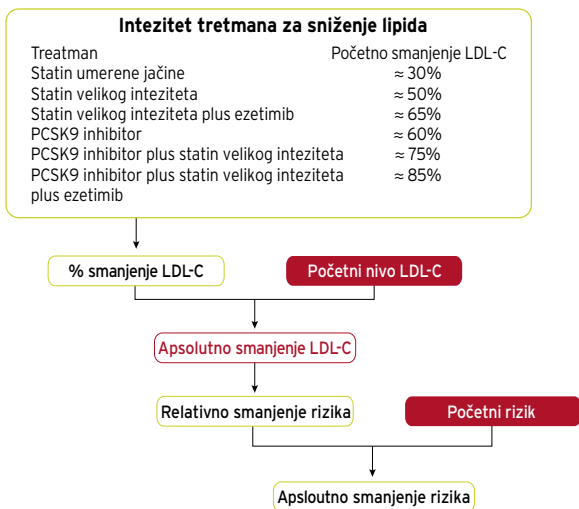
### Preporuke za farmakološko snižavanje holesterola lipoproteina niske gustine

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se statin visokog intenziteta propisan do najveće tolerisane doze za dostizanje postavljenih ciljeva za određeni nivo rizika.	I	A
Ako se ciljevi ne postignu sa maksimalnom tolerisanom dozom statina preporučuje se kombinacija sa ezetimibom.	I	B
U primarnoj prevenciji kod pacijenata sa veoma visokim rizikom, ali bez FH, ako ciljna vrednost LDL-C nije postignuta sa maksimalnom tolerisanom dozom statina i ezetimiba, može se razmotriti kombinacija sa PCSK9 inhibitorom.	IIb	C
U sekundarnoj prevenciji, kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom koji ne postižu svoj cilj na maksimalnoj tolerisanoj dozi statina i ezetimiba, preporučuje se kombinacija sa PCSK9 inhibitorom.	I	A
Za bolesnike sa FH sa veoma visokim rizikom (tj. sa ASKVB fli sa još jednim velikim faktorom rizika) koji ne postižu svoj cilj na maksimalnoj tolerisanoj dozi statina i ezetimiba, preporučuje se kombinacija sa PCSK9 inhibitorom.	I	C
Ako se režim na bazi statina ne podnosi u bilo kojoj dozi (čak i nakon <i>re-challengea</i> ), treba razmotriti ezetimib.	IIa	C
Ako se režim na bazi statina ne podnosi ni u jednoj dozi (čak i nakon <i>re-challengea</i> ), može se razmotriti dodavanje inhibitora PCSK9 ezetimib.	IIb	C
Ako cilj <sup>c</sup> nije postignut, može se razmotriti kombinacija statina sa sekvetrantom žučne kiseline.	IIb	C

© ESC

ASKVB aterosklerotska kardiovaskularna bolest; FH = porodična hiperholesterolemija; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; PCSK9 = Inhibitori subtilisin proprotein konvertaze / kexin tip 9, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Za definicije videti [Tabelu 1](#).

**Slika 9. Očekivana klinička korist terapije za snižavanje holesterola lipoproteina niske gustine.** Za bilo koju osobu može se proceniti očekivana klinička korist terapije za snižavanje LDL-C; ona zavisi od intenziteta terapije, osnovnog nivoa LDL-a, očekivanog apsolutnog postignutog smanjenja LDL-C i procenjenog osnovnog rizika od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Treba odabrati intenzitet terapije da bi se postiglo preporučeno proporcionalno smanjenje LDL-C na osnovu procenjenog rizika od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Množenjem proporcionalnog smanjenja LDL-C sa početnim nivoom LDL-C određene osobe procenjuje se očekivano apsolutno smanjenje LDL-C koje će verovatno biti postignuto tom terapijom. Budući da je svako apsolutno smanjenje od 1,0mmol/l LDL-C povezano sa 20% smanjenjem rizika od kardiovaskularnih događaja, veće apsolutno smanjenje LDL-C dovodi do većih proporcionalnih smanjenja rizika. Množeći proporcionalno smanjenje rizika koji se očekuje za postignuto apsolutno smanjenje LDL-C sa procenjenim osnovnim rizikom od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti određene osobe determiniše se očekivanoapsolutno smanjenje rizika za tu osobu.



LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; PCSK9 = Inhibitor subtilisin proprotein konvertaze / kexin tip 9

©ESC



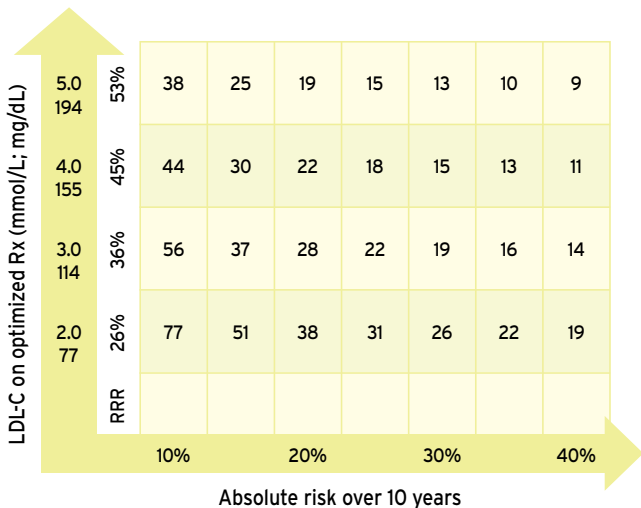
**Tabela 7. Smanjenje holesterola lipoproteina niske gustine kao funkcija terapijskog pristupa**

Početni nivo LDL-C, mmol/L (mg/dL)	Smanjenje koje se može dobiti sa različitim terapijskim strategijama				
	Statin umerenog inteziteta		Statin visokog inteziteta		PCSK9 inhibitor plus statin visokog inteziteta
		Plus ezetimibe		Plus ezetimibe	
4.5 (175)	3.2 (123)	2.5 (96)	2.3 (88)	1.6 (61)	0.9 (35)
4.3 (165)	3.0 (116)	2.4 (91)	2.2 (83)	1.5 (58)	0.9 (33)
4.0 (155)	2.8 (109)	2.2 (85)	2.0 (78)	1.4 (54)	0.8 (31)
3.7 (145)	2.6 (102)	2.0 (80)	1.9 (73)	1.3 (51)	0.7 (29)
3.5 (135)	2.5 (95)	1.9 (74)	1.8 (68)	1.2 (47)	0.7 (27)
3.2 (125)	2.2 (88)	1.8 (69)	1.6 (63)	1.1 (44)	0.6 (25)
3.0 (116)	2.1 (81)	1.7 (63)	1.5 (58)	1.1 (40)	0.6 (23)
2.7 (105)	1.9 (74)	1.5 (58)	1.4 (53)	0.9 (37)	0.5 (21)
2.5 (95)	1.8 (67)	1.4 (52)	1.3 (48)	0.9 (33)	0.5 (19)
2.2 (85)	1.5 (60)	1.2 (47)	1.1 (43)	0.8 (30)	0.4 (17)
1.9 (75)	1.3 (53)	1.0 (41)	1.0 (38)	0.7 (26)	0.4 (15)

©SFT

LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; PCSK9 = Inhibitor subtilisin proprotein konvertaze / kexin tip 9

**Slika 10.** Broj potreban za lečenje (preko 5 godina) kao funkcija procenjenog 10-godišnjeg rizika od budućeg ASKVB događaja, početnog LDL-C (na optimizovanoj terapiji statinom/ezetimibom) i prosečnog relativnog smanjenja rizika povezanog sa lekom indukovanim padom LDL-C od 60% (sa anti-PCSK9 monoklonalnim antitelima). Predviđeno smanjenje relativnog rizika u prvoj koloni povezano je sa PCSK9 inhibitor indukovanim 60% padom LDL-C, zasnovano na 22% smanjenju rizika za 1,0 mmol / L (38,7 mg / dL) snanjenja LDL-C.



LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; PCSK9 = Inhibitor subtilisin proprotein konvertaze / kexin tip 9

©ESC

## Preporuke za medikamentni tretman pacijenata sa hipertrigliceridemijom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Terapija statinom preporučuje se kao prvi lek izbora za smanjenje rizika od KVB kod osoba sa visokim rizikom sa hipertrigliceridemijom (TG > 2.3 mmol/L (> 200 mg/dL)).	I	B
Kod visoko rizičnik (ili gore navedenih) bolesnika sa TG između 1.5-5.6 mmol/L (135- 499 mg/dL) uprkos tretmanu statinom. treba razmotriti korišćenje n-3 PUFA (ikosapent-etil 2 x 2 g 1 dan) u kombinaciji sa statinom.	IIa	B
Kod pacijenata u primarnoj prevenciji koji su postigli ciljnu vrednost LDL-C sa TG > 2,3 mmol/L (> 200 mg/dL), može se razmotriti fenofibrat ili bezafibrat u kombinaciji sa statinima.	IIb	B
Kod visoko rizicnih pacijenata koji su postigli ciljnu vrednost LDL-C sa TG > 2,3 mmol/L (> 200 mg/dL), može se razmotriti fenofibrat ili bezafibrat u kombinaciji sa statinima.	IIb	C

©ESC

KVB = kardiovaskularna bolest; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine, PUFA = polinezasićene masne kiseline; TG = trigliceridi, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza

## 6. Lečenje dislipidemija u različitim kliničkim okruženjima

### 6.1 Familijarna hiperholesterolemija

FH je uobičajena kodominantna monogenska dislipidemija koja izaziva preranu KVB zbog doživotnog povišenja nivoa LDL-C u plazmi. Najčešći kriterijumi Holandske Mreže Lipidnih Klinika ( DLCN) prikazani su u [Tabeli 6](#).

**Tabela 8. Dijagnostički kriterijumi Holandske Mreže Lipidnih Klinika za porodičnu hiperholesterolemiju**

Kriterijumi	Poeni
<b>1) Porodična istorija</b>	
Rođak prvog stepena sa poznatom preuranjenom (muškarci <55 godina; žene < 60 godina) koronarnom ili vaskularnom bolešću, ili srodnici prvog stepena sa poznatim nivoom LDL-C iznad 95. percentila	1
Srodnik prvog stepena sa tendinoznim ksantomima / ili arcus cornealis-om, ili deca < 18 godina sa nivoom LDL-C iznad 95.percentila	2
<b>2) Klinička istorija</b>	
Pacijent sa preuranjenom (muškarci < 55 godina; žene < 60 godina) koronarnom arterijskom bolešću	2
Pacijent sa preuranjenom (muškarci < 55 godina; žene < 60 godina) cerebralnom ili perifernomvaskularnom bolešću	1
<b>3) Fizikalni pregled<sup>a</sup></b>	
Tendinozni ksantomi (tendinous xanthomata)	6
Arcus cornealis pre 45. godine	4
<b>4) LDL-C nivoi (bez terapije)</b>	
LDL-C $\geq 8.5$ mmol/L ( $\geq 325$ mg/dL)	8
LDL-C 6.5-8.4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
LDL-C 5.0-6.4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0-4.9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
<b>5) DNK analiza</b>	
Funkcionlna mutacija u genima <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> , ili <i>PCSK9</i>	8

**Tabela 8. Dijagnostički kriterijumi Holandske Mreže Lipidnih Klinika za porodičnu hiperholesterolemiju (nastavak)**

Izaberite samo jedan rezultat po grupi, najviši mogući (dijagnoza se zasniva na ukupnom broju ostvarenih bodova)

„Definitivna” FH dijagnoza zahteva > 8 bodova

„Verovatna” FH dijagnoza zahteva 6-8 bodova

„Moguća” FH dijagnoza zahteva 3-5 bodova

© ESC

KAB = koronarna arterijska bolest; FH = familijarna hiperholesterolemija; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; PCSK9 = inhibitor subtilisin proprotein konvertaze / kexin tip 9, <sup>a</sup>Isključivi jedni od drugih (tj. maksimalno 6 bodova ako su prisutna oba).

**Preporuke for the detection and treatment of patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia**

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se da se dijagnoza FH uzme u obzir kod pacijenata obolelih od kardiovaskularnih oboljenja mlađih 55 godina za muškarce i mlađih od 60 godina za žene. kod ljudi čiji rođaci imaju preuranjenu fatalnu ili nefatalnu KVB, kod ljudi čiji rođaci imaju tendinozne ksantome. kod ljudi sa ozbiljno povišenim LDL-C (kod odrasEh> 5 mmol/L [> 190 mg/dL], kod dece> 4 mmol/L [> 150 mg/dL]) i rođake prvog stepena pacijenata sa FH.	I	C
Preporučuje se da bi trebalo dijagnozu FH postaviti pomoću kliničkih kriterijuma i potvrditi: kad je moguće. DNK analizom.	I	C
Jednom kada je dijagnostikovani indeksni slučaj: preporučuje se porodični kaskadni skrining.	I	C
Preporučuje se da se pacijenti sa FH sa ASKVB ili drugim velikim faktorom rizika kategorizuju kao vrlo visoko rizični, a oni koji nemaju prethodno ASKVB ili drugi veliki faktor rizika kao visoko rizični.	I	C
Za bolesnike sa FH sa ASKVB koji su u visokom riziku preporučuje se terapija za postizanje > 50° o smanjenja od početne vrednosti i LDL-C <1,4 mmol L (<55 mg 1 dL). Ako se ciljevi ne mogu postići, preporučuje se kombinacija lekova.	I	C

© ESC

## Preporuke za otkrivanje i lečenje bolesnika sa heteroroznom porodičnom hiperholesterolemijom (nastavak)

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
U primarnoj prevenciji treba razmotriti, za osobe sa FH u vrlo visokom riziku: smanjenje LDL-C za $\pm$ 50% od početne vrednosti i ciljnu vrednost LDL-C od $<1.4\text{mmol/L}$ ( $<55\text{ mg/dL}$ ).	Ila	C
Tretman sa PCSK9 inhibitorom preporučuje se kod pacijenata sa FH i vrlo visokim rizikom ukoliko cilj lečenja nije postignut na maksimalnoj tolerisanoj dozi statina i ezetimibu.	I	C
Kod dece se testiranje na FH preporučuje od starosti od 5 godina ili ranije ako se sumnja na homozigotnu FH.	I	C
Decu sa FH trebalo bi edukovati da usvoje pravilnu ishranu i započeti lečenje statinom od uzrasta 8-10 godina. Ciljevi za lečenje treba da budu LDL-C $<3:5\text{ mmol / L}$ ( $<135\text{ mg. dL}$ ) u dobi od 10 godina.	Ila	C

©ESC

ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; KBS = koronarna bolest srca; KVB = kardiovaskularna bolest; FH = familijarna hiperholesterolemija; HoFH = homozigotna FH; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; PCSK9 = Inhibitor subtilisin proprotein konvertaze / kexin tip 9

## 6.2 Žene

### Box 7. lečenje dislipidemija kod žena

Lečenje statinom preporučuje se za primarnu prevenciju ASKVB-a kod žena visokog rizika

Statini se preporučuju za sekundarnu prevenciju kod žena sa istim indikacijama i ciljevima kao i kod muškaraca

Lekovi za snižavanje lipida ne smeju se davati kada je planirana trudnoća, tokom trudnoće ili tokom perioda dojenja. Međutim, za teške bolesnike sa FH mogu se razmotriti sekvstranti žučne kiseline (koji se ne apsorbuju) i / ili LDL afereza.

©ESC

ASCVD = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; FH = familijarna hiperholesterolemija; LDL = lipoprotein niske gustine.

## 6.3 Stariji ljudi

### Preporuke za lečenje dislipidemije kod starijih ljudi (> 65 godina)

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Lečenje statinom preporučuje se za starije osobe sa ASKVB na isti način kao i za mlađe pacijente.	I	A
Lečenje statinom preporučuje se za primarnu prevenciju, prema stepenu rizika, kod starijih osoba ≤75 godina.	I	A
Može se razmotriti započinjanje tretmana statinom u primarnoj prevenciji kod starijih osoba >75 godina, ako su pod visokim ili vrlo visokim rizikom.	IIb	B
Preporučuje se da se statin započne e niskom dozom ako postoji značajno oštećenje bubrega i/ili potencijal za interakciju lekova, a zatim se titrira ka višoj dozi kako bi se postigli ciljevi lečenja LDL-C.	I	C

© ESC

ASKVB= aterosklerotska kardiovaskularna bolest; LDL-C = lipoproteinski holesterol niske gustine.

## 6.4 Dijabetes i metabolički sindrom

### Box 8. Rezime dislipidemija u metaboličkom sindromu i dijabetes melitusu tipa 2

Dislipidaemija predstavlja skup abnormalnosti lipida i lipoproteina, uključujući povišenje TG našte i post-prandiajalnih TG, ApoB i LDL-a male gustine i niskog nivoa HDL-C i ApoA1.

Non-HDL-C ili ApoB su dobri markeri TRL-a i ostataka i sekundarni su ciljevi terapije. Non-HDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) i ApoB <80 mg/dL poželjni su kod osoba sa visokim rizikom, a non-HDL-C <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) i ApoB <65 mg/dL kod osoba sa visokim rizikom. Za one koji su pod visokim rizikom s ponavljajućim ASKVB događajima, može se razmotriti cilj non-HDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) i ApoB <55 mg/dL.

Aterogena dislipidemija je jedan od glavnih faktora rizika za KVB kod ljudi sa dijabetesom tipa 2, kao i kod ljudikoji imaju trbušnu gojaznost i insulinsku rezistenciju ili oslabljenu toleranciju glukoze.

© ESC

Apo = apolipoprotein; ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; KVB = kardiovaskularna bolest; HDL-C = lipoprotein holesterola visoke gustine; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; TG = trigliceridi; TRL = lipoproteini bogati trigliceridima.

## Preporuke za lečenje dislipidemija kod dijabetes melitusa

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Kod bolesnika sa T2DM sa visokim rizikom se preporučuje smanjenje LDL-C za $\geq 50\%$ od osnovne vrednosti i ciljna vrednost LDL-C od $< 1.4$ mmol / L ( $< 70$ mg / dL).	I	A
Kod bolesnika sa T2DM sa visokim rizikom se preporučuje smanjenje LDL-C za $> 50\%$ od osnovne vrednosti i ciljna vrednost LDL-C od $< 1.8$ mmol / L ( $< 70$ mg / dL).	I	A
Statini se preporučuju pacijentima sa T1DM koji su u visokom ili veoma visokom riziku.	I	A
Intenziviranje terapije statinom trebalo bi razmotriti pre uvođenja kombinovane terapije.	IIa	C
Ako cilj nije postignut treba razmotriti kombinaciju statina sa ezetimibom.	IIa	B
Terapija statinom se ne preporučuje u pre- menopauzi pacijentkinja sa dijabetesom koje razmišljaju o trudnoći ili ne koriste adekvatnu kontracepciju.	III	C
Terapija statinom može se razmotriti i kod T1DM i kod T2DM pacijenata starosti $\leq 30$ godina sa dokazom o oštećenju ciljnih organa i / ili LDL-C $> 2.5$ mmol/L svrhe dok trudnoća nije planirana.	IIb	C

© ESC

LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; T1DM = dijabetes melitus tipa 1; T2DM = dijabetes melitus tipa 2, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza

## 6.5 Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom i pacijenti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

### Preporuke za terapiju snižavanja lipida kod pacijenata sa visokim rizikom i akutnim koronarnim sindromom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Kod svih bolesnika sa AKS-om bez ikakvih kontraindikacija ili definitivne istorije netolerancije preporučuje se inicirati ili nastaviti statin u visokoj dozi što je ranije moguće; bez obzira na početne vrednosti LDL-C.	I	A

© ESC



## Preporuke za terapiju snižavanja lipida kod pacijenata sa visokim rizikom i akutnim koronarnim sindromom (nastavak)

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Nivo lipida treba reevaluirati 4-6 nedelja nakon AKS-a da bi se utvrdilo da li je postignuto smanjenje $\geq 50\%$ od početnog i ciljna vrednost LDL-C $< 1.4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL). Tokom ovog vremena treba proceniti pitanje sigurnosti i prilagoditi doze statinske terapije u skladu s tim.	Ila	C
Ako ciljna vrednost LDL-C nije postignuta nakon 4-6 nedelja uprkos maksimalnoj tolerisanoj statinskoj terapiji preporučuje se kombinacija sa ezetimibom.	I	B
Ako ciljna vrednost LDL-C nije postignuta nakon 4-6 nedelja, uprkos maksimalnoj tolerisanoj stafinskoj terapiji i ezetimibu, preporučuje se dodavanje PCSK9 inhibitora.	I	B
Kod pacijenata sa potvrđenom netolerancijom na statin ili kod pacijenata kod kojih je statin kontraindikovano, trebalo bi razmotriti ezetimib.	Ila	C
Za pacijente koji imaju AKS i koji nisu dostigli ciljni nivo LDL-C uprkos uzimanju maksimalne tolerisane doze statina i ezetimiba, treba razmotriti dodatak PCSK9 inhibitora rano nakon događaja (ako je moguće, tokom hospitalizacije za AKS događaj).	Ila	C

© ESC

AKS = akutni koronarni sindrom; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; PCSK9 = Inhibitor subtilisin proprotein konvertaze / kexin tip 9, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza

## Preporuke za terapiju za snižavanje lipida kod visoko rizičnih pacijenata koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Prethodnu rutinsku terapiju ili „loading“ (na terenu hronične terapije) statina u visokoj dozi treba razmotriti kod pacijenata koji su podvrgnuti PCI zbog AKS ili kod elektivne PCI.	Ila	B

© ESC

AKS = akutni koronarni sindrom; PCI = perkutana koronarna intervencija, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza.

## 6.6 Moždani udar

### Preporuke za terapiju za snižavanje lipida za sprečavanje aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Pacijenti sa istorijom ishemijskog moždanog udara ili TIA su u veoma visokom riziku od ASKVB, posebno ponavljajućeg ishemijskog moždanog udara, pa se preporučuje primena intenzivne terapije za snižavanje LDL-C.	I	A

©ESC

ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; LDL-C = lipoprotein holesterola niske gustine; TIA = trnžitorni ishemijski atak, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza.

## 6.7 Srčana slabost I valvularne bolesti

### Preporuke za lečenje dislipidemija kod hronične srčane slabosti ili valvularne bolesti srca

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Ne preporučuje započinjanje terapije za smanjenje lipida kod pacijenata sa srčanom slabošću u odsustvu drugih indikacija za njihovu upotrebu.	III	A
Ne preporučuje se započinjanje tretmana za snižavanje lipida kod pacijenata sa aortom stenozom bez KAB da bi se usporilo napredovanje aortne stenozе u nedostatku drugih indikacija za njihovu upotrebu.	III	A

©ESC

<sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza

## 6.8 Hronična bubrežna insuficijencija

### Preporuke za upravljanje lipidima kod pacijenata sa umerenom do teškom (stadijum 3-5) hroničnom bubrežnom bolešću

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučeno je da se pacijenti sa stadijumom HBI 3-5 smatraju u visokom ili veoma visokom riziku od ASKVB.	I	A
Upotreba statina ili statin/ezetimib kombinacije je indikovana kod pacijenata koji su u stadijumu 3-5 <sup>c</sup> HBI i nisu zavisni od dijalize.	I	A

©ESC

### Preporuke for lipid management in patients with moderate-to-severe (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative stages 3-5)\* chronic kidney disease (continued)

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Kod bolesnika koji su već na statinima, ezetimibu ili kombinaciji statin ezetimib u vreme početka dijalize, trebalo bi razmotriti nastavak ovih lekova, posebno kod pacijenata sa ASKVB.	IIa	C
Kod pacijenata sa HBI zavisnim od dijalize koji nemaju ASKVB, početak terapije statinima se ne preporučuje.	III	A

©ESC

ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; HBI = hronična bolest bubrega; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza, <sup>c</sup>Definisano kao eGFR <60ml / min / 1,73m<sup>2</sup> u dve merenja u razmaku od 3 meseca.

## 6.9 Transplantacija

### Preporuke za smanjenje lipoproteina niske gustine kod pacijenata sa transplantacijom parenhimatoznih organa

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Statini bi trebali biti razmatrani kao agensi prvog reda kod transplantiranih pacijenata. Inicijacija treba da bude u malim dozama sa pažljivom titracijom i sa oprezom u pogledu potencijalnih interakcija lekova, posebno za osobe na ciklosporinu.	IIa	B
Kod pacijenata koji su intolerantni na statine ili kod onih sa značajnom dislipidemijom uprkos maksimalnoj tolerisanoj dozi statina može se razmotriti alternativna ili dodatna terapija ezetimibom.	IIb	C

©ESC

<sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza.

## 6.10 Periferna arterijska bolest

### Preporuke za za snižavanje lipida kod pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću (uključujući bolest karotidnih arterija)

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Kod pacijenata sa PAB, za smanjenje rizika od pojave ASKVB, preporučuje se terapija za snižavanje lipida, uključujući maksimalnu tolerisanu dozu statina, plus ezetimib ili kombinacija sa PCSK9 inhibitorom, ako je potrebno.	I	A

©ESC

ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; PAB = periferna arterijska bolest; ; PCSK9 = inhibitor subtilisin proprotein konvertaze / kexin tip 9, <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza.

## 6.11 Ostale posebne populacije u riziku od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti

### Preporuke za lečenje dislipidemija kod pacijenata sa teškim mentalnim bolestima

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se da se TMB koristi kao modifikator za procenu ukupnog ASKVB rizika.	I	C
Preporučuje se da se koriste iste smernice za upravljanje ukupnim rizikom ASKVB kod pacijenata sa TMB kao što se koriste kod pacijenata bez takve bolesti.	I	C
Preporučuje se da se kod pacijenata sa TMB pojačana pažnja posveti pridržavanju promene načina života i komplijansi medikamentne terapije.	I	C

© ESC

ASCVD = aterosklerotska kardiovaskularna bolest, TMB= teška mentalna bolest <sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza.

## 7. Inflamacija

Nedavni napredak osnovne nauke ustanovio je fundamentalnu ulogu hronične inflamacije niskog stepena u posredovanju u svim fazama ateroskleroze, od inicijacije preko progresije i, na kraju, do rupture plaka i posledičnih trombotičkih komplikacija ateroskleroze.

Tokom upalnih procesa identifikovan je veliki broj proteina akutne faze, a nekoliko kliničkih studija je identifikovalo da je C-reaktivni protein najkorisniji marker upale u serumu, iako ima nisku specifičnost za bilo koji određeni upalni proces, uključujući aterosklerozu.

## 8. Praćenje lipida i enzima kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida

**Tabela 9. Rezime preporuka za praćenje lipida i enzima kod pacijenata, pre i na terapiji za snižavanje lipida**

### Provera lipida

#### Koliko često treba proveravati lipide?

- Pre početka lečenja lekom za snižavanje lipida potrebno je izvršiti najmanje dva merenja u razmaku od 1 do 12 nedelja, izuzev slučajeva gde se predlaže brzo lečenje lekovima, kao što su AKS i pacijenti sa visokim rizikom.

#### Koliko često treba proveravati lipide pacijenta nakon početka terapije za snižavanje lipida?

- Nakon započinjanja lečenja: 8 ( $\pm$ 4) nedelja.
- Nakon prilagođavanja tretmana: 8 ( $\pm$ 4) nedelja do postizanja cilja.

#### Koliko često treba testirati lipide nakon što pacijent postigne ciljnu ili optimalnu vrednost lipida?

- Godišnje (osim ako nema problema sa pridržavanjem ili drugih određenih razloga za češće preglede).

### Praćenje jetrenih i mišićnih enzima

#### Koliko često treba jetreno enzimi jetre (ALT) rutinski meriti kod pacijenata na lekovima za snižavanje lipida?

- Pre tretmana.
- Jednom, 8-12 nedelja nakon započinjanja lečenja ili nakon povećanja doze.
- Rutinska kontrola ALT-a nakon toga se ne preporučuje tokom lečenja statinima, osim ako se ne razvijaju simptomi koji sugerišu bolest jetre. Za vreme lečenja fibratima, još uvek se preporučuje kontrola ALT-a.

#### Šta ako enzimi jetre postanu povišeni kod osobe koja uzima lekove za snižavanje lipida?

Ako je ALT  $<3$  x gornje granice normale (GGN):

- Nastaviti terapiju.
- Ponovno proverite jetrene enzime za 4-6 nedelja.

## **Tabela 9. Rezime preporuka za praćenje lipida i enzima kod pacijenata, pre i na terapiji za snižavanje lipida (nastavak)**

### **Praćenje jetrenih i mišićnih enzima (nastavak)**

**Šta ako enzimi jetre postanu povišeni kod osobe koja uzima lekove za snižavanje lipida? (nastavak)**

Ako ALT poraste  $\geq 3$  x GGN

- Prekinite terapiju za snižavanje lipida ili smanjite dozu i ponovo proverite jetrene enzime u roku od 4-6 nedelja.
- Može se razmotriti oprezno ponovno uvođenje terapije nakon što se ALT vrati u normalu.
- Ako ALT ostane povišen, proverite druge razloga

**Koliko često treba meriti keratin kinazu (CK) kod pacijenata koji uzimaju lekove za snižavanje lipida?**

**Pred tretman**

- Pre započinjanja terapije.
- Ako je osnovna vrednost CK  $> 4$  x GGN, nemojte započeti terapiju lekovima; ponovo proverite.

**Praćenje**

- Nije neophodno rutinsko praćenje CK.
- Proverite CK ako pacijent razvije mijalgiju

Budite oprezni u vezi s miopatijom i povišenom CK kod rizičnih pacijenata, kao što su: stariji pacijenti, oni koji su na pratećoj interferentnoj terapiji, višestruka upotreba lekova, bolest jetre ili bubrega, ili sportisti.

**Šta ako CK postane povišen kod osobe koja uzima lekove za snižavanje lipida? Ponovo procenite indikaciju za lečenje statinom.**

Ako je  $\geq 4$  x GGN:

- Ako je CK  $> 10$  x GGN: prestanite sa terapijom, proverite bubrežnu funkciju i proveravajte CK svake 2 nedelje.
- Ako je CK  $< 10$  x GGN: ako nema simptoma, nastavite terapiju za snižavanje lipida i pratite CK između 2 i 6 nedelja.
- Ako je CK  $< 10$  x GGN: ako postoje simptomi, stopirajte statin i pratite normalizaciju CK, probajte nižom dozom statina.
- Razmotrite mogućnost prolaznog porasta CK iz drugih razloga, kao što je napor.
- Razmotrite miopatiju ako CK ostane povišen.
- Razmotrite kombinovanu terapiju ili alternativni lek.

## Tabela 9. Rezime preporuka za praćenje lipida i enzima kod pacijenata, pre i na terapiji za snižavanje lipida (nastavak)

### Praćenje jetrenih i mišićnih enzima (nastavak)

Šta ako CK postane povišen kod osobe koja uzima lekove za snižavanje lipida? Ponovo procenite indikaciju za lečenje statinom. (nastavak)

Ako je  $<4 < \text{GGN}$

- Ako nema mišićnih simptoma, nastavite sa statinom (pacijenta treba upozoriti da prijavi simptome; proverite CK).
- Ako ima mišićnih simptoma, pratite simptome i CK redovno.
- Ako simptomi potraju, prestanite sa statinom i ponovo procenite simptome nakon 6 nedelja; reevaluirajte indikaciju za lečenje statinom.
- Razmislite o ponovnoj upotrebi sa istim ili drugim statinom.
- Razmotrite statin u maloj dozi, alternativni režim doziranja jednom ili dva puta nedeljno ili kombinovanu terapiju.

Za detalje o povišenju CK i lečenju mišićnih simptoma tokom lečenja statinima pogledajte algoritam na [Slici 8](#).

### Kod kojih pacijenata treba proveriti HbA1c ili glukozu u krvi?

- Redovne provere HbA1c ili glukoze treba razmotriti kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj dijabetesa i kod pacijenata na visokim dozama statina.
- Grupe koje treba uzeti u obzir za kontrolu glukoze su stariji i pacijenti sa metaboličkim sindromom, gojaznošću ili drugim znakovim insulinske rezistencije.

©ESC

## 9. Isplativost prevencije kardiovaskularnih bolesti modifikacijom lipida

Analiza isplativosti može pomoći ciljnim resursima za intervencije u kojima je neto dobitak zdravlja najveći u odnosu na neto resurse i sve se više traži širom Evrope. Međutim, isplativost zavisi od raspoloživih resursa, troškova usluga i rizika od bolesti u populaciji, a rezultati dobijeni u jednoj zemlji možda ne važe u drugoj.

Piramida uticaja na zdravlje rezimira dokaze o relativnom naporu i trošku u odnosu na uticaj na zdravlje (slika 5 u punom tekstu), sa intervencijama sa najširim uticajem na populaciju u bazi i intervencijama koje zahtevaju znantant pojedinačni napor na vrhu.

### Box 9. Ključne poruke

Prevenција KVB promenama životnog stila, lekovima ili obema je isplativa u mnogim scenarijima, uključujući populacione pristupe i akcije usmerene na pojedince koji imaju povećan rizik od KVB.

Isplativost zavisi od više faktora, uključujući početni rizik od KVB i nivo LDL-a, troškove lečenja i primenu preventivnih strategija.

Intervencije za sprečavanje KVB su isplativije kod pojedinaca i populacije sa većim rizikom od KVB.

Analize isplativosti su informisane pretpostavkama o dugoročnoj prognozi bolesti i efektima lečenja. Podstiče se jačanje dokaza koji bi podržali ove pretpostavke.

©ESC

KVB = kardiovaskularna bolest; LDL = lipoprotein niske gustine.

## 10 Strategije za podsticanje usvajanja zdravih promena u načinu života i pridržavanje terapija za modifikovanje lipida

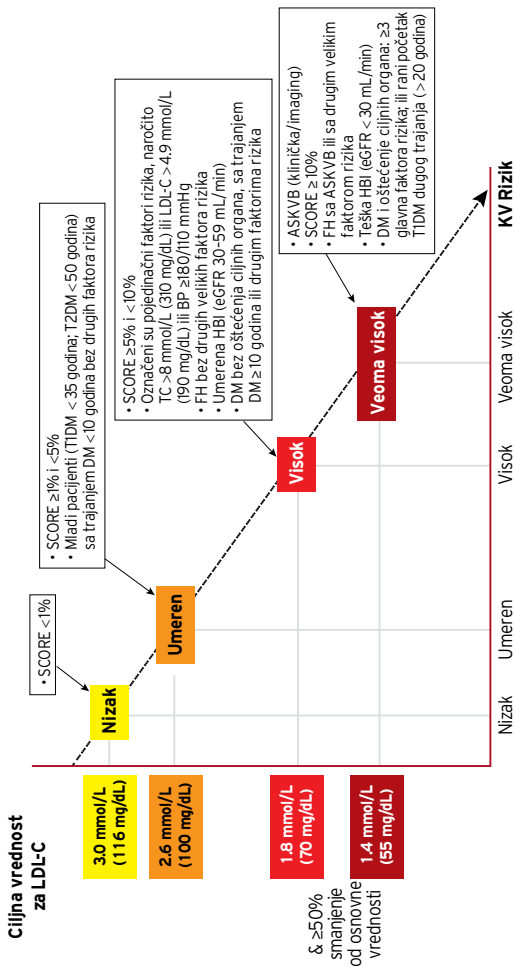
### Box 10. Metode za poboljšanje adherence u promeni načina života

1. Istražite motivaciju i identifikujte ambivalentnost. Odmerite prednosti i nedostatke za promene, procijenite i izgradite samoefikasnost i samopouzdanje i izbegavajte kružne diskusije.
2. Ponudite podršku i uspostavite savez sa pacijentom i njegovom porodicom
3. Uključite partnera, ostale članove domaćinstva ili negovatelja koji mogu uticati na životni stil pacijenta.
4. Koristite metodu **OARS** (**O**tvorena pitanja, **A**firmacija, **R**eflektivno slušanje, **R**ezimiranje kada se raspravlja o promenama ponašanja).
5. Prilagođavanje saveta kulturi, navikama i situaciji pojedinog pacijenta.
6. Koristite **SMART** postavljanje ciljeva (dogovarajte ciljeve za promenu koja je **S**pecifična, **M**erljiva, **D**ostižna (**achievable**), **R**ealna i **B**lagovremena (**timely**)). Pratite ciljeve i beležite napredak u zajedničkoj evidenciji.

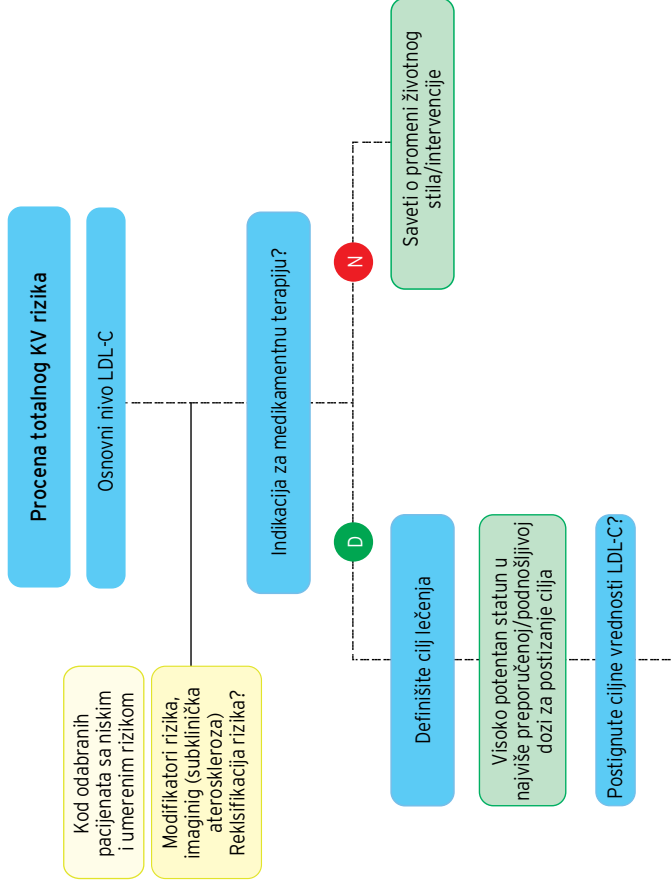
©ESC

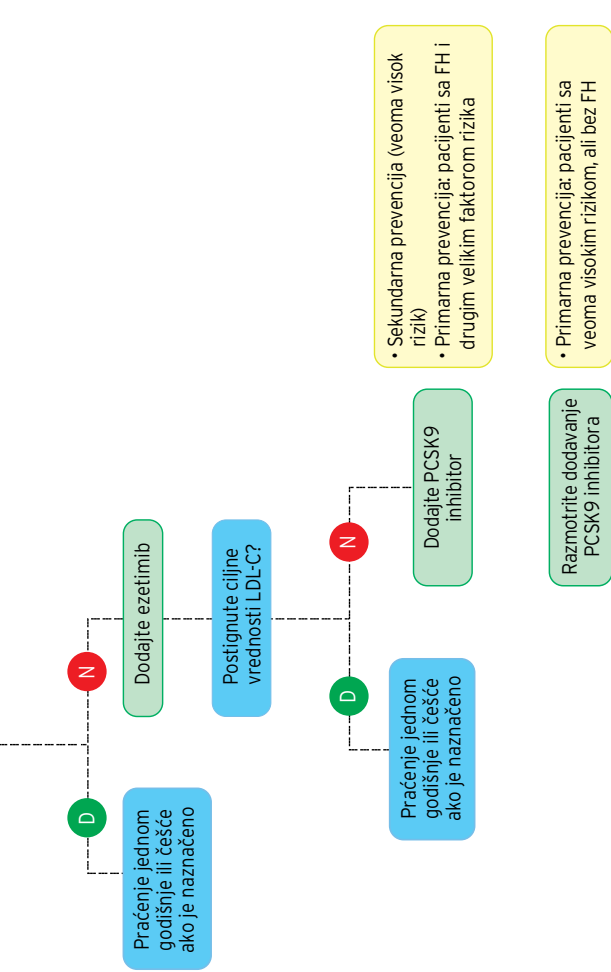


## Centralna ilustracija A Terapijski algoritam farmakološkog snižavanja LDL-C



**Centralna ilustracija B** lower panel: Treatment algorithm for pharmacological LDL-C lowering.





ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = type 1DM; T2DM = type 2 DM; TC = total cholesterol.

