

ESC/EAS Džepni vodič

Vodič za menadžment dislipidemije* (verzija 2016)

Radna grupa za Menadžment dislipidemije Europskog udruženja kardiologa (ESC) i
Europskog udruženja za aterosklerozu (EAS)
razvijeni sa posebnim doprinosom od strane Europskog
udruženja za kardiovaskularnu prevenciju &
rehabilitaciju (EACPR)

Predsjedavajući:

Alberico L. Catapano

Odjeljenje za farmakološke i biomolekularne
nauke – Univerzitet u Milanu
Via Balzaretti, 9
20133 Milan
Multimedica IRCCS (MI), Italy
Tel: +39 02 5031 8401

Fax: +39 02 5031 8386

Email: alberico.catapano@unimi.it

Podpredsjedavajući:

Ian Graham

Adelaide health
Foundation,
Tallaght Hospital,
Tallaght,
Dublin 24, Ireland
Tel +353 87 2622946

Email: ian@grahams.net

Članovi radne grupe: Guy De Backer (Belgija), Olov Wiklund (Švedska), M. John Chapman (Francuska), Heinz Drexel (Austrija), Arno W. Hoes (Holandija), Catriona S. Jennings (UK), Ulf Landmesser (Njemačka), Terje R. Pedersen (Norveška), Željko Reiner (Hrvatska), Gabriele Riccardi (Italija), Marja-Riitta Taskinen (Finska), Lale Tokgozoglul (Turska), W. M. Monique Verschuren (Holandija), Charalambos Vlachopoulos (Grčka), David A. Wood (UK), Jose Luis Zamorano (Španija). Ostali saradnici: Marie-Therese Cooney (Irska)

Druga ESC udruženja koja su učestvovala u izradi ovog dokumenta:

Asocijacije: Udruženje za akutnu kardiovaskularnu njegu (ACCA), Europsko udruženje za kardiovaskularnu prevenciju i rehabilitaciju (EACPR), Europsko udruženje za kardiovaskularni imaging (EACVI), Europska Asocijacija za Perkutane Kardiovaskularne Intervencije (EAPCI), Asocijacija za srčanu slabost (HFA). Vijeća: Kardiovaskularna njega i srodne profesije, Prakticovanje kardiologije, Kardiovaskularna primarna njega, Hipertenzija.

Radne grupe: Ateroskleroza i vaskularna biologija, Kardiovaskularna farmakoterapija, Koronarna patofiziologija i mikrocirkulacija, E-kardiologija, Miokardne i perikardne bolesti, Periferna cirkulacija, Tromboza

ESC članovi:

Veronica Dean, Catherine Despres, Laetitia Flouret, Nathalie Cameron – Sophia Antipolis, France Special thanks to Guy De Backer and Olov Wiklund for their contribution.

* Adaptirano iz Europskog vodiča za menadžment dislipidemije ((Europski žurnal za srce 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw272).

Sadržaj

Lista skraćenica	Unutar naslovnice
Izrada Vodiča Udružene radne grupe	str 4
1. Šta je prevencija kardiovaskularnih bolesti?	str 5
1.1 Definicija i obrazloženje	str 5
1.2 Isplativost prevencije	str 5
2. Ukupni kardiovaskularni rizik	str 7
2.1 Procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika	str 7
2.2 Nivoi rizika	str 17
3. Procjena laboratorijskih parametara lipida i apolipoproteina	str 20
3.1 Na tašte ili nakon jela?	str 22
3.2 Analiza lipida i lipoproteina	str 22
4. Ciljevi liječenja	str 23

5. Promjene načina života za poboljšanje profila lipida u plazmi	str 25
5.1 Utjecaj načina života na ukupan nivo holesterola i LDL holesterola	str 27
5.2 Preporuke o načinu života za poboljšanje profila lipida u plazmi	str 28
5.3 Dijetetski suplimenti i funkcionalna hrana za liječenje dislipidemije	str 28
5.4 Druge karakteristike zdrave ishrane koje doprinose prevenciji kardiovaskularnih bolesti	str 29
6. Lijekovi za liječenje hiperholesterolemije	str 30
6.1 Statini	str 30
6.2 Sekvestranti žučnih kiselina	str 31
6.3 Inhibitori absorpcije holesterola	str 31
6.4 PCSK9 inhibitori	str 31
6.5 Nikotinska kiselina	str 31
2	
7. Trigliceridi i rizik od kardiovaskularnih bolesti	str 32
7.1 Strategije za kontrolu triglicerida u plazmi	str 33
8. HDL holesterol i kardiovaskularni rizik	str 34
9. Menadžment dislipidemije u različitim kliničkim okolnostima	str 34

9.1 Porodična dislipidemija	str 34
9.2 Djeca	str 36
9.3 Žene	str 37
9.4 Starije osobe	str 37
9.5 Dijabetes and metabolički sindrom	str 37
9.6 Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom i pacijenti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji	str 39
9.7 Srčano zatajenje i valvularna bolest	str 39
9.8 Hronična bolest bubrega	str 40
9.9 Transplantacija	str 40
9.10 Periferna arterijska bolest	str 41
9.11 Moždani udar	str 41
9.12 Pacijenti sa HIV-om	str 42
9.13 Mentalni poremećaji	str 42
10. Praćenje lipida i enzima kod pacijenata na terapiji snižavanja lipida	str 43
11. Strategije podsticanja usvajanja zdravog načina života i pridržavanja terapije koja modifikuje lipide	str 46
11.1 Postizanje i pridržavanje zdravog načina života	str 46
11.2 Pridržavanje uzimanja lijekova	str 46

Izrada Vodiča Udružene radne grupe

Sadašnji vodič predstavlja konsensus Europske radne grupe koji se bazira na dokazima i uključuje Europsko kardiološko društvo (ESC) i Europsko društvo za aterosklerozu (EAS). Radna grupa je za izradu vodiča pratila kriterijume kvaliteta koji se mogu naći na www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules.

Preporuke se ocjenjuju po klasama (tabela 1) i po nivoima dokaza (tabela 2).

Tabela 1 Klase preporuka		
Klase preporuka	Definicija	Predložena primjena
Klasa I	Dokaz i/ili opšta saglasnost da je data izjava ili postupak koristan, upotrebljiv, efikasan.	Preporučuje se / postoji indikacija
Klasa II	Konfliktni dokazi i/ili razlika u mišljenju o korisnosti / efikasnosti datog liječenja ili postupka..	
Klasa IIA	Težina dokaza/mišljenja ide u korist upotrebljivosti / efikasnosti.	Treba razmotriti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost su manje utvrđeni dokazima/mišljenjem.	Može se razmotriti
Klasa III	Dokaz ili opšta saglasnost da dato liječenje ili postupak nije koristan / efikasan, a u pojedinim slučajevima može biti i štetan.	Ne preporučuje se

Tabela 2 Nivoi dokaza

Nivo dokaza A	Podaci proizilaze iz više randomiziranih kliničkih ispitivanja ili meta analiza.
Nivo dokaza B	Podaci proizilaze iz jednog randomiziranog kliničkog ispitivanja ili velikih nerandomiziranih studija.
Nivo dokaza C	Konsenzus mišljenja stručnjaka ili malih studija, retrospektivnih studija, registara.

4

I. Šta je prevencija kardiovaskularnih bolesti?

I.1 Definicija i obrazloženje

Svake godine u Europi zbog kardiovaskularne bolesti (KVB) umre više od 4 milijona ljudi. Zbog nje umiru više žene (2.2 milijona, 55%) nego muškarci (1.8 milijona, 45%), iako je mortalitet usljed kardiovaskularnih bolesti prije 65 godine češći kod muškaraca (490 000 protiv 193 000). Prevencija je definirana kao koordinirani skup radnji, na nivou populacije ili je usmjerena na pojedinca, koja ima za cilj iskorijenjenje, eliminisanje ili smanjenje utjecaja kardiovaskularnih bolesti i s njima povezanog invaliditeta. Kardiovaskularne bolesti ostaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta, unatoč poboljšanju ishoda kardiovaskularnih bolesti. Sve više pacijenata preživljava svoj prvi kardiovaskularni događaj i ima visok rizik od recidiva. Pored toga, povećava se prevalencija pojedinih faktora rizika, naročito gojaznosti i dijabetesa. Značaj prevencije kardiovaskularnih bolesti ostaje neupitan i potrebno mu je pristupiti na više nivoa: (i) kod opšte populacije promovisanjem zdravog načina života; and (ii) na individualnom nivou kod pacijenata sa umjerenim do visokim rizikom od KVB ili pacijenata sa dokazanom KVB eliminisanjem nezdravog načina života (poput loše dijeta, fizičke neaktivnosti, pušenja) i smanjenjem nivoa KV faktora rizika, kao što su povećana razina lipida ili povišen krvni pritisak. Prevencija je učinkovita u smanjivanju učinaka KVB; eliminisanjem nezdravog načina života može se prevenirati najmanje 80 % KVB i čak 40 % karcinoma, što je od velikog značaja i kod drugih hroničnih bolesti.

I.2 Isplativost prevencije

Box I Ključne poruke

- Prevencija KVB, bilo promjenom načina života ili lijekovima, je isplativa u mnogim slučajevima, uključujući pristup koji je baziran na populaciji i aktivnosti usmjerene na osobe s visokim rizikom.

- Isplativost zavisi od nekoliko faktora, uključujući osnovni KV rizik, troškove lijekova ili drugih intervencija, postupke nadoknade i primjenu preventivnih strategija.

KV = kardiovaskularni; KVB = kardiovaskularna bolest.

Tabela 3 Prijedlozi za primjenu zdravog načina života

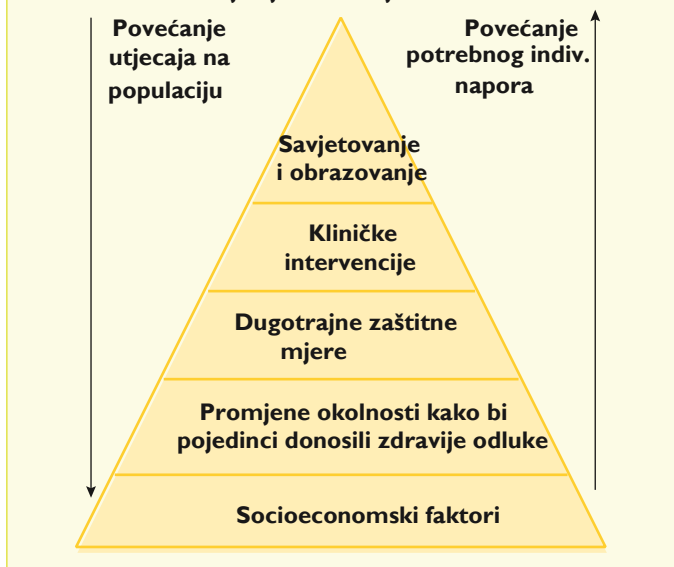
Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b
Na nivou populacije su mjere usmjerene na primjenu zdravog načina života isplativije u odnosu na zdravstvene intervencije na nivou populacije.	Ila	B

^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

5

Mnogobrojni dokazi prikazuju relativne napore i troškove u vezi sa utjecajem na zdravlje. Napore možemo predstaviti pomoću piramide o utjecaju na zdravlje (**Slika 1**), gdje mjere sa najširim utjecajem na populaciju predstavljaju bazu, dok se mjere sa značajnim individualnim naporom nalaze na vrhu.

Slika 1 Piramida o utjecaju na zdravlje



Box 2 Nedostaci u dokazima

- Većina studija o isplativosti se oslanja na simulaciju. Potrebno je više podataka, naročito iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja.
- Učinkovitost polipilula u primarnoj prevenciji čeka na dalje istraživanje.

2 . Ukupni kardiovaskularni rizik

2.1 Procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika

KV rizik u kontekstu ovog vodiča znači vjerovatnoću da se kod osobe tokom određenog vremenskog perioda razvije fatalni ili nefatalni aterosklerotični KV događaj.

Obrazloženje procjene ukupnog rizika od kardiovaskularnih bolesti:

Svi aktuelni vodiči o sprečavanju KVB u kliničkoj praksi preporučuju procjenu ukupnog rizika od hronične arterijske bolesti ili kardiovaskularne bolesti, zbog toga što je KVB obično rezultat više faktora rizika, a prevencija KVB kod određene osobe treba biti prilagođena u odnosu na njegov/njen ukupni KV rizik: veći rizik zahtijeva intenzivniju aktivnost.

Jednostavni principi procjene rizika, razvijeni u ovom vodiču, mogu se definirati na sljedeći način:

(1) Osobe sa :

- dokazanom KVB
- dijabetesom tipa I ili tipa II
- veoma visokim razinama pojedinih faktora rizika
- hroničnom bolešću bubrega

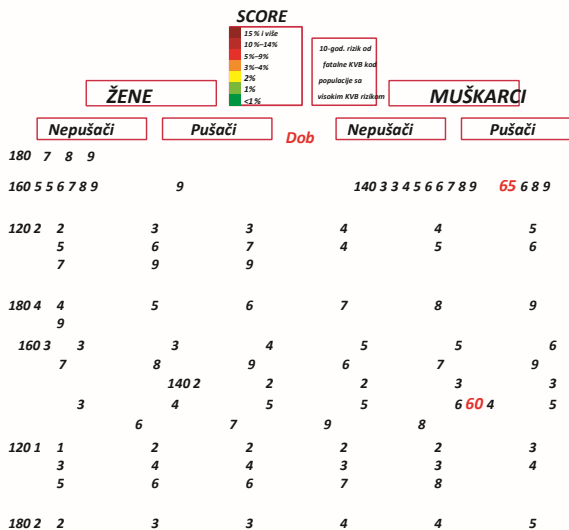
automatski imaju VEOMA VISOK ili VISOK UKUPNI KARDIOVASKULARNI RIZIK. Njima procjena rizika nije potrebna; Svima je potreban aktivni menadžment svih faktora rizika.

(2) Za sve druge osobe preporučuje se primjena sistema za procjenu rizika, kao što je SCORE, kako bi se ocijenio ukupni KV rizik, zbog toga što mnogi ljudi imaju po nekoliko faktora rizika koji u kombinaciji mogu dovesti do neočekivano visokog nivoa ukupnog KV rizika.

SCORE sistem procjenjuje desetogodišnji kumulativni rizik od prvog fatalnog aterosklerotičnog događaja, bilo da je riječ o infarktu, moždanom udaru ili drugoj okluzivnoj arterijskoj bolesti, uključujući iznenadnu srčanu smrt. Procjene rizika izrađene su u obliku tabela za područja sa visokim odnosno niskim rizikom (Slike 2 and 3). Uključene su svi međunarodni kodovi klasifikacije bolesti koji se odnose na smrtnost vaskularnog izvora. Neki drugi sistemi procjenjuju samo rizik od hronične arterijske bolesti.

7

Slika 2 SCORE tabela: Desetogodišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti (KVB) kod populacije ljudi sa visokim KVB rizikom, zasnovan na sljedećim faktorima rizika: starostna dob, spol, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol. Kako bi pretvorili rizik od fatalne KVB u ukupni rizik od teške KVB (fatalni + nefatalni događaji), potrebno je kod muškaraca pomnožiti sa 3 i sa 4 kod žena te nešto malo manje kod osoba starije životne dobi.



	5	6	7	6	7	8	
160	2	2	2	3	3	3	
	4	4	5	4	5	6	
	7	8	8	9			
140	1	1	1	2	2	2	
	2	3	3 5 3	3	4	5	
	6	5	6	8	9		
120	1	1	1	1	1	1	
	2	2	2	2	2	3	
	3	4	4	4	5	6	
	8						
180	1	1	2	2	2	2	
	3	3	4	4	4	5	
	6	7	7	8			
160	1	1	1	1	1	2	
	2	2	3	2	3	3	
	4	5	5	6	7	8	
140	1	1	1	1	1	1	
	1	1	2 5 2	2	2	3	
	3	3	4	5	6	7	
120		1	1	1	1	1	
	1						
Sy	1		1 1	1 1 1 2 2	2 2 3 3 4		
St	1			1 1 1 1 1	1 2 2 2 3		
p/l	1			1 1 1 1	1 1 1 2 2		
e	2			1 1 1	1 1 1 1 1		
bl	2		6 7 8	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8		
oo	2						
a	3						
pl	3						
	4		5				
180							
160							
140					4	5	
120							
	6	7	8	4	5		

© ESC
2016

Cholesterol (mmol/L)

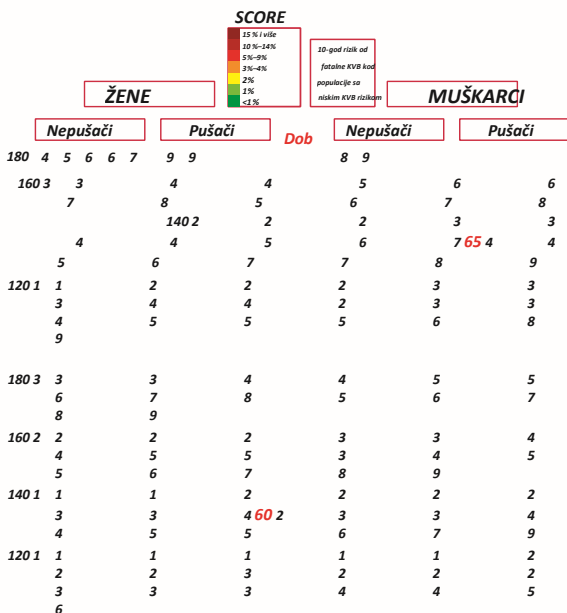
150 200 250 300
mg/dL

KVB = kardiovaskularna bolest; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (sistematska procjena koronarnog rizika).

Visoko-rizične države su Bosna i Hercegovina, Hrvatska, Češka, Estonia, Mađarska, Litvanija, Crna Gora, Maroko, Poljska, Romunija, Srbija, Slovačka, Tunis and Turska. Veoma visoko-rizične države su Albanija, Alžir, Armenija, Azerbejdžan, Belorusija, Bugarska, Egipat, Gruzija, Kazastan, Kurgizstan, Latvija, bivša Jugoslovenska Republika Makedonija, Moldavija, Ruska federacija, Sirska Arapska Republika, Tadžikistan, Turkmenistan, Ukrajina i Uzbekistan.

8

Slika 3 SCORE tabela: desetogodišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti (KVB) kod populacije ljudi sa niskim KVB rizikom, zasniva na sljedećim faktorima rizika: starosna dob, spol, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol. Kako bi pretvorili rizik od fatalne KVB u ukupni rizik od teške KVB (fatalni + nefatalni događaji) potrebno je pomnožiti sa 3 kod muškaraca i sa 4 kod žena te nešto malo manje kod osoba starije životne dobi.



180	1	2	2	2	3	3
	3	4	4	3	4	4
	5	6	6	7	8	
160	1	1	1	1	2	2
	2	3	3	2	2	3
	3	4	4	5	6	7
	8	140	1	1	1	1
	1	1	2	2	55	1
	2	3	3	3	4	5
				6		
120		1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	3	3
	4					
180	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	3
	3	4	4	4	5	6
	7					
160		1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	2
	2	2	2	3	3	4
	5	140				1
	1	1	1	1	50	1
	1	2	2	2	2	3
				3		
120		1				
Sy	1			1	1	1
st	1			1	1	1
off	1			1	1	1
d	1			1	1	1
bj	1			1	1	1
oo	1			1	1	1
d	2			1	1	1
pr	2			1	1	1
180						
160						
140						
120					4	5
	6	7	8	4	5	

© ESC
2016

40

Holesterol (mmol/L)

150 200 250 300
mg/dL

CVD = cardiovascular disease; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

Nisko-rizične države su: Andora, Austrija, Belgija, Kipar, Danska, Finska, Francuska, Njemačka, Grčka, Islandija, Irska, Izrael, Italija, Luksemburg, Malta, Monako, Holandija, Norveška, Portugal, San Marino, Slovenija, Španija, Švedska, Švicarska i Ujedinjeno kraljevstvo.

Razlozi za primjenu sistema za procjenu fatalnih umjesto ukupnih fatalnih + nefatalnih događaja leže u tome da su nefatalni događaji ovisni o definiciji, razvoju dijagnostičkih testiranja i metodama utvrđivanja koji svi mogu varirati, dovodeći do vrlo varijabilnih multiplikatora za pretvaranje fatalnih u ukupne događaje. Pored toga, tabele ukupnih događaja u poređenju sa tabelama koje su bazirane na mortalitetu, ne mogu lako biti rekalibrirane kako bi odgovarale različitim populacijama ljudi.

Prirodno je rizik od ukupnih fatalnih i nefatalnih događaja veći, a kliničari često traže njihov izračun. SCORE podaci ukazuju na to da je ukupni rizik za nastanak kardiovaskularnog događaja tri puta veći od rizika fatalnih KVB kod muškaraca, tako da se SCORE rizik od 5 % pretvara u približno KVB rizik od 15 % od ukupnih teških (fatalni plus nefatalni) kardiovaskularnih ishoda; multiplikator je oko četiri kod žena i nešto manji kod starijih osoba.

Kliničari često traže granične vrijednosti, kako bi počeli s intervencijom. Međutim, vakav pristup predstavlja problem, zbog toga što je rizik kontinuum i ne postoji granica za np. automatsku indikaciju lijeka. Ovo važi za sve kontinuirane faktore rizika, kao što su holesterol u plazmi ili sistolni krvni pritisak. Prema tome, ciljevi koji su predloženi u ovom dokumentu odražavaju ovaj koncept.

Poseban problem odnosi se na mlade sa visokim nivoima faktora rizika: nizak apsolutni rizik može prikriti vrlo visok relativni rizik koji zahtijeva intenzivno savjetovanje o načinu života.

Za motiviranje mladih ljudi da ne odlažu sa promjenom nezdravog načina života od pomoći može biti procjena njihovog relativnog rizika, ilustrirajući da promjene u načinu života mogu znatno smanjiti relativni rizik (Slika 4).

Slika 4 Tabela relativnog rizika za 10-godišnji kardiovaskularni mortalitet

Molimo vas da imate na umu da ova tabela pokazuje RELATIVNI i ne absolutni rizik. Rizici su RELATIVNI prema 1 u donjem lijevom dijelu. Prema tome, relativni rizik osobe u gornjem desnom uglu je 12 puta veći od onog kojeg ima osoba u donjem

		Nepušači					Pušači				
<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; display: inline-block;"> <i>pre</i> <i>Sysu</i> <i>tolje</i> <i>c (m</i> <i>blq_mH</i> <i>odg)</i> </div>	lijevom uglu.										
	180	3	3	4	5	6	6	7	8		
	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				

Holesterol (mmol/L)

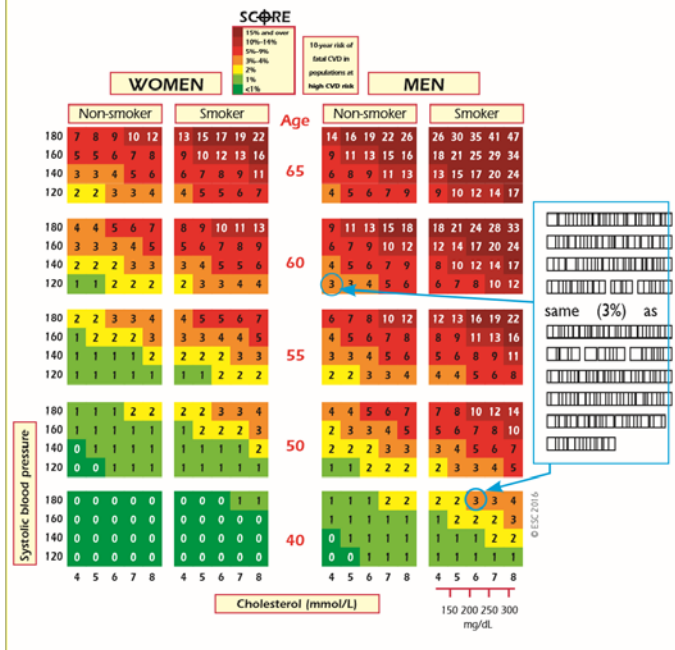
Još jedan pristup ovom problemu kod mladih ljudi jeste primjena KV rizične starosti. Rizična dob osobe sa nekoliko KV faktora rizika jeste dob osobe sa istim nivoom rizika, ali sa idealnim nivoima faktora rizika.

Stoga može imati visokorizični 40-godišnjak rizičnu dob od ≥ 60 godina. Rizična dob je intuitivan i lako razumljiv način ilustracije vjerovatnog smanjenja očekivanog životnog vijeka, koje će mlada osoba sa niskim absolutnim a visokim relativnim rizikom od KVB iskusiti ukoliko ne usvoji preventivne mjere. Rizična dob može se vizuelno procjeniti pogledom na SCORE tabelu (kao što je prikazano na Slici 5). U ovoj tabeli, rizična dob se računa u poređenju sa osobom sa idealnim nivoima faktora rizika, a to su faktori nepušenja, ukupni holesterol 4 mmol/L (155 mg/dL) i sistolni krvni pritisak 120 mmHg. Rizična dob se isto tako može

automatski izračunati pomoću najnovije verzije HeartScore (www.HeartScore.org).

11

Figure 5 Illustration of the risk age concept



Tabele, uključujući HDL holesterol na raspolaganju su na web stranici ESC (www.escardio.org/guidelines). Dodatni učinak HDL-H na procjenu rizika prikazan je na slikama 6 i 7. U ovim tabelama, HDL-H se koristi kategorično. Elektronska verzija SCORE, HeartScore modifikovana je da kontinuirano uzima u obzir HDL-H što je još bolje; preporučujemo njegovu upotrebu koristeći www.heartscore.org u cilju povećanja tačnosti procjene rizika. Sve u svemu, HDL holesterol ima skroman ali koristan efekat u proceni rizika što možda nije univerzalno jer se njegov utjecaj ne može vidjeti kod pojedinih niskorizičnih populacija ljudi, posebno onih sa relativno visokim razinama HDL holesterola.

Figure 6 Risk function without high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) for women in populations at high cardiovascular disease risk, with examples of the corresponding estimated risk when different levels of HDL-C are included

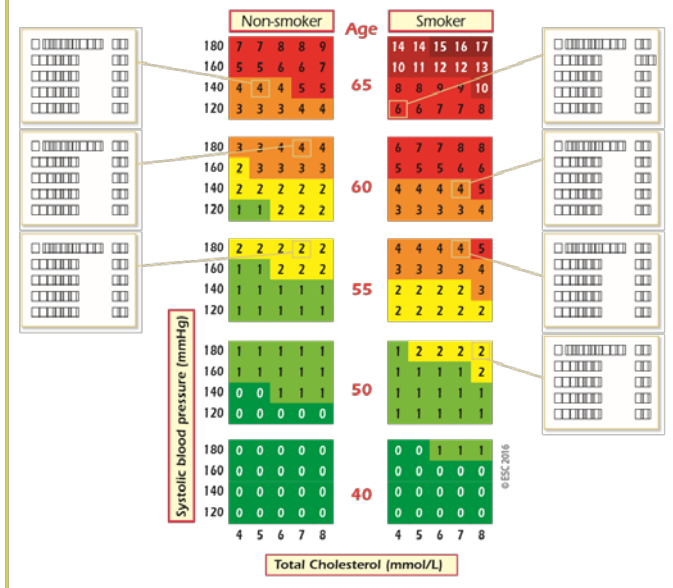
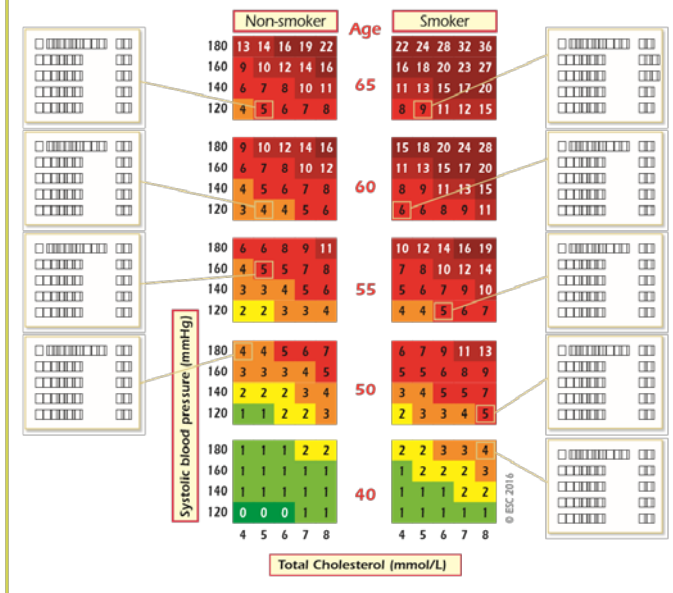


Figure 7 Risk function without high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) for men in populations at high cardiovascular disease risk, with examples of the corresponding estimated risk when different levels of HDL-C are included



Box 3 Kako koristiti tabele za procjenu rizika

Za procjenu desetogodišnjeg rizika od KV smrti osobe u tabeli pronađite spol, status pušenja i starosnu dob. U tabeli pronađite najbližu vrijednost krvnog pritiska i ukupnog holesterola osobe. Procjene rizika će morati biti prilagođene prema gore kako se osoba približava sljedećoj dobnjoj skupini.

Rizik se prvobitno prije liječenja procjenjuje na razini ukupnog holesterola i sistolnog krvnog pritiska ukoliko su oni poznati. Što je liječenje duže i učinkovitije, to je veće smanjenje rizika, ali generalno neće biti više od jedne trećine osnovnog rizika. Na primjer, kod osobe koja je na antihipertenzivima, a kod koje nije poznat krvni pritisak prije liječenja, ukoliko je ukupni KV SCORE rizik 6 %, onda je ukupni KV rizik prije liječenja mogao biti 9 %.

Osobama sa niskim rizikom treba ponuditi savjetovanje kako bi zadržali niskorizični status. Iako nijedan prag nije univerzalno primjenljiv, intenzitet savjeta treba povećati sa povećanim rizikom.

Tabele se mogu koristiti kako bi pokazale učinak smanjenja faktora rizika, uzimajući u obzir da prođe određeni vremenski period prije samog smanjenja rizika i da općenito rezultati randomiziranih kontroliranih ispitivanja daju bolje procjene koristi. Općenito, oni koji brzo prestaju pušiti prepolavljaju svoj kumulativni rizik.

Box 4 Kvalifikatori

Tabele mogu pomoći u procjeni i menadžmentu rizika, ali se trebaju tumačiti u pogledu znanja i iskustva kliničara i pacijentove vjerovatnoće za nastanak KVB prije testiranja.

Rizik će biti precijenjen u zemljama sa smanjenim mortalitetom od KVB, a potcijenjen u zemljama u kojima dolazi do povećanja mortaliteta. Ovim se bavimo pomoću rekalkibracije (www.heartscore.org).

Rizik je manji kod žena nego kod muškaraca. Međutim, rizik se samo odlaže kod žena; 60-godišnja žena ima rizik sličan onom 50-godišnjeg muškarca. Tako da na kraju više žena umre od KVB nego muškaraca.

Kod mladih osoba može biti relativni rizik neočekivano visok, iako su nivoi absolutnog rizika niski. Tabela relativnog rizika (Slika 4) i procjenjena rizična dob (Slika 5) mogu biti korisni u identifikaciji i savjetovanju takvih osoba.

15

Box 5 Faktori koji mjenjaju SCORE rizik

Socijalna deprivacija – porijeklo mnogih uzroka KVB.

Gojaznost i centralna gojaznost mjerena indeksom tjelesne mase i obimom struka.

Fizička neaktivnost.

Psihosociološki stres, uključujući vitalnu iscrpljenost.

Porodična anamneza preuranjene KVB (muškarci: <55 godina; žene: <60 godina).

Autoimune i ostale upalne bolesti.

Ozbiljni psihijatrijski poremećaji.

Liječenje zaraze sa HIV-om.

Atrijska fibrilacija.

Hipertrofija lijeve komore.

Hronička bolest bubrega.

Sindrom obstruktivne apneje tokom spavanja.

16

2.2 Nivoi rizika

Uzimajući u obzir ova razmatranja mogu se predložiti sljedeći nivoi ukupnog KV rizika (Tabela 4).

Tabela 4 Kategorije rizika

Veoma visok rizik	<p>Bilo koje od sljedećeg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokazana kardiovaskularna bolest (KVB), klinička ili nedvosmislena na slikanju. Dokazana KVB uključuje prethodni miokardni infarkt (MI), akutni koronarni sindrom (AKS), koronarnu revaskularizaciju (perkutana koronarna intervencija (PKI), bypass koronarne arterije i drugi postupci arterijske revaskularizacije, moždani udar i prelazni ishemijski napad i periferna arterijska bolest. Nedvosmisleno dokazana KVB na slikanju pokazala se kao jaka predispozicija za kliničke događaje, kao što su veći plak na koronarnoj angiografiji ili ultrazvuku karotidne žlijezde. • Dijabetes sa oštećenjem ciljnih organa, kao što je proteinurija ili veći faktor rizika poput pušenja, hipertenzije ili dislipidemije. • Teška hronična bolest bubreg a (brzina glomerularne filtracije $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). • Izračunan SCORE $\geq 10\%$ za 10-godišnji rizik od fatalne KVB.
Visok rizik	<ul style="list-style-type: none"> • Značajno izraženi pojedinačni faktori rizika, kao što su porodična dislipidemija i teška hipertenzija. • Većina ljudi sa dijabetesom (neki mladi ljudi sa dijabetesom tipa I mogu imati nizak ili umjeren rizik) • Umjeren hronična bolest bubrega (brzina glomerularne filtracije $30\text{--}59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). • Izračunan SCORE $\geq 5\%$ and $<10\%$ za 10-godišnji rizik od fatalne KVB.
Umjeren rizik	SCORE je $\geq 1\%$ i $<5\%$ za 10-godišnji rizik od fatalne KVB.
Nizak rizik	SCORE $<1\%$ za 10-godišnji rizik od fatalne KVB.

AKS = akutni koronarni sindrom; AMI = akutni miokardni infarkt; KP = krvni pritisak; HBB = hronična bolest bubrega; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate (brzina glomerularne filtracije); PAB = periferna arterijska bolest; SCORE = systematic coronary risk estimation (sistemske procjene rizika od koronarnih bolesti); PIN = prelazni ishemijski napad.

Box 6 Ključne poruke
Kod na izgled zdravih osoba je rizik od KVB najčešće rezultat brojnih među sobom povezanih faktora rizika. Ovo je osnova za procjenu i menadžment ukupnog KV rizika.
Skrining faktora rizika, uključujući profil lipida, treba razmotriti kod muškaraca >40 godina i kod žena >50 godina ili u postmenopauzi.
Sistem procjene rizika, kao što je SCORE, može pomoći u donošenju logičnih odluka za menadžment bolesti i u izbjegavanju manjka ili suvišnog liječenja.
Određene osobe izjašnjavaju se sa visokim ili vrlo visokim KVB rizikom bez potrebe za procjenom rizika i zahtijevaju hitnu pažnju na sve faktore rizika.
Ovo važi za pacijente sa dokazanom KVB, dijabetesom ili HBB.
Svi sistemi za procjenu rizika su relativno grubi i zahtijevaju pažnju na kvalificirane izjave.
Dodatni faktori koji utječu na rizik mogu biti unešeni u elektronske sisteme za procjenu rizika, kao što je HeartScore (www.heartscore.org).
Pristup ukupnom riziku pruža fleksibilnost – ako savršen rezultat ne može biti postignut sa jednim faktorom rizika, ukupan rizik se i dalje može smanjiti sa većim zalaganjem kod ostalih faktora rizika.

Strategije intervencije zasnovane na riziku

U tabeli 5 su prikazane predložene strategije intervencije kao uloga ukupnog KV rizika i nivoa LDL holesterola. Ovaj postepeni pristup zasniva se na dokazima iz više meta-analiza i pojedinačnih RCT-ova, koji pokazuju konsistentno i postepeno smanjenje KVB rizika kao odgovor na smanjenje nivoa ukupnog holesterola i LDL holesterola. Ova ispitivanja su konzistentna u pokazivanju da što je veći početni nivo LDL holesterola, to je veće absolutno smanjenje rizika, dok relativno smanjenje rizika ostaje konstantno kod bilo kojeg osnovnog nivoa LDL holesterola.

CV In
 = pat
 car ien
 dio ts
 vas wit
 cul h
 ar; my
 LD oc
 L- ard
 C ial
 = inf
 lo arc
 w- tio
 de n,
 nsi sta
 ty tin
 lip the
 op rap
 rot y
 ein sh
 - oul
 ch d
 ole be
 ste co
 rol nsi
 ; de
 SC re
 O d
 RE irr
 = es
 Sys Le
 te vel
 mi of
 c evi
 Co de
 ro of
 na assal
 of ch
 Y recole
 Ris omste
 k merol
 Est nd lev
 im ati els
 ati on.
 on.

Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and low-density lipoprotein cholesterol	LDL-C level	m m g/dm 19 4.9 L ol/0 L	Lifestyle intervention drug	I/A	Lifestyle intervention drug	I/A	Lifestyle intervention drug	I/A	Lifestyle intervention drug	I/A
		to <1 <4.90 9 m m g/dm 15 4.0 L ol/5 L	Nolipid intervention	I/C	Lifestyle intervention drug	I/A	Lifestyle intervention drug	I/A	Lifestyle intervention drug	I/A
		to <1 <4.55 0 m m g/dm 10 2.6 L ol/0 L	Nolipid intervention	I/C	Lifestyle intervention drug	I/A	Lifestyle intervention drug	I/A	Lifestyle intervention drug	I/A
		to <2.00 6 m m g/dm 70 1.8 L ol/L L	Nolipid intervention	I/C	Nolipid intervention	I/C	Lifestyle intervention drug	I/A	Lifestyle intervention drug	I/A

te
ro
l
le
ve

	$\frac{mm}{g/dl} < 7$ $\frac{mm}{L} < 1.8$	No lipid intervention	I/C	No lipid intervention	I/C	No lipid intervention	Ila/A	Lifestyle interventions	Ila/A
TOTAL CVORF (%)		<1	Level 1	<5 to 1	Level 1	or <10% risk	Level 1	very high or 10% risk	Level 1

Tabela 6 Preporuke za procjenu rizika

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Procjena ukupnog rizika pomoću sistema za procjenu rizika, kao što je SCORE se preporučuje kod asimptomatskih odraslih osoba > 40 godina bez dokazane KVB, dijabetesa, HBB ili porodične hiperholesterolemije.	I	C
Pojedinci sa visokim ili veoma visokim rizikom mogu se otkriti na osnovu dokazane KVB, dijabetesa mellitus, umjere do teške renalne bolesti, veoma visokih nivoa pojedinih faktora rizika, porodične hiperholesterolemije ili visokog SCORE rizika i predstavljaju visok prioritet za intenzivno savjetovanje u vezi sa svim faktorima rizika.	I	C

KVB = kardiovaskularna bolest; SCORE = Systemic Coronary Risk Estimation (sistemska procjena rizika od koronarnih bolesti).

^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza.

3. Laboratorijska evaluacija parametara lipida i apolipoproteina

Tabela 7 Preporuke za lipidne analize u procjeni rizika od kardiovaskularnih oboljenja

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
TC se koristi za procjenu ukupnog KV rizika pomoću SCORE sistema.	I	C
Analiza LDL holesterola se preporučuje kao primarna lipidna analiza za skrining, procjenu rizika, dijagnozu i menadžment.		

HDL holesterol je jak neovisan faktor rizika i preporučuje se da se koristi u HeartScore algoritmu.	I	C
TG daje informacije o riziku i postoji indikacija za njegovu upotrebu kod procjene rizika.	I	C
Non-HDL holesterol je jak nezavisan faktor rizika i treba ga smatrati markerom rizika, posebno kod osoba sa visokim nivoom TC.	I	C
ApoB treba smatrati alternativnim markerom rizika kad god je na raspolaganju, posebno kod osoba sa visokim TG.	Ila	C
Lp(a) treba uzeti u razmatranje u određenim slučajevima sa visokim rizikom, kod pacijenata sa porodičnom anamnezom preuranjene KVB, i za reklasifikaciju kod osoba sa graničnim rizikom.	Ila	C

20

Tabela 7 Preporuke za lipidne analize u procjeni rizika od kardiovaskularnih bolesti (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Razmjer ApoB/apoA1 može se smatrati alternativnom analizom za procjenu rizika.	Iib	C
Razmjer non-HDL-C/HDL-C se može smatrati alternativom, ali analiza HDL holesterola u HeratScore-u daje bolju procjenu rizika.	Iib	C

Apo = apolipoprotein; HBB = hronična bolest bubrega; KVB = kardiovaskularna bolest; HDL-H = high-density lipoprotein-holesterol; LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; Lp = lipoprotein; SCORE = Systemic Coronary Risk Estimation (sistemska procjena rizika od koronarnih bolesti); TC = total cholesterol (ukupan holesterol); TG = trigliceridi. ^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza.

Tabela 8 Preporuke za lipidne analize za karakterizaciju dislipidemije prije liječenja

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
LDL-H se mora koristiti kao primarna lipidna analiza.	I	C
Preporučuje se analiza HDL-H prije liječenja.	I	C
TG daje informacije o riziku i predstavljaju indikaciju za dijagnozu i izbor liječenja.	I	C
Preporučljivo je izračunati non-HDL-C, posebno kod osoba sa visokim nivoom TG.	I	C
Kada je na raspolaganju, apoB bi trebao biti alternativa non-HDL-H.	IIa	C
Lp(a) treba preporučiti u određenim slučajevima sa visokim rizikom, za reklasifikaciju kod graničnog rizika, i kod osoba sa porodičnom anamnezom preuranjene KVB (pogledajte okvir 7).	IIa	C
TC se može uzeti u obzir u razmatranje, ali obično nije dovoljno za karakterizaciju dislipidemije prije početka liječenja.	IIb	C

Apo = apolipoprotein; KVB = kardiovaskularna bolest; HDL-H = high-density lipoprotein-holesterol; LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; Lp = lipoprotein; TC = total cholesterol (ukupan kolesterol); TG = trigliceridi. ^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza.

21

3.1 Na tašte ili nakon jela?

Za procjenu rizika imaju nivoi lipida nakon jela jačinu predviđanja sličnu nivoima uzetim na tašte, zbog čega se mogu nivoi lipida nakon jela koristiti u skriningu i općoj procjeni rizika. Za dalje karakterizaciju

ozbiljnih dislipidemija, kao i za praćenje pacijenata sa hipertrigliceridemijom, preporučuje se uzimanje uzoraka na tašte.

3.2 . Analiza lipida i lipoproteina

Okvir 7 Osobe koje treba uzeti u obzir za skrining lipoproteina

Pojedinci sa:

- preuranjenom KVB
- porodičnom hiperholesterolemijom
- porodičnom anamnezom preuranjene KVB i/ili povišenog nivoa Lp(a)
- rekurentnom KVB unatoč optimalnom liječenju snižavanja lipida
- $\geq 5\%$ 10-godišnjim rizikom od fatalne KVB na osnovu SCORE

Tabela 9 Preporuke za lipidnu analizu kao ciljevi tretmana u prevenciji kardiovaskularnih bolesti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
LDL-H se preporučuje kao primarni cilj tretmana.	I	A
TC treba razmotriti kao sekundarni cilj tretmana ukoliko druge analize nisu na raspolaganju.	IIa	A
Non-HDL-H treba razmotriti kao sekundarni cilj tretmana.	IIa	B
Ukoliko je na raspolaganju, ApoB treba razmotriti kao sekundarni cilj tretmana.	IIa	B
HDL-H se ne preporučuje kao cilj tretmana.	III	A
Razmjeri apoB/apoA I i non-HDL-H/HDL-H se ne preporučuju kao ciljevi tretmana.	III	B

Apo = apolipoprotein; HDL-H = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-H = low-density lipoprotein-cholesterol; TC = total cholesterol (ukupni holesterol). ^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza.

4 . Ciljevi tretmana

Tabela 10 Ciljevi tretmana u prevenciji kardiovaskularnih bolesti	
Pušenje	Bez izlaganja duhanu u bilo kojem obliku.
Dijeta	Zdrava ishrana siromašna nezasićenih mastima sa naglaskom na punozrnatim žitaricama, povrću, voću i ribi.
Fizička aktivnost	2.5–5 sati umjerene fizičke aktivnosti nedjeljno ili 30–60 min većine dana.
Tjelesna težina	BMI 20–25 kg/m ² , obim struka <94 cm (muškarci) i <80 cm (žene).
Krvni pritisak	<140/90 mmHg ^a
Lipidi LDL-H je primarni cilj tretmana^b	Veoma visok rizik: LDL-H <1.8 mmol/L (70 mg/dL) ili smanjenje od najmanje 50 % ako su osnovne vrijednosti između 1.8 i 3.5 mmol/L (70 i 135 mg/dL).
	Visok rizik: LDL-H <2.6 mmol/L (100 mg/dL) ili smanjenje od najmanje 50 % ako su osnovne vrijednosti između 2.6 i 5.2 mmol/L (100 i 200 mg/dL).
	Nizak do umjeren rizik: LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL).
	Non-HDL-H sekundarni ciljevi su <2.6, 3.4 and 3.8 mmol/L (100, 130 i 145 mg/dL) kod osoba sa veoma visokim, visokim i umjerenim rizikom.
	HDL-H: nije cilj, ali >1.0 mmol/L (40 mg/dL) kod muškaraca i >1.2 mmol/L (48 mg/dL) kod žena ukazuje na smanjen rizik.

	TG: nije cilj ali <1.7 mmol/L (150 mg/dL) ukazuje na smanjen rizik, a viši nivoi ukazuju na potrebu traženja drugih faktora rizika.
Dijabetes	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

BMi = body mass index (indeks tjelesne mase); HbA1c = glycated haemoglobin; HDL-H = high-density lipoprotein-holesterol; LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; TG = trigliceridi. *BP cilj može biti niži kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i kod nekih visoko rizičnih pacijenata bez dijabetesa koji su tolerantni na mnoge antihipertenzive. *Termin "osnovne vrijednosti LDL-H" se odnose na nivoe LDL-H kod pacijenata bez uzimanja lijekova za smanjenje lipida.

23

Tabela 11 Preporuke za ciljeve liječenja kod LDL holesterola		
Preporuke	Klasa^a	Nivo^b
Kod pacijenata sa VEOMA VISOKIM KV rizikom, preporučuje se LDL-C cilj od <1.8 mmol/L (70 mg/dL) ili smanjenje od najmanje 50% ako je osnovna vrijednost LDL-H ^c između 1.8 i 3.5 mmol/L (70 i 135 mg/dL).	I	B
Kod pacijenata sa VEOMA VISOKIM KV rizikom, preporučuje se LDL-C cilj od <2.6 mmol/L (100 mg/dL), ili smanjenje od najmanje 50% ako je osnovna vrijednost LDL-H ^c između 2.6 i 5.2 mmol/L (100 i 200 mg/dL).	I	B
Kod osoba sa NISKIM ili UMJERENIM rizikom, treba se razmotriti LDL-C cilj od <3.0 mmol/L (<115 mg/dL).	IIa	C

KV = kardiovaskularni; LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol. ^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza. ^cTermin "osnova vrijednost LDL-H" se odnosi na nivo LDL-H kod pacijenta bez uzimanja lijekova za smanjenje lipida.

Box 8 Preporuke za ciljeve liječenja kod LDL holesterola – primjeri	
Pacijent A	Veoma visok rizik, LDL-C >1.8 mmol/L (>70 mg/dL) uz primjenu statina: cilj je još uvijek <1.8 mmol/L (70 mg/dL).
Pacijent B	Visok rizik, LDL-C >2.6 mmol/L (>100 mg/dL) uz primjenu statina: cilj je još uvijek <2.6 mmol/L (100 mg/dL).

Pacijent C	Veoma visok rizik, LDL-C 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) bez farmakološke terapije: cilj je smanjenje od najmanje 50%.
Pacijent D	Visok rizik, LDL-C 2.6–5.2 mmol/L (100–200 mg/dL) bez farmakološke terapije: cilj je smanjenje od najmanje 50%.
Pacijent E	Veoma visok rizik, LDL-C >3.5 mmol/L (135 mg/dL) bez farmakološke terapije: cilj je <1.8 mmol/L (70 mg/dL).
Pacijent F	Visok rizik LDL-C >5.2 mmol/L (200 mg/dL) bez farmakološke terapije: cilj je <2.6 mmol/L (100 mg/dL).

Kod sekundarnih ciljeva preporuke su sljedeće:

- non-HDL-H <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) i <3.4 mmol/L (<130 mg/dL) kod osoba sa veoma visokim i visokim ukupnim KV rizikom (Klasa IIa, Nivo B)
- apoB <80 mg/dL i <100 mg/dL kod osoba sa veoma visokim i visokim ukupnim KV rizikom (Klasa IIa, Nivo B).

24

Sekundarni ciljevi su definisani i vrijednostima non-HDL-C i apoB; no dobivaju umjerenu ocjenu jer nedostaju detaljnija randomizirana klinička ispitivanja. Kliničari koji u svojoj praksi primjenjuju apoB mogu za ciljne nivoe uzeti vrijednosti < 100 i < 80 mg/dL kod osoba sa visokim ili veoma visokim ukupnim KV rizikom. Specifičan cilj non-HDL-H treba biti za 0.8 mmol/L (30 mg/dL) viši od odgovarajućeg LDL-H cilja; korigiranje terapije snižavanja lipida na osnovu ovih sekundarnih ciljeva može se razmotriti nakon postizanja LDL-H cilja kod pacijenata sa veoma visokim KV rizikom, unatoč tome da kliničke prednosti toga u pogledu ishoda još uvijek ostaje neispitane. Do sada u kliničkim ispitivanjima nisu utvrđeni specifični ciljevi u vezi sa HDL-H i TG nivoima, iako povećanje HDL-H predviđa regresiju ateroskleroze, a nizak HDL-H se povezuje sa učestalijim događajima i mortalitetom kod CAD pacijenata, čak i kada je LDL-H niži od 1.8 mmol/L (70 mg/dL). Međutim,

nedostaju dokazi kliničkih ispitivanja o učinkovitosti interveniranja na ovim varijablama za dalje smanjenje KV rizika.

Kliničari trebaju koristiti kliničku procjenu prilikom razmatranja dalje intenzifikacije liječenja kod pacijenata sa visokim ili veoma visokim ukupnim KV rizikom.

5. Promjene načina života za poboljšanje profila lipida u plazmi

Tabela 12 Učinak određenih promjena u načinu života na nivoe lipida		
	Jačina učinka	Nivo dokaza
Promjene u načinu života za reduciranje TC i LDL-H nivoa		
Reduciranje trans-masti u ishrani	+++	A
Reduciranje zasićenih masti	+++	A
Povećanje dijetalnih vlakana	++	A
Korišćenje funkcionalne hrane obogaćene fitosterolima	++	A
Korišćenje dodataka od crvenog kvasca riže	++	A
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	++	A
Smanjenje holesterola u ishrani	+	B
Povećanje uobičajene fizičke aktivnosti	+	B
Korišćenje proizvoda sojinih proteina	+/-	B

25

Tabela 12 Učinak određenih promjena u načinu života na nivoe lipida

(nastavak)		
	Jačina učinka	Nivo dokaza
Promjene u načinu života zbog reduciranja nivoa lipoproteina bogatim TG		
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	+++	A
Smanjenje unosa alkohola	+++	A
Povećanje uobičajene fizičke aktivnosti	++	A
Smanjenje ukupne količine ugljenih hidrata	++	A
Korišćenje suplemenata n-3 polinenasićenih masti	++	A
Smanjenje unosa mono i disaharida	++	B
Zamjena naslićenih masti sa mono- ili polinenasićenim mastima	+	B
Promjene u načinu života za povećanje nivoa HDL holesterola		
Reduciranje trans-masti u ishrani	+++	A
Povećanje uobičajene fizičke aktivnosti	+++	A
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	++	A
Smanjenje ugljenih hidrata u ishrani i njihova zamjena nezasićenim mastima	++	A
Umjerena potrošnja alkohola se može nastaviti kod osoba koje konzumiraju alkohol	++	B
Prestanak pušenja	+	B
Među hranom bogatom ugljenim hidratima preferiranje one sa niskim glikemijskim indeksom i	+/-	C

visokim sadržajem vlakana		
Smanjen unos mono i disaharida	+/-	C

HDL-H = high-density lipoprotein-holesterol; LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; TC = total holesterol (ukupan holesterol); TG = trigliceridi.

Jačina učinka (+++ = velik učinak, ++ = manje izražen učinak, + = mali učinak, – = bez učinka) i nivo dokaza se odnose na utjecaj svake izmjene u ishrani na nivoce određenih vrsta lipoproteina u plazmi.

26

5.1 Utjecaj načina života na ukupan nivo holesterola i na nivo LDL holesterola

Table 13 Dijetetske preporuke za smanjenje LDL holesterola i poboljšanje ukupnog profila lipoproteina			
	Preporučuje se česta konzumacija	Preporučuje se umjerena konzumacija	Preporučuje se povremena konzumacija u ograničenim količinama
Žitarice	Punozrnate žitarice	Rafinirani hljeb, riža i tjestenine, keksi, kukuruzne pahuljice	Peciva, mafini, pite, kroasani
Povrće	Svježe i kuhano povrće	Krompir	Povrće pripremljeno s maslacem ili kajmakom

Mahunarke	Leča, pasulj, fava pasulj, grašak, čičerka, sojin pasulj		
Voće	Svježe ili smrznuto voće	Sušeno voće, žele, džem, konzervisano voće, sorbeti, popsicles, voćni sok	
Slatkiši i zaslađivači	Nekalorijski zaslađivači	Saharoza, med, čokolada, bomboni	Torte, sladoled, fruktoza, lagana pića
Meso i riba	Puste i masne ribe, peradi bez kože	Pusto goveđe meso, janjetina, svinjetina, teletina, morski plodovi, školjke	Kobasice, salame, slanina, svinjska rebra, hot dogovi, meso organa
Mliječni proizvodi i jaja	Obrano mlijeko i jogurt	Mlijeko i sir sa niskim sadržajem masti i ostali mliječni proizvodi, jaja	Obični sir, kajmak, punomasno mlijeko i jogurt
Masnoća za kuhanje i prelive	Kis, senf, prelive bez masti	Maslinovo ulje, netropska biljna ulja, lagan margarin, prelive za salate, majoneza, ketchup	Trans-masti i tvrdi margarini (bolje ih izbjegavati), palmino i kokosovo ulje, maslo, mast, masnoća iz slanine
Orasi/sjemena		Svi, neslani (osim kokosa)	Kokos
Tehnike pripreme hrane	Žar, kuhanje, kuhanje na pari	Stir fry (brzo prženje), pečenje	Prženje

5.2 Preporuke o načinu života za poboljšanje profila lipida u plazmi

Zbog toga što prekomjerna tjelesna težina, gojaznost i abdominalni adipozitet često doprinose nastanku dislipidemije, potrebno je smanjiti unos kalorija i povećati potrošnju energije kod osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom i/ili abdominalnim adipozitetom. Prekomjerna tjelesna težina definirana je kao indeks tjelesne mase (BMI) ≥ 25 – 30 kg/m² i gojaznost kao BMI ≥ 30 kg/m².

Table 14 Definicija centralne gojaznosti	
	Obim struka
Kavkazijci (Europidi)	Muškarci ≥ 94 cm, žene ≥ 80 cm
Južnoazijci, Kinezi, Japanci	Muškarci ≥ 90 cm, žene ≥ 80 cm
Južnoamerikanci i Srednjoamerikanci	Koristite preporuke za Južnu Aziju dok ne bude na raspolaganju više specifičnih podataka.
Afrikanci područja sub-Sahare	Koristite podatke za Europu dok ne bude na raspolaganju više specifičnih podataka.
Istočni Mediteran i Srednji Istok (Arabska populacija)	Koristite podatke za Europu dok ne bude na raspolaganju više specifičnih podataka.

5.3 Dijetetski suplimenti i funkcionalna hrana za liječenje dislipidemije

Nutritivna evaluacija funkcionalnih namirnica uključuje ne samo traženje kliničkih dokaza o korisnim učincima koji su relevantni za poboljšanje zdravlja ili smanjenje rizika od bolesti, već i pokazivanje dobre tolerancije i odsustvo značajnih neželjenih nuspojava. Potvrđivanje zdravstvenih tvrdnji o određenim vrstama hrane se treba zasnivati na rezultatima interventnih studija kod ljudi koja su u skladu sa predloženim tvrdnjama. Sve u svemu, raspoloživi dokazi o funkcionalnoj hrani koji su do sada prepoznati u ovoj oblasti su nepotpuni; najveći nedostatak je manjak

interventnih studija o ishrani dovoljno dugog trajanja koja relevantnim prirodnoj historiji dislipidemije i KVB.

28

5.4 Druge karakteristike zdrave ishrane koji doprinose prevenciji kardiovaskularnih bolesti

Box 9 Sažetak mjera zdravog načina života i izbora zdrave hrane za menadžment ukupnog kardiovaskularnog rizika

Tokom davanja preporuka trebaju se uvijek uzeti u obzir lokalne prehrambene navike; međutim, treba promovirati zanimanje za navike zdravog načina života i iz drugih kultura.

Potrebno je konzumirati različite namirnice. Potrebno je prilagoditi unos kalorija kako bi se spriječila prekomjerna tjelesna težina i gojaznost.

Potrebno je podsticati konzumiranje voća, povrća, mahunarki, oraaha, punozrnatih žitarica i ribe (posebno mastne).

Hranu bogatu trans mastima i zasićenim mastima (tvrdi margarin, tropska ulja, masno ili prerađeno meso, slatkiši, kajmak, maslo, obični sir) treba zamijeniti s gore navedenim namirnicama i mononezasićenim mastima (ekstra djevičansko maslinovo ulje) i polinezasićenim mastima (netropska biljna ulja) kako bi se održavale trans masti <1.0% ukupne energije i zasićene masti <10% (<7% u prisustvu visokih vrijednosti holesterola u plazmi).

Unos soli treba smanjiti na <5 g/day izbjegavajući dosoljavanje i ograničavajući sol u kuhanju i pomoću odabira svježe ili smrznute nesoljene hrane; mnogo prerađene hrane, uključujući hljeb, obiljuje solju.

Osobama koje piju alkoholna pića savjetuje se umjerenost u konzumiranju (<10 g/day kod žena i <20 g/day kod muškaraca), a pacijentima sa

hipertrigliceridemijom se konzumacija odsavjetuje.

Unos pića i hrane sa dodatkom šećera, posebno laganih pića, treba ograničiti, naročito kod osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom, hipertrigliceridemijom, metaboličkim sindromom ili dijabetesom.

Treba podsticati fizičku aktivnost u cilju redovne fizičke aktivnosti od najmanje 30 min dnevno svaki dan.

Treba izbjegavati upotrebu i izlaganje duhanu.

6 . Lijekovi za liječenje hiperholesterolemije

6.1 Statini

Predlaže se sljedeća praksa:

- Ocjenite ukupni KV rizik osobe;
- Uputite pacijenta u odluke menadžmenta KV rizika;
- Odredite razinu LDL holesterola kao cilj za postizanje kod određenog nivoa rizika;
- Izračunajte postotak sniženja LDL holesterola za postizanje cilja;
- Izaberite statin i dozu koja u prosjeku može obezbijediti ovo smanjenje;
- Odaziv na liječenje sa statinom je promjenljiv, zbog čega je često potrebno povećanje doze lijeka;
- Ukoliko najviša dozvoljena doza statina ne postiže cilj, razmotrite kombinaciju lijekova;
- Pored toga, kod osoba sa veoma visokim i visokim rizikom potrebno je postići $\geq 50\%$ smanjenje LDL holesterola.

Iako se statini uglavnom dobro podnose, postoje štetne nuspojave koje treba uzimati u obzir tokom njihovog propisivanja. Simptomi na mišićima su najčešće opisane, klinički relevantne štetne nuspojave liječenja sa statinom. Način na koji se suočava sa mišićnim simptomima kod pacijenata na liječenju sa statinom je opisan u tabeli 34 i na slici 8.

Ovo su, naravno, opšti kriterijumi za odabir lijekova. Faktori kao što su kliničko stanje osobe, istovremeno uzimanje drugih lijekova, tolerancija na lijekove, lokalna tradicija liječenja i troškovi lijekova od velikog su značaja u određivanju konačnog izbora lijekova i njihove doze.

Tabela 15 Lijekovi koji mogu potencijalno reagovati sa statinima metabolizovanih od strane CYP3A4 dovode do povećanog rizika od miopatije i rabdmiolize

Antiinfektivni agensi	Antagonisti kalcijuma	Drugi
-----------------------	-----------------------	-------

Itrakonazol	Verapamil	Ciklosporin
Ketokonazol	Diltiazem	Danazol
Posakonazol	Amlodipin	Amiodaron
Eritromicin		Ranolazin
Klaritromicin		Sok od grejfruta
Telitromicin		Nefazodon
Inhibitori HIV-proteaze		Gemfibrozil

30

6.2 Sekvestranti žučne kiseline

U kliničkim ispitivanjima su sekvestranti žučne kiseline značajno doprinijeli prvobitnoj demonstraciji efikasnosti smanjenja LDL holesterola tako što su smanjeni KV događaji kod osoba sa hiperholesterolemijom, sa koristima proporcionalnim stepenu smanjenja LDL holesterola. Međutim, ove studije su izvedene prije nego što su bile dostupne mnoge savremene mogućnosti liječenja. Gastrointestinalne neželjene nuspojave (najčešće nadutost, konstipacija, dispepsija i nahlada) su često prisutne kod korištenja ovih lijekova i u malim dozama, što ograničava njihovu praktičnu primjenu.

6.3 Inhibitori apsorpcije holesterola

Kliničke studije su pokazale da ezetimib u monoterapiji smanjuje LDL holesterol kod pacijenata sa hiperholesterolemijom za 15–22%. Kombinovana terapija ezetimiba i statina obezbjeđuje postepeno smanjenje nivoa LDL holesterola za 15 – 20%. Ezetimib treba koristiti kao terapiju drugog reda u kombinaciji sa statinima gdje terapijski cilj nije postignut primjenom maksimalno tolerantne doze statina ili kod pacijenata netolerantnih na statine ili sa kontraindikacijama na ove lijekove. Nisu prijavljene značajne štetne nuspojave; najčešće štetne nuspojave su umjereni porasti enzima jetre i bol u mišićima.

6.4 PCSK9 inhibitori

Nova vrsta lijekova, tj. PCSK9 inhibitori (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors), je sada na raspolaganju, a koja je usmjerena na protein (PCSK9) koji je uključen u kontrolu LDL-R-a. Učinkovitost u smanjenju LDL holesterola kreće se u rasponu od 50 do 70 % neovisno o pozadinskoj terapiji (statini, ezetimibi itd): preliminarni rezultati iz faze 3 ispitivanja ukazuju na smanjenje KV događaja u vezi sa postignutim smanjenjem LDL holesterola. Osobe sa veoma visokim KV rizikom i osobe sa HeFH (i pojedinim HoFH) na maksimalno tolerantnoj dozi prve i druge linije terapije i/ili u aferezi, osobe netolerantne na statine sa insistirajućim visokim nivoima LDL holesterola su podrazumijevajući kandidati za primjenu ovih lijekova. Opsežna randomizirana klinička ispitivanja o teškim ishodima kardiovaskularne bolesti su još uvijek u toku.

6.5 Nikotinska kiselina

Nakon dvije studije sa nikotinskom kiselinom, jedne sa produženim oslobađanjem niacina i druge sa niacinom i laropirantom, koje nisu pokazale povoljne učinke nikotinske kiseline nego povećanu učestalost ozbiljnih štetnih nuspojava, u Europi trenutno nije odobren nijedan lijek koji sadrži nikotinsku kiselinu.

31

Tabela 16 Preporuke za farmakološko liječenje hiperholesterolemije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Propišite statin do najviše preporučljive doze ili najviše tolerantne doze za postizanje cilja.	I	A
U slučaju netolerancije na statin treba razmisliti o korištenju ezetimiba ili sekvestranata žučne kiseline ili njihove kombinacije.	Ila	C
Ukoliko cilj nije postignut treba razmisliti o uvođenju kombinacije statina i inhibitora apsorpcije holesterola.	Ila	B

Ukoliko cilj nije postignut treba razmisliti o uvođenju kombinacije statina i sekvestranata žučne kiseline.	IIb	C
Kod pacijenata sa veoma visokim rizikom i insistirajućim visokim nivoom LDL holesterola unatoč liječenju sa maksimalno tolerantnom dozom statina u kombinaciji sa ezetimibom ili kod pacijenata netolerantnim na statine treba razmotriti mogućnost korišćenja PCSK9 inhibitora.	IIb	C

LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

*Klasa preporuka. ^bNivo dokaza.

7 . Trigliceridi i rizik od kardiovaskularnih bolesti

Table 17 Mogući uzroci hipertrigliceridemije
Genetska predispozicija
Gojaznost
Dijabetes tipa 2
Uživanje alkohola
Ishrana bogata jednostavnim ugljenim hidratima
Bubrežna bolest
Hipotiroidizam
Trudnoća (fiziološke vrijednosti triglicerida udvostručavaju se tokom zadnjeg tromjesečja)
Paraproteinemija i autoimunski poremećaji kao što je sistemski eritematozni lupus

32

Tabela 17 Mogući uzroci hipertrigliceridemije (nastavak)
Višestruki lijekovi uključujući:

- Kortikosteroidi
- Estrogeni, posebno oralna terapija s estrogenima
- Tamoksifen
- Antihipertenzivi: beta blokatori (u različitim nivoima), tiazidi
- Izotretinoin
- Smole koje vežu žučne kiseline
- Ciklosporin
- Antiretroviralni lijekovi (inhibitori proteaze)
- Psihotropni lijekovi: fenotijazini, antipsihotici druge generacije

7.1 Strategije za kontrolu triglicerida u plazmi

Kod određenih osoba može ograničen unos kalorija i/ili alkohola znatno smanjiti nivo triglicerida. Ukoliko se stanje hipertrigliceridemije nastavi, treba razmotriti liječenje pomoću lijekova:

Tabela 18 Preporuke za farmakološko liječenje trigliceridemije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Farmakološko liječenje treba razmotriti kod visoko-rizičnih pacijenata sa TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL).	IIa	B
Terapija statinima se može smatrati prvim izborom lijekova u smanjenju rizika od KVB kod visoko-rizičnih osoba sa hipertrigliceridemijom.	IIb	B
Kod visoko-rizičnih pacijenata sa TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL) je potrebno unatoč liječenju statinom razmotriti i uvođenje fenofibrata u kombinaciji sa statinom.	IIb	C

KVB = kardiovaskularna bolest; TG = trigliceridi. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

Tabela 19 Sažetak učinkovitosti kombinacije lijekova u menadžmentu mješovitih dislipidemija

Kombinacija statina sa fibratima se takođe može uzeti u obzir prilikom praćenja miopatije, dok je kombinaciju sa gemfibrozilom potrebno izbjegavati.

Ukoliko se TG ne smanjuju dovoljno pomoću statina ili fibrata, potrebno je razmotriti i propisivanje n-3 masnih kiselina koje će dodatno smanjiti trigliceride, a ovakve kombinacije su sigurne i dobro podnošljive.

TG = trigliceridi.

33

8. HDL holesterol i kardiovaskularni rizik

Table 20 Preporuke u slučaju farmakološkog liječenja LDL holesterola

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Statini i fibrati slično povećavaju i nivo HDL holesterola, zbog čega mogu biti uzeti u obzir za primjenu.	IIb	B
Učinkovitost fibrata za povećanje HDL holesterola može biti slabija kod osoba sa dijabetesom tipa 2.	IIb	B

HDL-H = high-density lipoprotein-holesterol. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

9. Menadžment dislipidemije u različitim kliničkim situacijama

9.1 Porodične dislipidemije

Klinička dijagnoza HeFH je zasnovana na porodičnoj anamnezi hiperholestolemije ili preuranjene koronarne bolesti srca, kliničkoj anamnezi pacijenta u vezi sa KVB, i nivou LDL holesterola. Na kraju se može dijagnoza provjeriti potvrđivanjem uzročnih mutacija na tri patogena gena.

Međutim, u većini studija je frekventnost detektabilnih mutacija kod pacijenata sa klinički definiranim ili vjerovatnim HeFH samo 60–70%. Ovo ukazuje na to da značajni dio pacijenata sa FH ima poligeni uzrok bolesti ili da su uzročnici drugi geni koji još nisu identifikovani.

Genetsko testiranje i kaskadni skrining

Probandi (ispitanike) treba identifikovati prema sljedećim kriterijima:

- Holesterol u plazmi ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) kod odrasle osobe ili odraslog člana porodice (ili $> 95.$ percentil po starosti i spolu za državu);
- preuranjena koronarna bolest srca kod osoba ili članova porodice;
- ksantom tetive kod osoba ili članova porodice; • iznenadna prerana srčana smrt kod člana porodice.

34

Tabela 21 Dutch Lipid Clinic Network dijagnostički kriteriji za porodičnu hiperholesterolemiju	
Kriteriji	Bodovi
1) Porodična historija	
Izravni srodnici sa poznatom prijevremenom (muškarci: <55 godina; žene: <60 godina) koronarnom ili vaskularnom bolešću ili	
Izravni srodnici sa poznatim LDL kolesterolom preko 95. percentila	1
Izravni srodnici sa ksantomom tetive i/ili arcus cornealis, ili	
djeca <18 godina starosti sa LDL-H preko 95. percentila	2
2) Klinička anamneza	
Pacijenti sa preranom (muškarci: <55 godina; žene: <60 godina) bolešću koronarnih arterija	2
Pacijenti sa preranom (muškarci: <55 godina; žene: <60 godina) cerebralnom ili perifernom vaskularnom bolešću	1
3) Fizikalni pregled^a	
Tendinozni ksantomi	6
Arcus cornealis prije 45 godine života	4

4) LDL-H nivoi	
LDL-H \geq 8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
LDL-H 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
LDL-H 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
LDL-H 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
5) DNA analiza	
Funkcionalna mutacija na LDLR, apoB ili PCSK9 genu	8
Izaberite samo jedan rezultat po grupi, koji je najviše primjenljiv Dijagnoza (dijagnoza se zasniva na ukupnom broju postignutih bodova)	
'Definitivna' FH dijagnoza zahtijeva >8 bodova	
'Vjerovatna' FH dijagnoza zahtijeva 6–8 bodova	
'Moguća' FH dijagnoza zahtijeva 3–5 bodova	

FH = familial hypercholesterolaemia (porodična hiperholesterolemija); LDL-H = low-density lipoprotein-cholesterol. Isključuju jedno drugo (npr. maksimalni broj bodova je 6 ako je oboje prisutno)

35

Tabela 22 Preporuke za otkrivanje i liječenje pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučljivo je da se posumnja na FH kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca prije 55 godine života kod muškaraca i 60 godine života kod žena, kod pacijenata sa srodnicima sa fatalnom ili nefatalnom KVB, kod osoba sa srodnicima sa tendioznim ksantomima i kod osoba sa izrazito povišenim LDL-H [kod odraslih >5 mmol/L (190 mg/dL), kod djece >4 mmol/L (150 mg/dL)].	I	C
Preporučljivo je da se dijagnoza potvrdi pomoću kliničkih kriterija i DNK analize ukoliko je dostupna.	I	C

Preporučljivo je da se porodični kaskadni skrining izvrši kada se dijagnostikuje indeksni slučaj FH.	I	C
Preporučuje se da se FH pacijenti liječe intenzivnim dozama statina, često u kombinaciji sa ezetimibom.	I	C
Cilj liječenja bi trebao biti postizanje nivoa LDL-H <2.6 mmol/L (100 mg/dL) ili u slučaju KVB <1.8 mmol/L (70 mg/dL). Ukoliko ciljevi ne mogu biti postignuti, potrebno je razmotriti maksimalno moguće smanjenje LDL-H pomoću primjene odgovarajuće kombinacije lijekova.	IIa	C
O liječenju sa PCSK9 antitijelima treba razmisliti kod FH pacijenata sa KVB ili drugim faktorima rizika koji ih stavljaju u veoma visok rizik za nastanak koronarnih bolesti srca, kao što su ostali KV faktori rizika, porodična anamneza, visoki Lp(a) ili intolerancija na statine.	IIa	C
Kod djece se preporučuje testiranje od 5 godine starosti ili ranije ako se sumnja na homozigotnu FH.	I	C
Djecu sa FH treba obrazovati kako bi usvojila pravilnu ishranu i liječiti pomoću statina od 8-10 godine života. Ciljevi liječenja trebaju biti LDL-H <3.5 mmol/L (135 mg/dL) kod >10 godina.	IIa	C

CHD = coronary heart disease (kronarna bolest srca); KVB = kardiovaskularna bolest; FH = familijal hyperkholesterolaemia (porodična hiperkholesterolemija); LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; Lp(a) = lipoprotein(a). *Klasa preporuka. †Nivo dokaza.

9.2 Djeca

Samo djeca sa FH trebaju biti uzeta u obzir za liječenje pomoću lijekova za smanjenje lipida. U ostalim slučajevima dislipidemije kod djece treba se fokusirati na ishranu i liječenje osnovnih metaboličkih poremećaja.

9.3 Žene

Box 10 Menadžment dislipidemije kod žena

Liječenje statinom se preporučuje kao primarna prevencija CAD kod visokorizičnih žena.

Statini se preporučuju kao sekundarna prevencija kod žena sa istim indikacijama i ciljevima kao kod muškaraca.

Lijekovi za snižavanje lipida ne treba davati u toku planiranja trudnoće, tokom trudnoće ili tokom dojenja. Međutim, mogu se koristiti sekvstranti žučne kiseline (koji se ne absorbuju).

9.4 Starije osobe

Table 23 Preporuke za liječenje dislipidemije kod starijih osoba

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Liječenje statinima se preporučuje kod starijih osoba sa utvrđenom KVB na isti način kao i kod mlađih osoba.	I	A
S obzirom na to da imaju stariji ljudi komorbiditete i izmjenjenu farmakokinetiku treba biti početak liječenja pomoću lijekova koji snižavaju lipide u nižim dozama, a zatim ih titrirati sa oprezom, kako bi se postigli ciljni nivoi lipida kao kod mlađih osoba.	IIa	C
Statinsku terapiju treba uzeti u obzir kod starijih osoba bez KVB, naročito uz prisutnost hipertenzije, pušenja, dijabetesa i dislipidemije.	IIa	B

KVB = kardiovaskularna bolest. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

9.5 Dijabetes i metabolički sindrom

Tabela 24 Sažetak o dislipidemiji kod metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa 2

Dislipidemija kod metaboličkog sindroma predstavlja niz lipidnih i lipoproteinskih abnormalnosti, uključujući povišene nivoe TG na tašte i poslije jela, apoB, LDL holesterola i niske nivoe HDL holesterola i apoA1.

Non-HDL holesterol ili apoB su dobri surogat markeri nivoa tehnološke spremnosti, te predstavljaju sekundarni cilj terapije. Non-HDL-C <3.4 mmol/L (<130 mg/dL) ili apoB <100 mg/dL su poželjne razine kod visoko-rizičnih i <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) i <80 mg/dL kod veoma visoko-rizičnih.

Tabela 24 Sažetak o dislipidemiji kod metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa 2 (nastavak)

Povećanje obima struka i povišeni nivoi TG izgleda da predstavljaju jednostavan ukazatelj na visokorizične osobe sa MetS.

Aterogenska dislipidemija je jedan od glavnih faktora rizika za KVB kod ljudi sa dijabetesom tipa 2.

apoB = apolipoprotein B; KVB = kardiovaskularna bolest; HDL-H = high-density lipoprotein-holesterol; LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; MetS = metabolički sindrom; TG = trigliceridi; TRLs = triglyceride-rich lipoproteins (lipoproteini bogati trigliceridima).

Table 25 Preporuke za liječenje dislipidemije kod dijabetesa

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod svih pacijenata sa dijabetesom tipa 1 i mikroalbuminurijom i/ili bubrežnom bolešću se kao prvi izbor preporučuju statini za snižavanje LDL holesterola (najmanje 50 %), neovisno o baznoj koncentraciji LDL holesterola.	I	C
Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i KVB ili hroničnom bolešću bubrega i kod onih bez KVB koji imaju >40 godina života sa jednim ili više drugih faktora rizika od KVB ili markera oštećenja ciljnih organa se preporučuju kao ciljne		

vrijednosti		
LDL-H <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) i sekundarne ciljne vrijednosti non-HDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) i apoB <80 mg/dL.	I	B
Kod svih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i bez dodatnih faktora rizika i/ili dokaza o oštećenju ciljnih organa, primarni cilj je nivo LDL-H <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) . Postizanje vrijednosti non-HDL-H <3.4 mmol/L (<130 mg/dL) i apoB <100 mg/dL su sekundarni cilj.	I	B

apoB = apolipoprotein B; CKD = chronic kidney disease (hronična bolest bubrega); KVB = kardiovaskularna bolest; HDL-H = highdensity lipoprotein-holesterol; LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; MetS = metabolički sindrom; TG = trigliceridi. ^a Klasa preporuka. ^bNivo dokaza.

38

9.6 Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom i pacijenti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji

Table 26 Preporuke za terapiju snižavanja lipida kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i pacijenata podvrgnutim perkutanoj koronarnoj intervenciji

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučuje se početak ili nastavak terapije sa visokodoznim statinima rano nakon prijema kod svih ACS pacijenata bez kontraindikacija ili anamneze intolerancije, neovisno o početnim vrijednostima LDL-H.		

	I	A
Ukoliko se ciljane razine LDL holesterola ne postižu pomoću najviših tolerantnih doza statina, potrebno je razmisliti o uvođenju ezetimiba u kombinaciji sa statinom kod post-ACS pacijenata.	IIa	B
Ukoliko se razine LDL holesterola ne postižu pomoću najviših tolerantnih doza statina i/ili ezetimiba, tad se primjena PCSK9 inhibitora može se razmotriti kao moguća terapija u snižavanju lipida; sami ili u kombinaciji sa ezetimibom kod pacijenata koji su netolerantni na statine ili imaju kontraindikacije na statine.	IIb	C
Nivo lipida je potrebno ponovno izmjeriti 4–6 sedmica nakon ACS da se ustanovi da li su ciljni nivoi LDL-H <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) ili smanjenje od najmanje 50%, ako je osnovna razina između 1.8 i 3.5 mmol/L (70 i 135 mg/dL), postignuti i da li postoje sigurnosni problemi. Doziranje terapije bi trebalo prilagođavati shodno tome.	IIa	C
Rutinski kratki predtretman ili opterećenje sa visokodoznim statinima prije PCI treba razmotriti kod izborne PCI ili kod NSTEMI-ACS.	IIa	A

ACS = acute coronary syndrome (akutni koronarni sindrom); LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol; NSTEMI-ACS = non-ST elevation acute coronary sindrom (akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenta); PCI = percutaneous coronary intervention (perkutana koronarna intervencija); PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

9.7 Zatajenje srca i valvularne bolesti

Tabela 27 Preporuke za liječenje dislipidemije kod zatajenja srca i valvularnih bolesti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Terapija snižavanja holesterola pomoću statina se ne preporučuje (a nije ni štetna) kod pacijenata sa zatajenjem srca bez prisustva drugih indikacija za njihovu primjenu.		

	III	A
n-3 PUFAs (n-3 polinezasičene masne kiseline) 1 g/day može se razmotriti kao dodatak optimalnom liječenju pacijenata sa zatajenjem srca.	IIb	B

39

Tabela 27 Preporuke za liječenje dislipidemije kod zatajenja srca ili valvularnih bolesti (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Tretman snižavanja holesterola nije preporučljiv kod pacijenata sa stenozom aortne valvule bez CAD te sa odsustvom drugih indikaciju za njegovu primjenu.	III	A

CAD = coronary artery disease (bolest koronarnih arterija); PUFAs = polinezasićene masne kiseline.
^aKlasa preporuke. ^bNivo dokaza.

9.8 Hronična bolest bubrega

Tabela 28 Preporuke za menadžment lipida kod umjerene do ozbiljne hronične bolesti bubrega

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Pacijenti sa stadijumom 3–5 hronične bolesti bubrega trebaju se smatrati osobama sa visokim ili veoma visokim KV rizikom.	I	A
Upotreba statina i kombinacije statin/ezetimib je indicirana kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji ne zavise o dijalizi.	I	A
Kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji zavise o dijalizi i koji nemaju aterosklerotsku KVB ne treba započeti sa liječenjem statinima.	III	A
Kod pacijenata koji već primaju statine, ezetimibe ili kombinaciju statina/ezetimiba za vrijeme početka sa dijalizom, potrebno je nastaviti sa primjenom ovih lijekova, posebno kod pacijenata sa KVB.	IIa	C
Kod odraslih bolesnika sa transplantacijom bubrega može se razmotriti liječenje sa statinima.	IIb	C

CKD = chronic kidney disease (hronična bolest bubrega); KV = kardiovaskularni. ^aKlasa preporuka.
^bNivo dokaza.

9.9 Transplantacija

Tabela 29 Preporuke za liječenje dislipidemije kod pacijenata sa transplantacijom

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Potrebno je razviti globalne strategije za menadžment KV rizika kod pacijenata sa transplantacijom.	I	C
Statine treba smatrati agensima prvog reda kod pacijenata sa transplantacijom. Početak treba biti u malim dozama sa pažljivim povećavanjem lijeka i oprezom u pogledu interakcija lijekova, posebno kod pacijenata na ciklosporinu.	IIa	B

40

Tabela 29 Preporuke za liječenje dislipidemije kod pacijenata sa transplantacijom (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod pacijenata netolerantnih na statine ili kod onih sa značajnom dislipidemijom i visokim rezidualnim rizikom unatoč maksimalnoj tolerantnoj dozi statina može se razmotriti alternativna ili dodatna terapija: ezetimib za one kod kojih je visok LDL kolesterol glavna abnormalnost; fibrati za one kod kojih je hipertrigliceridemija i/ili nizak HDL-H glavna abnormalnost.	IIb	C

KV = kardiovaskularni; HDL-H = high-density lipoprotein-holesterol; LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol.

^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

9.10 Periferna arterijska bolest

Tabela 30 Preporuke za lijekove za smanjenje lipida kod pacijenata sa perifernim arterijskim bolestima (uključujući bolesti karotidne arterije)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
-----------	--------------------	-------------------

PAB je veoma visoko-rizično stanje i kod ovakvih pacijenata se preporučuje terapija za snižavanje lipida (uglavnom statini).	I	A
Statinska terapija se treba razmotriti kao način sprečavanja progresije aneurizme abdominalne aorte.	Ila	B

PAB = periferna arterijska bolest. ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

9.11 Moždani udar

Tabela 31 Preporuke za lijekove za snižavanje lipida kao primarna i sekundarna prevencija moždanog udara

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Statinska terapija za postizanje željenih ciljeva liječenja se preporučuje kod pacijenata sa visokim ili veoma visokim KV rizikom kao primarna prevencija moždanog udara.	I	A
Terapija snižavanja lipida se preporučuje kod pacijenata sa drugim manifestacijama KVB kao primarna prevencija moždanog udara.	I	A
Intenzivna statinska terapija se preporučuje kod pacijenata sa anamnezom nekardioembolijskog ishemijskog moždanog udara ili prelaznog ishemijskog napada kao sekundarna prevencija moždanog udara.	I	A

KVB = kardiovaskularna bolest; TIA = transient ischaemic attack (prelazni ishemijski napad). ^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

41

9.12 Pacijenti sa HIV-om

Ne postoje podaci o učincima statina, ezetimiba ili fibrata na KV događaje kod HIV-zaraženih pacijenata sa dislipidemijom.

Preporuke za lijekove za snižavanje lipida kod pacijenata sa HIV-om se nalaze u tabeli 32.

Tabela 32 Preporuke za lijekove za snižavanje lipda kod pacijenata sa HIV-om

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Terapiju snižavanja lipida (uglavnom sa statinima) treba uzeti u obzir kod HIV pacijenata sa dislipidemijom, kako bi se postigao željeni nivo LDL holesterola koji je definisan kod visoko-rizičnih osoba.	Ila	C

HIV = human immunodeficiency virus (virus humane imunodeficijencije); LDL-H = low-density lipoprotein-holesterol.

^aKlasa preporuka. ^bNivo dokaza.

9.13 Mentalni poremećaji

Tabela 33 Preporuke za farmakološko liječenje snižavanja lipida kod pacijenata sa mentalnim poremećajima

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Glavni psihijatrijski poremećaji su modifikatori za procjenu ukupnog KV rizika.	I	C
Menadžment ukupnog KV rizika kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima se ne razlikuje od onoga što se preporučuje kod pacijenata sa visokim/veoma visokim KV rizikom.	I	C
Kod pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima posebnu pažnju treba posvetiti pridržavanju promjena u načinu života i lijekova.	I	C

KV = kardiovaskularni. Klasa preporuka. ^bNivo dokaza.

42

10. Monitoring lipida i enzima kod pacijenata na terapiji snižavanja lipida

Tabela 34 Sažetak preporuka za monitoring lipida i enzima kod pacijenata na terapiji snižavanja lipida

Analiza lipida

Koliko često treba uraditi analizu lipida?

• Prije početka liječenja sa lijekovima koji snižavaju lipide potrebno je uraditi najmanje dva mjerenja u intervalu 1-12 sedmica, izuzev stanja u kojima se medikamentozno liječenje podrazumijeva, kao što su ACS i veoma visoko-rizični pacijenti.

Koliko često je potrebno uraditi analizu lipida nakon početka liječenja sa lijekovima koji snižavaju lipide?

- 8 (\pm 4) sedmica nakon početka liječenja.
- 8 (\pm 4) sedmica nakon prilagođavanja liječenja do postizanja cilja.

Koliko često je potrebno uraditi analizu lipida nakon što je pacijent postigao ciljni ili optimalni nivo lipida?

• Jednom godišnje (osim ako ne postoje problemi sa pridržavanjem ili neki drugi specifični razlozi za češće kontrole).

Monitoring jetrenih i mišićnih enzima

Koliko često trebaju biti rutinski izmjereni jetreni enzimi (ALT) kod pacijenata na lijekovima za snižavanje lipida? • Prije liječenja.

- Jednom na 8–12 sedmica nakon početka liječenja ili povećanja doze.
- Rutinska kontrola ALT se stoga ne preporučuje tokom snižavanja lipida.

Šta ako dođe do povećanja razine jetrenog enzima kod osobe koja uzima lijekove za smanjenje lipida?

Ako je ALT $<3 \times$ ULN:

- Nastavite s terapijom.
- Ponovno prekontrolirajte nivo jetrenih enzima nakon 4-6 sedmica.

Ako vrijednosti porastu do $\geq 3 \times$ ULN

- Zaustavite terapiju sa lijekovima koji snižavaju lipide ili smanjite dozu i ponovno prekontrolirajte nivo jetrenih enzima nakon 4-6 sedmica.
- Treba uzeti u obzir oprezno ponovno uvođenje terapije nakon što se ALT vratio u normalu.
- Ukoliko ALT ostaje povišen, potrebno je pronaći druge uzročnike.

Koliko često je potrebno izmjeriti CK kod pacijenata koji uzimaju lijekove za snižavanje lipida? Prije početka liječenja

- Prije početka terapije.
- Ako je osnovna razina CK 4x ULN, ne započinite s terapijom; prekontrolirajte.

43

Tabela 34 Sažetak preporuka za monitoring lipida i enzima kod pacijenata na terapiji snižavanja lipida (nastavak)

Monitoring jetrenih i mišićnih enzima (nastavak)

Monitoring:

- Rutinski monitoring CK nije potreban.
- Pregledajte CK ako pacijent razvije mijalgiju.

Budite na oprezu kada je u pitanju miopatija ili povišen CK kod pacijenata sa rizikom, kao što su: stariji pacijenti, osobe koje su na istovremenoj interferentnoj terapiji ili višestrukim lijekovima, osobe sa bolestima jetre ili bubrega ili sportisti.

Šta ako dođe do povišene razine CK kod osoba koje uzimaju lijekove za snižavanje lipida?

Ponovno provjerite indikacije za liječenje statinima.

Ako je ≥ 4 x ULN:

- Ako je CK > 10 x ULN: zaustavite liječenje, provjerite funkciju bubrega i kontrolirajte CK svake 2 sedmice.
- Ako je CK < 10 x ULN: ako nema simptoma, nastavite sa terapijom snižavanja lipida tokom koje kontrolirate CK.
- Ako je CK < 10 x ULN: ako su simptomi prisutni, zaustavite liječenje statinom i nadgledajte normalizaciju CK, prije uvođenja niže doze statina.
- Razmotrite mogućnost prolaznog CK povećanja iz drugih razloga, kao što je napor.
- Razmotrite mogućnost miopatije ako CK ostaje povišen.
- Razmotrite mogućnost kombinirane terapije ili alternativnog lijeka.

Ako je < 4 x ULN:

- Ako nema mišićnih simptoma, nastavite sa davanjem statina (pacijenta je potrebno upozoriti da obavještava u slučaju pojave simptoma; provjerite CK).
- Ako su mišićni simptomi prisutni, redovno kontrolirajte simptome i

CK.

- Ako se simptomi nastave, zaustavite terapiju statinima i ponovno ocjenite simptome nakon 6 sedmica; provjerite indikacije za liječenje statinima.
- Razmotrite uvođenje istog ili drugog statina.
- Razmotrite statine niskih doza, alternativni dan, režim davanja lijekova jednom/dva puta sedmično ili kombinovanu terapiju.

Za detalje o povećanju CK i liječenju mišićnih simptoma tokom liječenja statinom pogledajte algoritam na **slici 8**.

ACS = acute coronary syndrome (akutni koronarni sindrom); ALT = alanine aminotransferase; CK = creatine kinase (kreatin kinaza); ULN = upper limit of normal (gornja granica normale).

44

I I. Strategije za podsticanje usvajanja zdravog načina života i pridržavanja terapije snižavanja lipida

11.1 Postizanje i pridržavanje zdravog načina života

Box 11 Savjeti koji pomažu u pridržavanju promjena u načinu života

1. Istražite motivaciju i prepoznajte ambivalentnost. Odmjerite prednosti i slabosti promjena, ocjenite i izgradite samoefikasnost i samopouzdanje, izbjegavajte kružnu diskusiju.

2. Ponudite podršku i uspostavite sudjelovanje sa pacijentom i njegovom/njenom porodicom.

3. Uključite partnera, drugog člana domaćinstva ili njegovatelja koji mogu utjecati na način života pacijenta.

4. Koristite **OARS** metodu (**O**pen-ended questions – otvorena pitanja, **A**ffirmation - afirmacija, **R**eflective listening – reflektivno slušanje, **S**ummarising - sumiranje; <http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf>) kada je riječ o ponašanju.

5. Dajte savjete koji su u skladu sa pacijentovom kulturom, navikama i situacijom.

6. Koristite **SMART** ciljnu postavku – postavite ciljeve za promjenu koji su **S**pecific (specifični), **M**easurable (mjerljivi), **A**chievable (dostižni), **R**ealistic (realni) i **T**imely (blagovremeni). Pratite ciljeve i zabilježite napredak u zajedničkom zapisu.

Pored toga, važno je biti svjestan sljedećih barijera na putu do promjena:

1. Zdravi izbori nisu uvijek jednostavni izbori.
2. Socioekonomski status te faktori kulture i okoline utječu na promjene u ponašanju.
3. Vaš plan promjena kao zdravstvenog radnika može se razlikovati od plana osobe kojoj pokušavate pomoći.
4. Pomaganje ljudima do promjena zahtijeva puno posvećenog vremena od strane zdravstvenih radnika kako bi mogli pružiti podršku i pratiti stanje.

5. Ljudi mogu imati miješane osjećaje prema promjenama u ponašanju, što je potrebno istražiti.

11.2 Pridržavanje lijekova

Stariji pacijenti i pacijenti sa niskim socioekonomskim statusom te hroničnim zdravstvenim stanjima mogu biti posebno ugroženi. Ovakvi pacijenti mogu postati zbunjeni, posebno ako imaju kompleksne režime te moraju uzimati više lijekova (polifarmacija) istovremeno ili više puta tokom dana.

46

Važni koraci za osnaživanje pacijenata da imaju više koristi od zdravih promjena uključuju sljedeće:

1. Koristite dobre interpersonalne vještine (dobar kontakt s očima, topao temperament) sa izrazitim stavom bez osuđivanja.
 2. Dajte jasne i jednostavne instrukcije o režimu lijekova uz pismene upute koje mogu pogledati i supružnici odnosno njegovatelji.
 3. Govorite sporo jednostavnim jezikom i izbjegavajte upotrebu medicinskih termina tokom davanja instrukcija.
 4. Ograničite broj instrukcija na najviše tri ključne tačke – princip ‘need to know’ (slika 9).
 5. Koristite ‘teachback’ da potvrdite razumijevanje, npr. ‘Želim se uvjeriti da sam objasnio/-la stvari na jasan način. Da ponovimo o čemu smo razgovarali. Koje su tri strategije koje će vam pomoći da držite nivo holesterola pod kontrolom?’
 6. Koristite dodatne materijale, poput slika, video zapisa i audio izvora radi poboljšanja podsjećanja.
 7. Podstaknite pitanja i diskusiju – uključite porodicu ili druge osobe koje su važne u životu pojedinca.
-

8. Motivacijske vještine mogu biti od pomoći u komunikaciji sa pacijentima koji su neodlučni ili se protive uvođenju ili nastavku medikamentoznog liječenja:
- a. Savjetujete pacijente pomoću OARS metode (Box 11).
 - b. Koristite 'elicit-provide-elicit' model za odabir informacija koje dajete (ELICIT – OTKRIJTE šta pacijent želi znati, PROVIDE – PRUŽITE te informacije, ELICIT – OTKRIJTE kako pacijent smatra da može iskoristiti novo znanje u svoju korist).
 - c. Prepoznajte i razmislite o pacijentovom otporu.
 - d. Podržite autonomiju svog pacijenta da donese sopstvene odluke o svom zdravlju i liječenju.
 - e. Istražite pacijentovu neodlučnost da se pridržava liječenja.
 - f. Razvijte plan radnji i podijelite odluke.
9. Izgradite samoefikasnost i samopouzdanje na osnovu teorije socijalnog učenja.

Slika 9 Prioriteti informacija u obrazovanju pacijenata

Potrebno znati i raditi
npr. Važne informacije o dijagnozi,
osnovnom liječenju i propisivanju lijekova

Lijepo znati i raditi
Informacije koje možemo saopštiti, ali mogu
sačekati do drugih konsultacija

Nije potrebno znati, raditi kasnije
npr. podijeliti informacije pomoću letaka ili web-baziranih
resursa o dodatnim uslugama koje se mogu pružiti

Važno je znati prepoznati pacijente sa slabom zdravstvenom pismenošću. Pokazatelji toga su traženje pomoći kada je bolest već napredovala, nesigurnost u objašnjavanju briga, pronalaženje izgovora poput 'Zaboravi-o/-la sam naočare' kako bi se prikrio sram vezan za nepismenot, pasivnost ili agresivnost i nedolazak na preglede. Box 12 navodi brojne savjete koje treba koristiti prilikom propisivanja višestrukih lijekova pacijentima kako bi se pridržavali terapije.

Box 12 Savjeti koji pomažu u pridržavanju terapije s višestrukim lijekovima

1. Radije se 'složite' sa nego 'diktirajte' režim liječenja svog pacijenta te ga prilagodite njegovom/njenom načinu života i potrebama.
2. Potpomognite usmene instrukcije jasnim pismenim instrukcijama.
3. Pojednostavite režim doziranja i ukoliko je to moguće, razmotrite kombinacije lijekova sa fiksnom dozom.
4. Obavite redovni pregled lijekova koje pacijent koristi kako bi smanjili polifarmaciju (ili zamolite farmaceuta da pomogne).

5 . Podstičite samokontrolu i upotrebu tehnologije koja se može koristiti kao podsjetnik za uzimanje lijekova.

6 . Pružite informacije o uobičajenim neželjenim nuspojavama i razmotrite strategije menadžmenta.

7 . Uključite partnera, drugog člana porodice ili njegovatelja u liječenje pacijenta.

48