Croatian version

SAŽETE SMJERNICE EUROPSKOG KARDIOLOŠKOG DRUŠTVA

Odbor za smjernice u praksi za poboljšanje kvalitete kliničke prakse i bolesničke skrbi u Europi

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

DISLIPIDEMIJE

ESC/EAS SMJERNICE ZA LIJEČENJE DISLIPIDEMIJA

For more information

www.escardio.org/guidelines

ESC/EAS Džepne smjernice

ESC/EAS smjernice za liječenje dislipidemija*

Radna skupina za liječenje dislipidemija Europskog društva za kardiologiju (ESC) i Europskog društva za aterosklerozu (EAS)

Uz potporu Europskog udruženja za kardiovaskularnu prevenciju i rehabilitaciju

ESC predsjedavajući
Željko Reiner
Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 1 2368 729
Fax: +385 1 2379 922
Email: zreiner@kbc-zagreb.hr

EAS predsjedavajući
Alberico L. Catapano
Zavod za farmakologiju, Sveučilište u Milanu, Via Balzaretti 9, 20133 Milano, Italija
Tel: +39 02 5031 8302
Fax: +39 02 5031 8386
Email: Alberico.Catapano@unimi.it

Članovi radne skupine:
Guy De Backer, *Ghent, Belgium;* Ian Graham, *Dublin, Irska;* Marja-Riitta Taskinen, *Helsinki, Finska;* Olov Wiklund, *Gothenburg, Švedska;* Stefan Agewall, *Oslo, Norveška;* Eduardo Alegria, *Donostia, Španjolska;* M. John Chapman, *Paris, Francuska;* Paul Durrington, *Manchester, UK;* Serap Erdine, *Istanbul, Turska;* Julian Halcox, *Cardiff, UK;* Richard Hobbs, *Birmingham, UK;* John Kjekshus, *Oslo, Norveška;* Pasquale Perrone Filardi, *Naples, Italija;* Gabriele Riccardi, *Naples, Italija;* Robert F. Storey, *Sheffield, UK;* David Wood, *London, UK*

Druga ESC udruženja koja su sudjelovala u izradi ovih smjernica
Udruženja: *Heart Failure Association (HFA).*
Radne skupine: *Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart, Thrombosis, Peripheral Circulation, Pathogenesis of Atherosclerosis.*
Vijeća: *Cardiology Practice, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Imaging.*

ESC osoblje:
Cyril Moulin, Veronica Dean, Catherine Despres, Nathalie Cameron - Sophia Antipolis, Francuska
Posebna zahvala Guy De Backer, Christian Funck-Brentano and Bogdan A. Popescu za njihov značajan doprinos.

Zahvaljujemo dr. Ivanu Pećinu na prijevodu i obradi teksta i tablica

*prilagođeno prema ESC smjernicama za liječenje dislipidemija (European Heart Journal 2011; 32: 1769–1818-doi:10.1093/eurheartj/ehr158 - European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011; doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012)

Ova tablica prikazuje skupine preporuka i razine dokaza koje se koriste u ovom dokumentu.

TABLICA 1. Stupnjevi preporuka		
Skupine preporuka	**Definicija**	**Izraz koji se rabi**
Skupina I	**Dokazi i / ili opća suglasnost da je liječenje ili postupak koristan, učinkovit.**	**Preporuča se / indicirano je**
Skupina II	**Proturječni dokazi i / ili različita mišljenja o korisnosti / učinkovitosti liječenja ili postupka.**	
Skupina IIa	**Težina dokaza / mišljenja govori u prilog korisnosti / djelotvornosti.**	**Treba uzeti u obzir**
Skupina IIb	**Korisnost / djelotvornost je manje potvrđena dokazima / mišljenjima.**	**Može se uzeti u obzir**
Skupina III	**Dokazi ili opća suglasnost da liječenje ili postupak nije koristan / učinkovit, a u nekim slučajevima može biti štetan.**	**Ne preporuča se**

TABLICA 2. Razina dokaza	
Razina dokaza A	**Podaci izvedeni iz više randomiziranih kliničkih ispitivanja ili meta-analiza.**
Razina dokaza B	**Podaci izvedeni iz jednog randomiziranog kliničkog ispitivanja ili velikih ne-randomiziranih ispitivanja**
Razina dokaza C	**Konsenzus mišljenja stručnjaka i / ili mala ispitivanja, retrospektivna ispitivanja, registri**

Na slikama 1-10 približno jednake vrijednosti ukupnog kolesterola su:

mmol/L	*mg/dL*
4	*150*
5	*190*
6	*230*
7	*270*
8	*310*

OBI - d4841

PharmaS®

Distribuirano uz pomoć edukacijske potpore tvrtke PharmaS.
Tvrtka PharmaS nije bila uključena u nastanak ove publikacije i na niti jedan način nije utjecala na njezin sadržaj.

Sadržaj

1. Uvod strana 4
2. Ukupni kardiovaskularni rizik strana 5
3. Procjena laboratorijskih parametara lipida i apolipoproteina strana 22
4. Ciljevi liječenja strana 26
5. Utjecaj promjena načina života na profil lipida u plazmi strana 26
6. Lijekovi za liječenje hiperkolesterolemije strana 32
7. Praktični pristup postizanja ciljnih vrijednosti LDL-K strana 33
8. Lijekovi u liječenju hipertrigliceridemije strana 35
9. Lijekovi koji utječu na HDL strana 37
10. Pristup dislipidemiji u različitim kliničkim stanjima strana 38
11. Praćenje lipida i enzima u bolesnika na terapiji antilipemicima strana 46
12. Kako unaprijediti suradljivost u svezi s preporukama o promjenama životnih navika i uzimanjem terapije strana 48

Popis akronima i kratica:

AKS = akutni koronarni sindrom

ALT = alanin aminotransferaza

Apo AI = apolipoprotein A-I

ITM = indeks tjelesne mase

KBS = koronarna bolest srca

CK = kreatinin fosfokinaza

KBB = kronična bubrežna bolest

KV = kardiovaskularni

KVB = kardiovaskularna bolest

DALYs = invalidnosti prilagođene godine života

FCH = obiteljska kombinirana hiperkolesterolemija

FH = obiteljska hiperkolesterolemija

HAART = "Highly Active Antiretroviral Treatment" shema liječenja retrovirusnim lijekovima za AIDS

GF = glomerularna filtracija

HDL-K = lipoprotein visoke gustoće-kolesterol

HeFH = heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

HF = zatajenje srca

HIV = humani virus imunodeficijencije

HoFH = homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

hs-CRP = visoko osjetljiva C-reaktivna bjelančevina

HTG = hipertrigliceridemija

LDL-K = lipoprotein niske gustoće-kolesterol

Lp(a) = lipoprotein(a)

MetS = metabolički sindrom

IM = infarkt miokarda

Ne-HDL-K = ne-HDL kolesterol

NYHA = "New York Heart Association" klasifikacija srčanog popuštanja

PAB = periferna arterijska bolest

SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation tablica procjene ukupnog koronarnog rizika

SLE = sistemski eritemski lupus

UK = ukupni kolesterol

ULN = gornja granica normale

WHO = Svjetska zdravstvena organizacija

1. Uvod

1.1 Opseg problema

Kardiovaskularna bolest je, zbog ateroskleroze u stijenci krvnih žila i tromboze, najvažniji uzrok prerane smrtnosti i "DALYS – (Disability Adjusted Life Years" ili "godina života s invalidnošću") u Europi, a sve je prisutnija u zemljama u razvoju. U zemljama Europske unije ekonomski trošak vezan uz KV bolesti približno je 192 milijarde eura izravnih i neizravnih troškova zdravstvene zaštite godišnje.

Uzroci KV bolesti su multifaktorski. Neki od tih čimbenika nisu promjenjivi, kao što su dob i spol; na druge možemo utjecati, primjerice na pušenje duhana, manjak fizičke aktivnosti, prehrambene navike, povišen arterijski tlak, šećernu bolest tip 2 i dislipidemije.

Ove smjernice bave se pristupom i liječenjem dislipidemija kao bitnom sastavnicom prevencije KV bolesti.

1.2 Dislipidemije

Metabolizam lipida može biti poremećen na različite načine što dovodi do promjene u funkciji i/ili razini lipoproteina plazme. Takvo stanje samo po sebi, ali i u interakciji s drugim čimbenicima KV rizika, može utjecati na razvoj ateroskleroze. Dislipidemije pokrivaju širok spektar promjena lipida, od kojih neke imaju veliku važnost u prevenciji KVB. Najviše pozornosti pridajemo povišenom ukupnom kolesterolu (UK) i LDL kolesterolu - LDL-K (lipoprotein niske gustoće), posebno zato što se na njih može utjecati promjenom načina života i lijekovima. Ostali oblici dislipidemija, međutim, čini se da također utječu na sklonost preranoj KVB. Dislipidemije također mogu imati različito značenje u određenim podskupinama bolesnika vezano za genetsku predispoziciju i/ili komorbiditete. To zahtijeva posebnu pozornost te procjenu ukupnog KV rizika. Dislipidemije mogu biti sastavni dio nekih drugih bolesti (tzv. sekundarne dislipidemije) ili posljedica međusobnog odnosa genetske podloge i vanjskih (okolišnih) čimbenika.

2. Ukupni kardiovaskularni rizik

2.1 Procjena ukupnoga kardiovaskularnog rizika

Svi bolesnici moraju se klasificirati ne samo prema vrijednostima lipida u plazmi nego i u svjetlu ukupnog rizika koji proizlazi iz postojanja i sinergističkih interakcija različitih čimbenika rizika, oštećenja organa i bolesti. Ova procjena treba uključiti uporabu tablica proisteklih iz epidemioloških istraživanja. Primjer su takvih tablica SCORE tablice. Odluka o strategiji liječenja (kako i kada uvesti drugi lijek; npr. kada uvesti antihipertenziv u osoba s pratećom arterijskom hipertenzijom) ovisi o početnoj razini rizika.

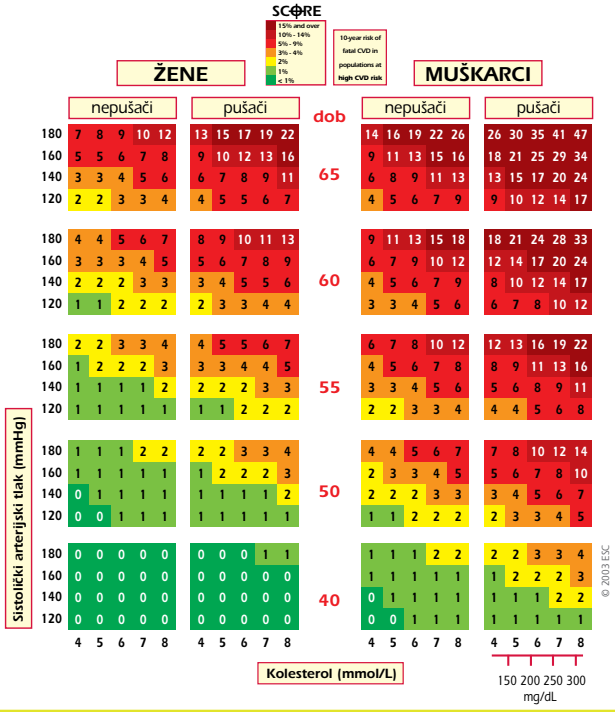
Ukupni KV rizik je kontinuum i može se procijeniti različitim metodama, uglavnom zasnovanim na epidemiološkim podacima iz kohortnih istraživanja. Svi modeli imaju prednosti i nedostatke. Kategorizacija u različite skupine ukupnog KV rizika je dogovorna, ali se preporučuje zbog svoje jednostavnosti. Uporaba tablica rizika vrlo je popularna te, premda smo zadržali njihovu uporabu u sadašnjim smjernicama, preporučujemo primjenu algoritma (vidi www.heartscore.org) koji pruža točniju procjenu ukupnog rizika.

Ukupni KV rizik procijenjen prema SCORE modelu (slika 1-10) izražen je kao apsolutni rizik za razvitak smrtonosnog KV događaja u sljedećih10 godina.

Kako se služiti tablicama za procjenu rizika

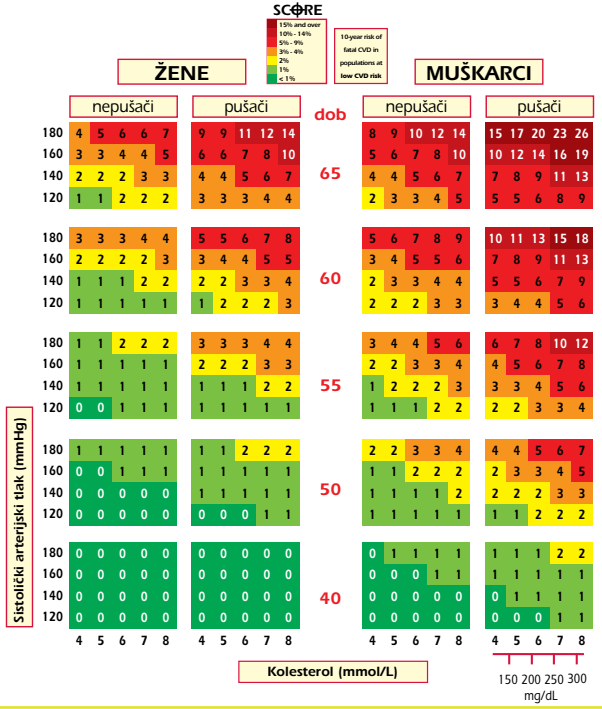
- Tablice za NIZAK RIZIK treba rabiti u Belgiji, Francuskoj, Grčkoj, Italiji, Luksemburgu, Španjolskoj, Švicarskoj i Portugalu, a i u zemljama koje su nedavno doživjele značajno smanjenje stope smrtnosti od KV bolesti (vidi www.ehnheart.org (KVB statistika) za novije podatke o smrtnosti). Tablice VISOKOG RIZIKA treba rabiti u svim drugim europskim zemljama. Imajte na umu da su neke zemlje prilagodile tablice rizika u skladu s nacionalnim trendovima smrtnosti i raspodjeli rizika tako da takve tablice mnogo točnije pokazuju trenutačni KV rizik.
- Za procjenu 10-godišnjeg rizika od KV smrti, potražite u tablici spol, pušenje i dob. U tablici pronađite polje najbliže vrijednosti ispitanikovoga arterijskog tlaka i ukupnog kolesterola (UK). Rizik procjene treba prilagoditi gornjim vrijednostima ako se osoba približava sljedećoj dobnoj skupini.
- Osobama s niskim rizikom treba savjetovati kako mogu zadržati takvo stanje. Iako nema pravih preporuka o graničnim vrijednostima, intenzitet savjeta liječnika treba biti to jači što je rizik veći.
- Relativni rizici mogu biti neočekivano visoki u osoba mlađe životne dobi čak i ako im je apsolutni rizik nizak. Tablica koja pokazuje RELATIVAN RIZIK (slika 11.) može pomoći u pronalasku i savjetovanju tih osoba.
- Tablice se mogu koristiti kako bismo istaknuli utjecaj smanjenja nekog čimbenika rizika budući da postoji određeni vremenski razmak prije nego što se rizik smanji. Npr. oni koji su prestali pušiti prepolovit će svoj rizik nakon nekog vremena. Rezultati randomiziranih istraživanja daju bolje procjene koristi smanjenja nekoga rizičnog čimbenika.
- Prisutnost dodatnih rizičnih čimbenika povećava rizik (kao što je nizak HDL-K, visoki trigliceridi (TG)).

Slika 1. SCORE tablice: Desetogodišnji rizik smrtonosnih KV događaja u populaciji s visokim rizikom KVB



Desetogodišnji rizik od KV bolesti u populaciji s visokim rizikom od KVB zasniva se na sljedećim čimbenicima rizika: dob, spol, pušenje, sistolički arterijski tlak, ukupni kolesterol. Za pretvorbu rizika od onoga smrtonosnog u ukupni KV rizik (smrtonosni + nesmrtonosni događaji) treba pomnožiti s 3 u muškaraca i 4 u žena, a nešto manje u osoba starije životne dobi. Napomena: SCORE tablice koriste se u osoba bez dokazane KVB, dijabetesa, kronične bubrežne bolesti ili vrlo visoke razine pojedinih čimbenika rizika jer takve osobe ionako imaju visoki rizik i potrebno im je intenzivno savjetovanje vezano za postojeće čimbenike rizika.

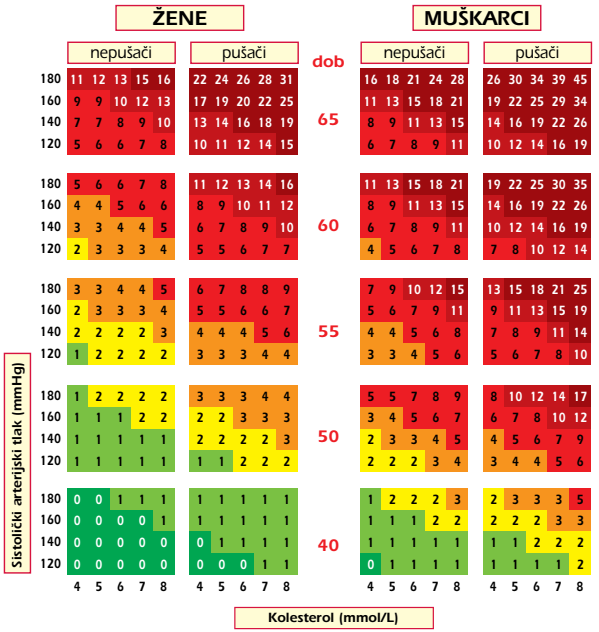
Slika 2. SCORE tablice: Desetogodišnji rizik smrtonosnih KV događaja u populaciji s niskim rizikom KVB



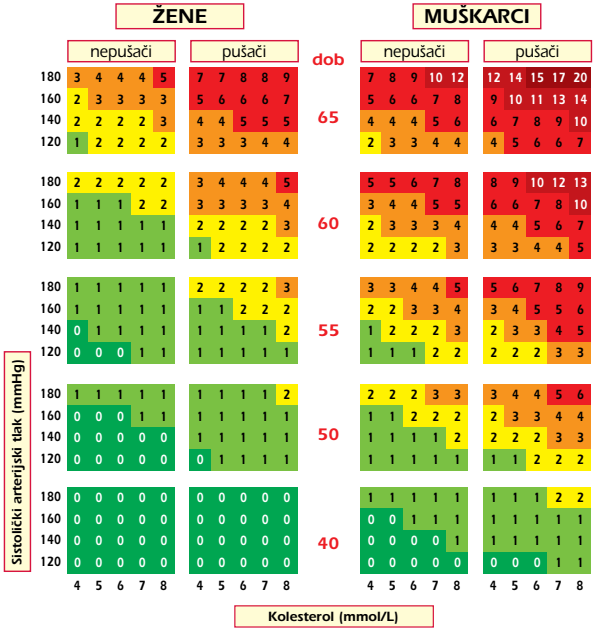
Desetogodišnji rizik od KV bolesti u populaciji s niskim rizikom od KVB zasniva se na sljedećim čimbenicima rizika: dob, spol, pušenje, sistolički arterijski tlak, ukupni kolesterol. Za pretvorbu rizika od onoga smrtonosnog u ukupni KV rizik (smrtonosni + nesmrtonosni događaji) treba pomnožiti s 3 u muškaraca i 4 u žena, a nešto manje u osoba starije životne dobi. Napomena: SCORE tablice koriste se u osoba bez dokazane KVB, dijabetesa, kronične bubrežne bolesti ili vrlo visoke razine pojedinih čimbenika rizika jer takve osobe ionako imaju visoki rizik i potrebno im je intenzivno savjetovanje vezano za postojeće čimbenike rizika.

Slika 3.-10.
TABLICE RIZIKA prikazuju HDL-K. Primjena je jednaka kao i za općenite tablice rizika.

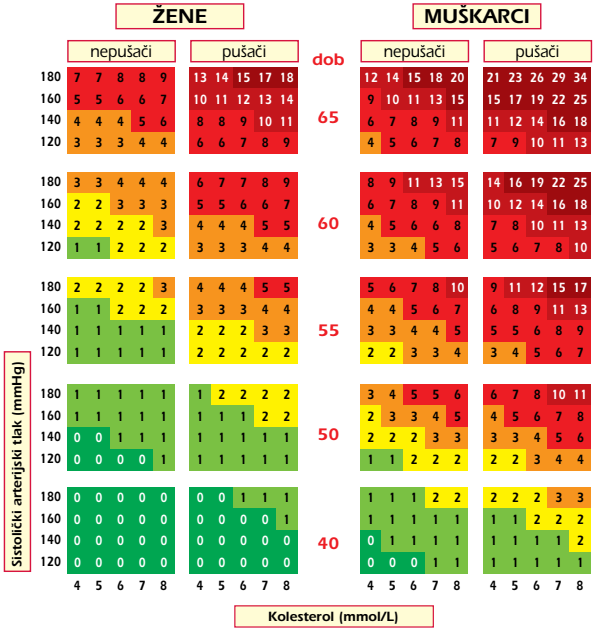
Slika 3.
Tablica visokog rizika
HDL-K = 0,8 mmol/l



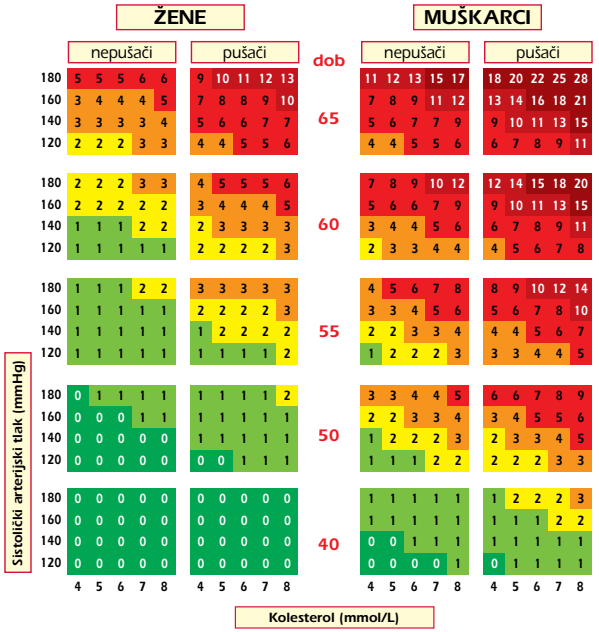
Slika 4.
Tablica visokog rizika
HDL-K = 1,0 mmol/l



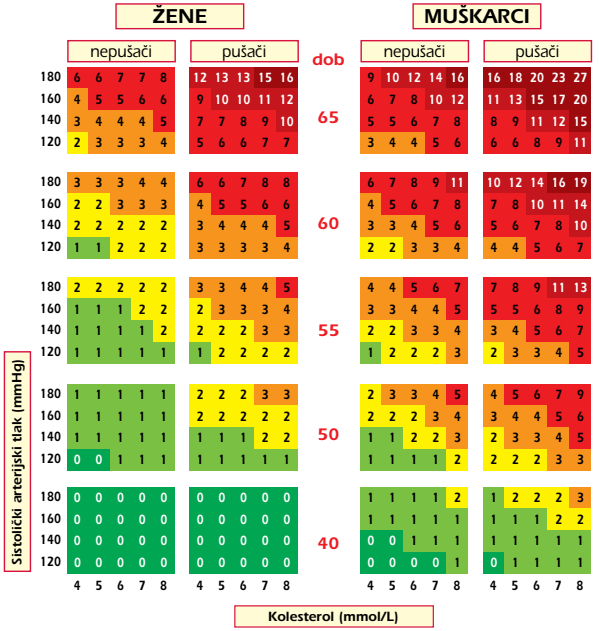
Slika 5.
Tablica visokog rizika
HDL-K = 1,4 mmol/L



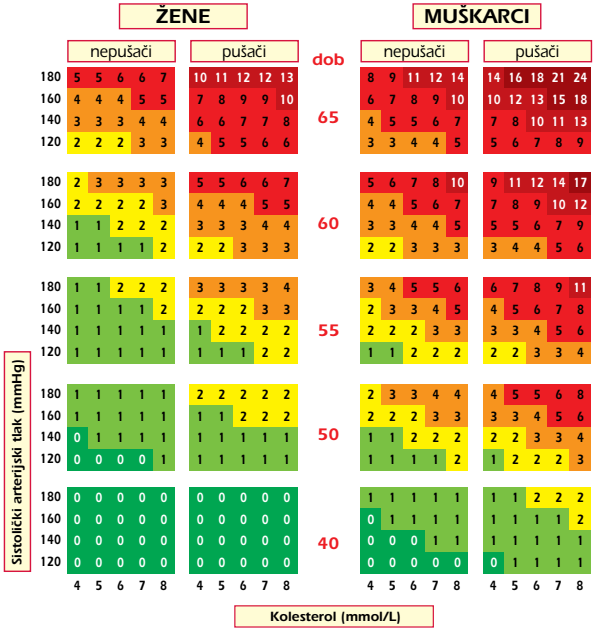
Slika 6.
Tablica visokog rizika
HDL-K = 1,8 mmol/L



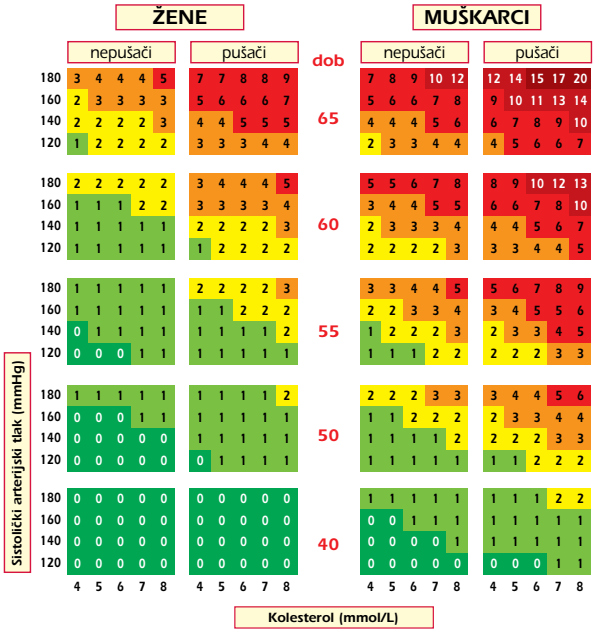
Slika 7.
Tablica niskog rizika
HDL-K = 0,8 mmol/L



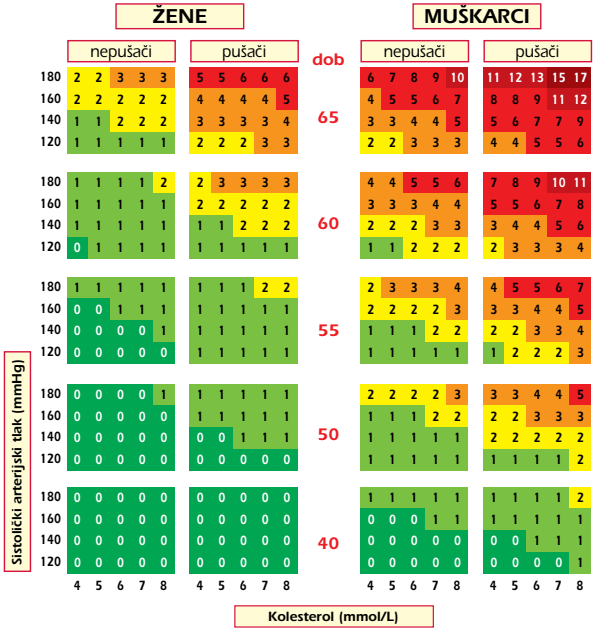
Slika 8.
Tablica niskog rizika
HDL-K = 1,0 mmol/L



Slika 9.
Tablica niskog rizika
HDL-K = 1,4 mmol/L

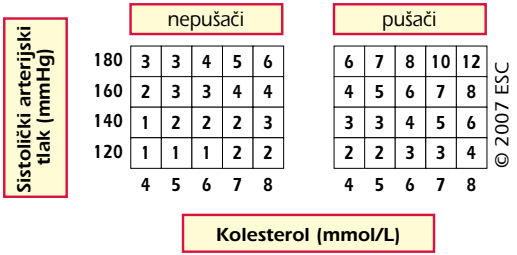


Slika 10.
Tablica niskog rizika
HDL-K = 1,8 mmol/L



Slika 11. Tablice relativnog rizika

Tablice relativnog rizika
Ove tablice mogu se koristiti kako bi se osobama mlađe životne dobi pokazalo da imaju višestruko veći ukupni KV rizik nego druge osobe u njihovoj dobnoj skupini. To može potaknuti odluku o izbjegavanju pušenja, zdravoj prehrani i tjelovježbi te biti upozorenje za one koji bi mogli biti kandidati za liječenje lijekovima.
Ova se tablica odnosi na relativni rizik, a ne postotak rizika, tako da osoba koja se nalazi u gornjem desnom kutu ima dvanaest puta veći rizik od osobe u donjem lijevom kutu.



Tablice relativnog rizika
Imajte na umu da ovaj grafikon pokazuje RELATIVAN, a ne apsolutni rizik. Rizik je relativan u odnosu na 1 u donjem lijevom kutu. Tako osoba u gornjem desnom kutu ima rizik 12 puta viši nego osoba u donjem lijevom.

Poseban problem odnosi se na osobe mlađe životne dobi s mnogo rizičnih čimbenika; niski apsolutni rizik može prikriti vrlo visok relativni rizik koji zahtijeva intenzivno savjetovanje u vezi promjena životnih navika. Stoga je tablica relativnog rizika dodana uz tablice apsolutnog rizika kako bi ilustrirala, posebno kod mlađih osoba, kako promjene načina života mogu znatno smanjiti relativni rizik, ali i porast apsolutnog rizika koji će se dogoditi sa starenjem (Slika 11).

Rizik će biti viši nego što je prikazan u tablicama rizika:

- u osoba nižega društvenog položaja, što sa sobom nosi mnoge druge čimbenike rizika;
- u osoba sesilnog načina života sa središnjom pretilošću; te značajke određuju mnoge druge aspekte rizika navedene u nastavku;
- u osoba s dijabetesom: reanaliza SCORE baze podataka pokazuje da oni s poznatim dijabetesom imaju znatno povećani rizik, pet puta viši u žena i tri puta viši u muškaraca;
- u osoba s niskim HDL-K ili apolipoproteinom AI (apo AI), povećanim razinama TG, fibrinogenom, homocisteinom, apolipoproteinom B (apo B) i lipoproteinom (a) (Lp(a)), s obiteljskom hiperkolesterolemijom (FH) ili povišenim hs -CRP; ti čimbenici upozoravaju na višu razinu rizika u oba spola u svih dobnih skupina i na svim razinama rizika;
- u asimptomatskih osoba s pretkliničkim dokazima o aterosklerozi, na primjer, s prisutnošću plakova ili povećanom debljinom intima-medija karotide otkrivenom uz pomoć ultrazvuka;
- u osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom;
- u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom o ranoj pojavi KV bolesti, što se smatra da povećava rizik za 1,7 puta u žena i 2,0 puta u muškaraca;
- rizik može biti i niži nego što je navedeno u osoba s vrlo visokim HDL-K ili obiteljskom anamnezom doživljene dugovječnosti.

Obilježja

- Tablice rizika mogu pomoći u procjeni rizika i smanjenja rizika, ali moraju se tumačiti u svjetlu kliničkog znanja i iskustva i vjerojatnosti za razvitak KVB u određenog bolesnika.
- Rizik će biti precijenjen u zemljama u kojima se trenutačno bilježi pad smrtnosti od KVB, a podcijenjen u zemljama u kojima je smrtnost u porastu.
- Za bilo koju dob procijenjeni je rizik niži za žene nego za muškarce. To može dovesti u zabludu jer, na kraju, jednak broj muškaraca i žena umire od KVB. Uvid u tablice upozorava na to da je rizik u žena samo odgođen pa tako 60-godišnja žena ima rizik podjednak 50-godišnjem muškarcu.

2.2 Razine rizika:
Procjena ukupnog KV rizika dio je kontinuuma. Vrijednosti koje se koriste za definiranje rizika dogovorne su i zasnivaju se na razinama rizika koje su pokazale povoljne učinke u određenim kliničkim ispitivanjima. U kliničkoj praksi, prednost treba dati praktičnim stavkama koje su u skladu s lokalnim ustrojstvom i politikom zdravstvenog sustava i zdravstvenog osiguranja. Ne samo da bi osobe s visokim rizikom trebalo prepoznati i liječiti nego i one s umjerenim rizikom treba savjetovati kako da promjene način života, a u nekim će slučajevima biti potrebno započeti liječenje lijekovima kako bismo stavili pod kontrolu lipide u plazmi.
U tih bolesnika trebamo učiniti sve što se realno može učiniti:

- spriječiti daljnje povećanje ukupnog KV rizika,
- povećati svjesnost o opasnosti od KV rizika,
- poboljšati komunikaciju s bolesnikom o rizicima,
- promicati postupke vezane uz primarnu prevenciju.

Osobama s niskim rizikom treba dati savjet kako da to stanje održe. Dakle, intenzitet preventivnih aktivnosti treba prilagoditi bolesnikovu ukupnom KV riziku.

Uzevši u obzir navedeno, bolesnike možemo svrstati u sljedeće skupine ukupnog KV rizika:

1) Vrlo visoki rizik

Osobe s jednim od navedenoga:

- dokazana KV bolest invazivnim ili neinvazivnim pretragama (kao što je koronarna angiografija, metode nuklearne medicine, stres ehokardiografija, karotidni plak dokazan ultrazvukom), prethodni infarkt miokarda, AKS, revaskularizacija koronarnih arterija (perkutana koronarna intervencija, aortokoronarno premoštenje) i drugi postupci revaskularizacije, ishemični moždani udar, PAB;
- bolesnici s dijabetesom tipa 2, bolesnici s dijabetesom tipa 1 i oštećenjem ciljanih organa (npr. mikroalbuminurija);
- bolesnici s umjerenom do teškom bubrežnom bolesti (glomerularna filtracija (GF) <60 ml/min/1,73 m2);
- procijenjen 10-godišnji SCORE rizik ≥ 10%.

2) Visoki rizik

Osobe s jednim od čimbenika rizika:

- jako izražen jedan od čimbenika rizika (obiteljska hiperkolesterolemija ili nekontrolirana teška arterijska hipertenzija);
- procijenjen 10-godišnji SCORE rizik ≥ 5% i < 10%.

3) Umjereni rizik

Osobe imaju umjereni rizik kada je njihov 10-godišnji SCORE rezultat ≥ 1% i ≤ 5%. Mnoge sredovječne osobe pripadaju toj kategoriji rizika. Taj rizik dodatno se mijenja obiteljskom anamnezom prerane KBS, trbušnim tipom pretilosti, uzorkom svakidašnje tjelesne aktivnosti, HDL-K, TG, hs-CRP, Lp (a), fibrinogenom, homocisteinom, APO B i društvenim statusom.

4) Nizak rizik

Nizak rizik odnosi se na osobe sa SCORE <1%. Tablica 3. prikazuje različite strategije intervencija koje su predstavljene kao funkcija ukupnog KV rizika i razine LDL-K.

TABLICA 3. Strategija intervencije ovisno o ukupnom KV riziku i razini LDL kolesterola

Ukupni rizik (SCORE) %	LDL-K razine				
	<70 mg/dL <1,8 mmol/L	70 do <100 mg/dL 1,8 do <2,5 mmol/L	100 do <155 mg/dL 2,5 do<4,0 mmol/L	155 do <190 mg/dL 4,0 do <4,9 mmol/L	>190 mg/dL >4,9 mmol/L
<1	Bez liječenja	Bez liječenja	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika, eventualno lijek ako se ne postigne kontrola
Skupina[a]/ Razina[b]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 do <5	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika, eventualno lijek ako se ne postigne kontrola	Promjena životnih navika, eventualno lijek ako se ne postigne kontrola	Promjena životnih navika, eventualno lijek ako se ne postigne kontrola
Skupina[a]/ Razina[b]	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 do <10 ili visok rizik	Promjena životnih navika, eventualno lijek*	Promjena životnih navika, eventualno lijek*	Promjena životnih navika i neodgodiva primjena lijeka	Promjena životnih navika i neodgodiva primjena lijeka	Promjena životnih navika i neodgodiva primjena lijeka
Skupina[a]/ Razina[b]	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 ili jako velik rizik	Promjena životnih navika, eventualno lijek*	Promjena životnih navika i neodgodiva primjena lijeka	Promjena životnih navika i neodgodiva primjena lijeka	Promjena životnih navika i neodgodiva primjena lijeka	Promjena životnih navika i neodgodiva primjena lijeka
Skupina[a]/ Razina[b]	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

*u bolesnika s IM treba razmotriti o statinskoj terapiji neovisno o razini LDL-K
a. skupina preporuka; b. razina dokaza
KV=kardiovaskularni; LDL-K=lipoprotein niske gustoće; IM=infarkt miokarda

3. Procjena laboratorijskih parametara lipida i apolipoproteina

TABLICA 4. Preporuke za određivanje lipida radi procjene ukupnog KV rizika		
Stanje	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
Određivanje lipida indicirano je u bolesnika s: Šećernom bolešću tipa 2	I	C
Dijagnozom kardiovaskularne bolesti	I	C
Arterijskom hipertenzijom	I	C
Kod pušača	I	C
BMI≥30 kg/m^2 ili opsegom struka ≥94 cm (90 cm[c]) za muškarce, ≥80 cm za žene	I	C
Kroničnom upalnom bolešću	I	C
Kroničnom bubrežnom bolešću	I	C
Obiteljskom, anamnezom ili obiteljskom hiperkolesterolemijom	I	C
Određivanje lipidnog statusa razmotriti u muškaraca >40 i žena >50 godina	IIb	C

a= skupina preporuka; b= razina dokaza; c=za osobe muškog spola azijske rase; ITM=indeks tjelesne mase; KV=kardiovaskularni; KVB=kardiovaskularna bolest

Za ove analize komercijalno dostupne metode su dobro standardizirane. Razvoj metodologije može uzrokovati pomak vrijednosti, ponaosob u bolesnika s visoko abnormalnim razinama lipida ili u prisutstvu proteina koji mogu uzrokovati međureaktivnost. Nedavna poboljšanja na polju suhe kemije omogućila su analizu lipidograma brzo i u samoj ordinaciji. Među dostupnim metodama, uvijek kada je to moguće, treba rabiti samo certificirane i standardizirane proizvode.

TABLICA 5. Peporuke za analizu lipida s ciljem probira KV rizika		
Preporuke	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
UK se preporučuje za procjenu ukupnog KV rizika uz pomoć SCORE tablica.	**I**	**C**
LDL kolesterol treba koristiti kao primarnu analizu lipida za probir i procjenu rizika.	**I**	**C**
TG daju informaciju o riziku i indicirani su u procjeni rizika.	**I**	**C**
HDL kolesterol bitan je čimbenik rizika i preporučuje se rabiti ga za procjenu rizika.	**I**	**C**
Ne-HDL-kolesterol treba smatrati alternativnim biljegom rizika, posebno u mješovitim hiperlipidemijama, šećernoj bolesti, metaboličkom sindromu ili KBB.	**IIa**	**C**
Lp(a) preporučuje se u posebnim slučajevima s visokim rizikom i u osoba s obiteljskom anamnezom rane KVB.	**IIa**	**C**
Apo B treba smatrati alternativnim biljegom, posebno u mješovitim dislipidemijama, šećernoj bolesti, metaboličkom sindromu ili KBB.	**IIa**	**C**
Omjer apoB/apoAI kombinira informaciju o riziku apo B i apo A i može biti alternativa u metodama probira.	**IIb**	**C**
Omjer ne-HDL-K/HDL-K može se preporučiti kao alternativna analiza za probir rizika.	**IIb**	**C**

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
Apo = apolipoprotein; KBB = kronična bubrežna bolest; KVB = kardiovaskularne bolesti;
HDL-K = kolesterol visoke gustoće; LDL-K = kolesterol niske gustoće;
Lp = lipoprotein; (a), MetS = metabolički sindrom; UK= ukupni kolesterol; TG = trigliceridi

TABLICA 6. Preporuke za analizu lipida radi karakterizacije dislipidemije prije liječenja		
Preporuke	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
LDL-K treba koristiti kao primarnu analizu lipida.	I	C
TG daju informaciju o riziku i indicirani su u dijagnozi i odluci o liječenju.	I	C
HDL-K se preporučuje odrediti prije početka liječenja.	I	C
HDL kolesterol bitan je čimbenik rizika i preporučuje ga se koristiti za procjenu rizika.	I	C
Ne-HDL-K preporučuje se za karakterizaciju kombiniranih hiperlipidemija i dislipidemija u šećernoj bolesti, metaboličkom sindromu ili KBB.	IIa	C
Apo B treba preporučiti u daljnjoj karakterizaciji mješovitih dislipidemija, šećernoj bolesti, metaboličkom sindromu ili KBB.	IIa	C
Lp(a) preporučuje se u posebnim slučajevima s visokim rizikom i u osoba s obiteljskom anamnezom rane KVB.	IIa	C
UK se može uzeti u obzir, ali obično nije dovoljan za karakterizaciju dislipidemija prije započinjanja liječenja.	IIb	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
Apo = apolipoprotein; KBB = kronična bubrežna bolest; KVB = kardiovaskularne bolesti; HDL-K = kolesterol visoke gustoće; LDL-K = kolesterol niske gustoće; Lp = lipoprotein; MetS = metabolički sindrom; UK = ukupni kolesterol; TG = trigliceridi

TABLICA 7. Preporuke za analizu lipida kao ciljanih vrijednosti u liječenju u prevenciji KVB		
Preporuke	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
LDL-K je glavni cilj liječenja.	I	A
UK treba smatrati ciljem liječenja ako druge analize nisu dostupne.	IIa	A
TG treba analizirati tijekom liječenja dislipidemija s visokim vrijednostima TG.	IIa	B
Ne-HDL-K treba smatrati sekundarnim ciljem u kombiniranim hiperlipidemijama, šećernoj bolesti, MetS i KBB.	IIa	B
Apo B se može smatrati sekundarnim ciljem liječenja.	IIa	B
HDL-kol ne preporučuje se kao cilj liječenja.	III	C
Omjeri apo B/apo AI i ne-HDL-K/HDL-K ne preporučuju se kao ciljevi liječenja.	III	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
Apo = apolipoprotein; KBB = kronična bubrežna bolest; KVB = kardiovaskularne bolesti; HDL-K = kolesterol visoke gustoće; LDL-K = kolesterol niske gustoće; Lp = lipoprotein; MetS = metabolički sindrom; UK = ukupni kolesterol; TG = trigliceridi

4. Ciljevi liječenja

Liječenje dislipidemija zasniva se ponajprije na rezultatima kliničkih ispitivanja. U gotovo svim studijama koje su se bavile snizivanjem razine lipida LDL-K se koristio kao pokazatelj odgovora na primijenjenu terapiju. Stoga je LDL-K i dalje glavni terapijski cilj u većini pristupa liječenju dislipidemija.

TABLICA 8. Preporuke za ciljane vrijednosti u liječenju povećanog LDL kolesterola

Preporuke	Skupina[a]	Razina[b]
U bolesnika s VRLO VISOKIM KV rizikom (dijagnoza KVB, tip 2 šećerne bolesti*, tip 1 s oštećenjem ciljnih organa, umjerena do teška KBB ili SCORE rezultat ≥10%) ciljana vrijednost LDL kolesterola je <1,8 mmol/l (manje od ~70 mg/dL) i/ili ≥50% LDL-kolesterola kada se ne mogu postići ciljane vrijednosti.	I	A
U bolesnika s VISOKIM KV rizikom (šećerna bolest tipa 2**, značajno visoki pojedinačni čimbenici rizika, razina SCORE rizika ≥5 a manja od 10%) trebalo bi nastojati postići LDL-K <2,5 mmol/l (manje od ~100 mg/dL).	IIa	A
U osoba s UMJERENIM rizikom (SCORE ≥1 a <5%) ciljana vrijednost LDL-K trebala bi biti <3,0 mmol/l (manje od ~115mg/dL).	IIa	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza; Apo = apolipoprotein; KBB = kronična bubrežna bolest; KVB = kardiovaskularne bolesti; HDL-K = kolesterol visoke gustoće; LDL-K = kolesterol niske gustoće; Lp = lipoprotein; MetS = metabolički sindrom; UK = ukupni kolesterol; TG = triglyceridi

- Ako se koristi ne-HDL-K, ciljne vrijednosti su <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) i <3,3 mmol/l (<130 mg/dl) u onih s vrlo visokim KV rizikom Skupina IIa b
- Ako je dostupna vrijednost apo B, ciljne vrijednosti su <80 mg/dl i <100 mg/dl u onih s vrlo visokim i visokim ukupnim KV rizikom Skupina IIa B.

* stariji od 40 godina sa jednim ili više čimbenika KV rizika ili oštećenjem ciljnih organa

** bez drugih KV čimbenika rizika ili oštećenja ciljnih organa

5. Utjecaj promjena načina života na profil lipida u plazmi

Većina dokaza koji povezuju prehranu i KV bolesti zasnivaju se na opservacijskim istraživanjima i istraživanju učinka promjene prehrambenih navika na razinu lipida u plazmi. Međutim, postoje čvrsti dokazi koji upozoravaju na to da prehrambeni čimbenici mogu utjecati na proces aterogeneze izravno ili

učincima na „tradicionalne“ čimbenike rizika kao što su razina lipida, arterijski tlak ili glukoza u krvi. Utjecaj promjene načina života i prehrambenih navika na lipoproteine prikazan je u tablici 9.

TABLICA 9. Utjecaj specifičnih promjena životnih navika na lipidogram

	Veličina učinka	Razina dokaza
Promjene životnih navika u redukciji ukupnog kolesterola i LDL kolesterola		
Smanjenje zasićenih masti	+++	A
Smanjenje transmasnih kiselina	+++	A
Povećan unos vlakana	++	A
Smanjen unos kolesterola	++	B
Uporaba hrane bogate fitosterolima	+++	A
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	+	B
Unos pripravka na bazi bjelančevina soje	+	B
Povećanje tjelesne aktivnosti	+	A
Pripravci crvene riže	+	B
Pripravci polikozanola	-	B
Promjene životnih navika s ciljem smanjenja vrijednosti triglicerida		
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	+++	A
Smanjenje unosa alkohola	+++	A
Smanjenje unosa monosaharida i disaharida	+++	A
Povećanje fizičke aktivnosti	++	A
Smanjenje ukupnog unosa ugljikohidrata	++	A
Unos dodataka prehrani na bazi n-3 nezasićenih masti	++	A
Zamjena zasićenih mononezasićenim i polinezasićenim mastima	+	B

TABLICA 9. Utjecaj specifičnih promjena životnih navika na lipidogram (nastavak)		
	Veličina učinka	**Razina dokaza**
Promjene životnih navika s ciljem povišenja razine HDL kolesterola		
Smanjenje zasićenih masti	+++	A
Povećanje tjelesne aktivnosti	+++	A
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine	++	A
Smanjenje ugljikohidrata i zamjena nezasićenim mastima	++	A
Umjerena konzumacija alkohola	++	B
Među ugljikohidratima izabrati one s nižim glikemijskim indeksom i visokim sastavom vlakana	+	C
Prestanak pušenja	+	B
Smanjen unos monosaharida i disaharida	+	C

+++ = općenit dogovor na lipidogram;
++ = manje izražen učinak na lipidogram;
+ = suprotni dokazi;
- = nije učinkovito i /ili nesigurno za uporabu

Kontrola tjelesne težine jedan je od glavnih problema u zapadnim društvima. Umjereno smanjenje tjelesne težine i redovita tjelesna aktivnost vrlo su učinkoviti u prevenciji dijabetesa tipa 2 i poboljšanju svih metaboličkih abnormalnosti uključujući nakupljanje čimbenika rizika za KV zajedno s inzulinskom rezistencijom. Treba poticati svakidašnju tjelesnu aktivnost, najmanje 30 minuta na dan.

TABLICA 10. Definicija središnje pretilosti

	Opseg struka
Bijelci (Europa)	Muškarci ≥94 cm; žene ≥80 cm
Južni Azijati, Japanci, Korejci	Muškarci ≥90 cm; žene ≥80 cm
Južnoamerikanci i Srednjoamerikanci	Rabiti podatke za južne Azijate dok drugi ne budu dostupni.
Afrikanci područja sub-Sahare	Rabiti podatke Europljana dok drugi ne budu dostupni.
Istočni Mediteran i srednjoistočna (arapska) populacija	Rabiti podatke Europljana dok drugi ne budu dostupni.

TABLICA 11. Preporuke o prehrani u osoba s povišenim LDL kolesterolom			
	Preporučeno	**Umjereno konzumirati**	**Povremeno konzumirati i/ili u ograničenim količinama**
Žitarice	cjelovite žitarice	rafinirani kruh, riža i tjestenina	kolači, mafini, pite,
Povrće	sirovo i kuhano povrće	krumpir	
Mahunarke	sve (uključujući soju)		
Voće	svježe ili zamrznuto	sušeno voće, žele, marmelada, konzervirano voće, sorbeti	
Slatkiši i sladila	nekalorična sladila	saharoze, med, fruktoza, glukoza, čokolada, bomboni	kolači, sladoled
Meso i riba	bezmasna i masna riba (svježe, konzervirano ili zamrznuto), perad bez kože	nemasna govedina, janjetina, svinjetina ili teletina, plodovi mora, školjke	kobasice, salame, slanina, iznutrice, plodovi mora
Mliječni proizvodi i jaja	obrano mlijeko i jogurt, jaje (bijelo)	niske masnoće mlijeka, nemasni sir i druge mliječne proizvode, cijela jaja,	Mast za kuhanje i umake
Mast za kuhanje i umaci		biljna ulja osim palmino i kokosovo ulje, neke margarine, preljev za salatu, majoneza	maslac, čvrsti margarin, transmasti, palmino i kokosovo ulje;
Orašasti plodovi/sjemenke		sve	
Alkoholna pića		vino, pivo	žestoko
Nealkoholna pića	voda, nekalorična pića, čaj, kava	voćni sokovi, negazirani sokovi	
Postupak pripreme hrane	roštiljanje, kuhanje, kuhanje na pari	pečenje	prženje

TABLICA 12. Sažetak preporučenih promjena životnih navika i odabira zdrave prehrane s ciljem poboljšanja ukupnog kardiovaskularnog rizika
• U prehrambenim preporukama treba uvijek uzeti u obzir lokalne prehrambene navike, no zanimanje za zdrav izbor hrane iz drugih kultura mora također biti prisutno.
• Treba jesti raznoliko. Unos energije treba prilagoditi kako bi se spriječio nastanak prekomjerne tjelesne težine i pretilosti.
• Treba poticati konzumaciju voća, povrća, mahunarki, cjelovitih žitarica i kruha, ribe.
• Zasićene masti treba zamijeniti prethodno navedenom hranom i jednostruko nezasićenim i višestruko nezasićenim mastima biljnog podrijetla kako bi se smanjio unos energije od ukupnih masnoća na manje od 35% energije, zasićenih masnoća <7%, transmasti <1% i kolesterola iz hrane <300 mg/dan.
• Unos soli treba smanjiti ispod 5 g/dan izbjegavajući dodatna dosoljavanja (soljenke na stolu) te smanjenje dosoljavanja tijekom kuhanja. Birati svježu ili zamrznutu neslanu hranu. Mnoge vrste tvornički obrađene i pripremljene hrane, uključujući i kruh, sadržavaju iznimno visoke količine soli.
• Za one koji piju alkoholna pića treba savjetovati umjerenost (<1 piće/dan za žene i <2 pića/dan za muškarce), a bolesnici s hipertrigliceridemijom alkoholna pića trebaju u potpunosti izbjegavati.
• Ograničiti unos pića i hrane s dodatkom šećera, posebno bezalkoholnih pića, a osobito bolesnici s hipertrigliceridemijom.
• Redovito poticati fizičku aktivnost (barem 30 minuta svaki dan).
• Izbjegavati uporabu i izloženost duhanskim proizvodima.

Sve osobe treba upozoriti na životne navike povezane s nižim rizikom od KV bolesti. Osobe s visokim KV rizikom, posebice one s dislipidemijom, ako je moguće, treba savjetovati specijalist za prehranu/dijetetičar.

Razvijene su i nove strategije da se poboljša zbrinjavanje dislipidemija. One se zasnivaju ili na promjeni nekih "rizičnih" prehrambenih komponenta ili na poticanju potrošnje specifično ciljano "zdrave" hrane i/ili prehrambenih dodataka. Ti takozvani "prehrambeni lijekovi" koriste se ili kao alternativa ili pak dodatak klasičnoj antilipemičnoj terapiji.

Obrazloženje za namirnicu da je „zdrava“ treba se zasnivati na rezultatima intervencijskih istraživanja u ljudi.
Općenito, dokaza o funkcionalnosti hrane na tom području nema baš mnogo. Glavni je problem nedostatak istraživanja zasnivanih na primjeni određene prehrane tijekom dovoljno dugog razdoblja kako bi rezultati takvih istraživanja bili relevantni i primjenjivi za procjenu ukupnog KV rizika.

6. Lijekovi za liječenje hiperkolesterolemije

Uzroci sekundarnih dislipidemija mogu biti različiti; prije odluke o započinjanju terapije treba uzeti u obzir je li riječ o sekundarnoj dislipidemiji (Tablica 13).
Statini znatno smanjuju UK i LDL-K, ali i KV morbiditet i mortalitet i u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Stoga bi oni trebali biti lijekovi izbora za liječenje hiperkolesterolemije.

TABLICA 13. Uzroci sekundarne hiperkolesterolemije (primjeri)	
• Hipotireoza	• Anoreksija nervoza
• Nefrotski sindrom	• Imunosupresivni lijekovi
• Trudnoća	• Kortikosteroidi
• Cushingov sindrom	

OPĆE STRATEGIJE:
- procijeniti ukupan KV rizik osobe
- uključiti bolesnika u odluke o zbrinjavanju KV rizika
- procijeniti ciljanu vrijednost LDL-K za tu razinu rizika
- izračunati postotak smanjenja LDL-K potreban za postizanje tog cilja
- odaberite statin koji u prosjeku može postići to smanjenje
- budući da je odgovor na liječenje statinima različit, obvezna je titracija doze lijeka do postizanja ciljnih vrijednosti
- ako statinima ne postignemo ciljne vrijednosti, razmotrite kombinacije lijekova.

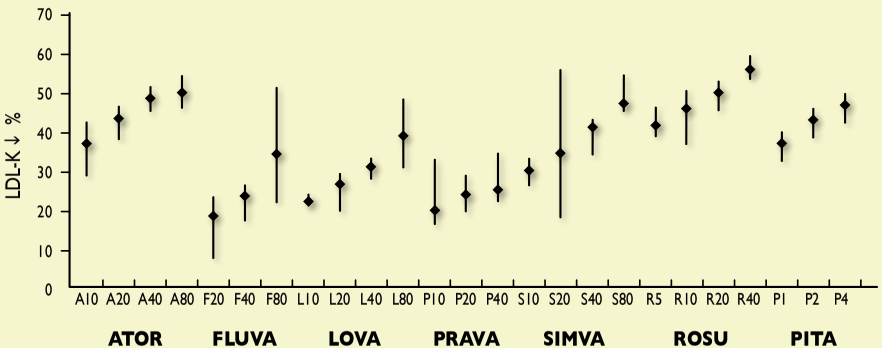
7. Praktični pristup postizanja ciljanih vrijednosti LDL-K

Pristup koji se preporučuje zasniva se na procjeni udaljenosti od ciljanih vrijednosti koje se mogu iščitati iz tablice 14. Nakon što se odredi udaljenost od ciljane vrijednosti interpolacijom može se odrediti prosječan odgovor na terapiju statinima, ali i lijekova koji mogu pomoći u postizanju tih vrijednosti prikazanih u slici 12.
Nepodnošenje statina, kliničko stanje bolesnika i moguće interakcije s lijekovima koji se istodobno koriste treba uzeti u obzir.

TABLICA 14. Postotak smanjenja LDL-kolesterola u postizanju ciljeva s obzirom na početnu vrijednost

Početni LDL kol. mmol/L ~mg/dL		% smanjenja LDL kol.		
		<1,8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2,5 mmol/ (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6,2	>240	>70	>60	>55
5,2-6,2	200-240	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2	170-200	60-65	40-50	30-45
3,9-4,4	150-170	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	130-150	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	110-130	35-45	10-25	<10
2,3-2,9	90-110	22-35	<10	-
1,8-2,3	70-90	<22	-	-

Slika 12. Sistematski pregled i meta-analiza ekvivalencije statina: Smanjenje LDL-K vs. doza



ATOR = Atorvastatin; FLUVA = Fluvastatin; LOVA = Lovastatin; PRAVA = Pravastatin;

SIMVA = Simvastatin; ROSU = Rosuvastatin; PITA = Pitavastatin.

Weng TC, *et al. J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-151.
Mukhtar RY, *et al. Int J Clin Pract* 2005;59(2):239-252.

TABLICA 15. Preporuke za farmakološko liječenje hiperkolesterolemije		
Preporuke	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
Dati statin u najvišoj dozi ili najvećoj dozi koju bolesnik podnosi kako bi postigli ciljane vrijednosti.	I	A
U slučaju nepodnošenja statina dati ionske izmjenjivače ili razmisliti o nikotinskoj kiselini.	IIa	B
U slučaju nepodnošenja statina ramotriti također inhibitore apsorpcije kolesterola, same ili u kombinaciji s ionskim izmjenjivačima ili nikotinskom kiselinom.	IIb	C
Ako ciljane vrijednosti nisu postignute, razmotriti statin u kombinaciji s inhibitorom apsorpcije kolesterola ili nikotinskom kiselinom.	IIb	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza

8. Lijekovi u liječenju hipertrigliceridemije

Hipertrigliceridemija se također smatra čimbenikom rizika za KVB. No ipak, prije početka liječenja, treba razmotriti sekundarne uzroke hipertrigliceridemije.

TABLICA 16. Mogući uzroci hipertrigliceridemije
• Genetska predispozicija
• Pretilost
• Šećerna bolest tipa 2
• Konzumacija alkoholnih pića
• Prehrana bogata jednostavnim ugljikohidratima
• Bubrežna bolest
• Hipotireoza
• Trudnoća (vrijednosti TG se utrostruče fiziološki tijekom trećeg tromjesečja)
• Autoimune bolesti (kao npr. paraproteinemija, sistemski eritemski lupus)

TABLICA 16. Mogući uzroci hipertrigliceridemije (nastavak)

- Mnogi lijekovi:
  > kortikosteroidi
  > estrogeni
  > tamoksifen
  > antihipertenzivi: beta-blokatori (osim karvedilola), tiazidi
  > izotretinoin
  > lijekovi koji vežu žuči
  > ciklosporin
  > antiretroviralni lijekovi (inhibitori proteaze)
  > psihotropni lijekovi: fenotijazini, antipsihotici druge generacije.

TABLICA 17. Preporuke za farmakološko liječenje hipertrigliceridemije

Preporuke		Skupina[a]	Razina[b]
U bolesnika s visokim ukupnim kardiovaskularnim rizikom s TG>2,3 mmol/l (> ~200 mg/dl) koji ne mogu sniziti vrijednosti uz pomoć promjena životnih navika treba sniziti TG uzimajući sljedeće lijekove:			
Preporučuju se:	fibrati	I	B
Treba razmotriti uporabu:	niacin	IIa	B
	niacin + laropiprant	IIa	C
	n-3 masne kiseline	IIa	B
	statin + nikotinska kiselina*	IIa	A
	statin + fibrat*	IIa	C
Može se razmotriti uporaba:	kombinacije s n-3 masnim kis.++	IIb	B

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza

* Dokazi o dodatnom sniženju lipida u usporedbi s monoterapijom

++ Dokazi prevencije kardiovaskularne bolesti prilikom uporabe kombinirane terapije su ograničeni.

9. Lijekovi koji utječu na HDL

Budući da je niska razina HDL-K snažan, neovisan i obrnuti pokazatelj rizika preranog razvitka ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti, povećanje HDL-K može se smatrati sekundarnim i opcijskim ciljem u bolesnika s dislipidemijom.

TABLICA 18. Preporuke za liječenje sniženog HDL kolesterola

Preporuke	Skupina[a]	Razina[b]
Niacin je trenutačno najučinkovitiji lijek za povišenje HDL-K i treba ga primjenjivati.	IIa	A
Statini i fibrati povisuju HDL-K. U sličnom opsegu i oni se mogu koristiti.	IIb	B
Učinkovitost fibrata da povećaju HDL-K može biti smanjena u osoba sa šećernom bolešću tipa 2.	IIb	B

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
HDL-K = kolesterol visoke gustoće

Mješovita dislipidemija česta je u svakodnevnoj praksi, zato je bitno staviti naglasak na uporabu kombinirane terapije u kontroli mješovite dislipidemije (Tablica 19).

TABLICA 19. Zaključak o učinkovitosti kombinacije lijekova u liječenju mješovitih dislipidemija

• U mješovitim dislipidemijama trebalo bi povećati HDL-K i sniziti TG, osim smanjenja LDL-K koju postižemo statinima. Stoga se može razmotriti kombinacija statina i nikotinske kiseline, no redovitost uzimanja lijeka mogu smanjiti navale crvenila ("flushing").
• Pratiti mogući razvoj miopatije prilikom kombinacije statina s fibratima. Izbjegavati primjenu gemfibrozila.
• Ako TG nije moguće kontrolirati statinima ili fibratima, može se razmotriti primjena n-3 masnih kiselina u snizivanju TG. Ta je kombinacija sigurna i dobro podnošljiva.

HDL-K = lipoproteini visoke gustoće; LDL-K = lipoproteini niske gustoće; TG = trigliceridi

TABLICA 20. Dijagnostički kriteriji u dijagnozi HeFH prema MedPed i WHO

	Kriteriji	Bodovi
Obiteljska anamneza	Srodnik iz prvog koljena s KBS* i/ili s LDL-K >95 centile	1
	Srodnik iz prvog koljena s Tx i/ili djeca <18 s LDL-K >95 centile	2
Anamneza	Bolesnik ima preuranjenu KBS*	2
	Bolesnik ima prijevremenu cerebralnu/perifernu vaskularnu bolest	1
Status	Tx	6
	"Arcus cornealis" u mlađih od 45 godina	4
LDL-K	>8,5 mmol/L (više od ~330 mg/dL)	8
	6,5–8,4 mmol/L (~250–329 mg/dL)	5
	5,0–6,4 mmol/L (~190–249 mg/dL)	3
	4,0–4,9 mmol/L (~155–189 mg/dL)	1
Definitivno FH		Bodova >8
Najvjerojatnije FH		Bodova 6-8
Moguća FH		Bodova 3-5
Nije FH		Bodova <3

* preuranjena KBS ili KVB: muškarci prije 55. godine života; žene prije 60. godine života
MedPed = Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths; Tx=tendon xanthomas

10.1 Obiteljske dislipidemije

Lipidi u plazmi određeni su u velikoj mjeri genetskom podlogom. Najekstremniji oblici su obiteljske hiperlipidemije. Kada se sumnja na nasljednu/genetsku podlogu, potrebno je bolesnika uputiti u specijalizirane centre (u Hrvatskoj Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb). Najteži oblik nasljednih dislipidemija je FH (obiteljska hiperkolesterolemija). Kriteriji za dijagnozu i liječenje prikazani su u tablicama 20. i 21.

TABLICA 21. Preporuke za dijagnosticiranje i liječenje bolesnika s HeFH		
Preporuke	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
Suspektna FH u bolesnika s KVB <50 godina u muškaraca ili <60 godina u žena, u bolesnika s obiteljskom anamnezom rane KVB ili u bolesnika s poznatom FH u obitelji.	I	C
Preporuka je potvrditi dijagnozu s kliničkim kriterijima ili kada sredstva omogućuju s DNA analizom.	I	C
Indiciran je probir u obitelji u bolesnika s dijagnozom HeFH. Ako sredstva omogućuju, potrebno je načiniti probir po obiteljskom stablu.	I	C
U HeFH preporučuju se visoke doze statina i kada je potrebno u kombinaciji statin/inhibitor apsorpcije kolesterola i/ili sekvestranti žučnih kiselina.	I	C
Djeca roditelja s FH: • Postaviti dijagnozu što je moguće prije. • Educirati da usvoje odgovarajuću dijetnu prehranu. • Započeti s odgovarajućom terapijom u kasnom djetinjstvu ili adolescenciji.	I	C
Djeca s HoFH trebaju posebnu pomoć i nadzor već od prve godine života.	I	C
Liječenje usmjeriti na postizanje LDL-K koji vrijede za osobe s visokim KV rizikom (<2,5 mmol/l, < ~100 mg/dl) ili u prisutnosti KVB visokorizičnih bolesnika (<1,8 mmol/l, < ~70 mg/dl). Ako ciljane vrijednosti nisu ostvarive u maksimalnoj redukciji LDL-K, primijeniti odgovarajuće kombinacije lijekova u dozama koje se podnose.	IIa	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
KVB=kardiovaskularne bolesti; FH = obiteljska hiperkolesterolemija;
HeFH = heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija; HoFH=homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija;
LDL-K = kolesterol niske gustoće

Liječenje i pristup HeFH ne uključuju samo savjet o zdravom načinu života ili propisivanje lijekova za snizivanje lipida nego i osigurati bolesnicima brz pristup dijagnostici (otkriti prisutnost uznapredovale aterotrombotske bolesti).

10.2 Žene

Utjecaj antilipemika sličan je u muškaraca i žena.

TABLICA 22. Pristup dislipidemiji u žena
• Preventivna terapija statinima preporučuje se u primarnoj prevenciji KBS u žena s visokim rizikom.
• Statini se preporučuju za sekundarnu prevenciju u žena s istom indikacijom i ciljem kao u muškaraca.
• Lijekovi za smanjenje lipida ne bi se smjeli prepisati u slučaju planiranja tudnoće, tijekom trudnoće ili tijekom dojenja.

KBS = koronarna bolest

10.3 Osobe starije životne dobi

Osobe starije životne dobi skupina su s visokim rizikom koja svakako ima korist od terapije za snizivanje masnoća s ciljem sniženja sveukupnog morbiditeta i smrtnosti od KV bolesti.

TABLICA 23. Preporuke za liječenje dislipidemije u starijih		
Preporuke	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
Liječenje bolesnika starije životne dobi s KBS jednako je kao i u mlađih bolesnika.	I	B
Budući da stariji bolesnici često imaju komorbiditete i izmijenjenu farmakokinetiku, preporučljivo je započeti terapiju s nižim dozama, a zatim dozu polagano titrirati s oprezom kako bi se postigle ciljne vrijednosti (koje su jednake kao i u bolesnika mlađe životne dobi).	I	C
Terapija statinima može se razmotriti i u starijih bolesnika bez KBS ponaosob ako postoji još jedan čimbenik rizika za koronarnu bolest osim dobi.	IIb	B

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
KV = kardiovaskularni; KBS = kardiovakularna bolest

10.4 Metabolički sindrom i dijabetes

Bolesnici s MetS-om, osobito oni s dijabetesom tipa 2, imaju povećani ukupni rizik za KVB nego opća populacija. Poremećaj lipidograma često prethodi dijabetesu tipa 2 (za nekoliko godina), a čest je u osoba sa središnjim tipom pretilosti, MetS i tipom 2 dijabetesa.

TABLICA 24. Sažetak o dislipidemijama u MetS i šećernoj bolesti tipa 2

- Dislipidemija u MetS predstavlja nakupljanje abnormalnosti lipida i lipoproteina uključujući pritom povišenje obiju (natašte i postprandijalno) TG, apo B i LDL niske gustoće te sniženje HDL-K i apo AI.
- Ne-HDL-K ili apo B su dobri surogatni biljezi TRLS i ostataka i sekundarni su terapijski ciljevi. Ne-HDL-K <3,3 mmol/L (manje od ~130 mg/dl) ili apo B<100 mg/dL je poželjan.
- Povećan opseg struka i povišeni TG jednostavan su pokazatelj za otkrivanje visokorizičnih bolesnika s MetS.
- Aterogena dislipidemija najveći je čimbenik rizika za KVB u osoba sa šećernom bolešću tipa 2.

Apo = apolipoprotein; KBS = kardiovaskularna bolest; HDL-K = kolesterol visoke gustoće; LDL-K = kolesterol niske gustoće; MetS = metabolički sindrom; TG = triglicerid; TRLS = lipoproteini bogati triglyceridima

TABLICA 25. Preporuke za liječenje dislipidemije u dijabetičara

Preporuke	Skupina[a]	Razina[b]
U svih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 te u bolesnika s bubrežnim oštećenjem i mikroalbuminurijom prvi korak koji treba poduzeti je sniženje vrijednosti LDL-K za barem 30%. Statini kao prvi izbor neovisno o bazalnoj vrijednosti LDL-K.	I	C
U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 te KVB ili KBB te u onih bez KVB starijih od 40 godina s jednim ili više drugih čimbenika rizika za KVB ili biljega oštećenja ciljanih organa, preporučena ciljna vrijednost za LDL-K je <1,8 mmol/l (~70mg/dl), sekundarni cilj za ne-HDL-K je 2,6 mmol/l (~100mg/dl), a za apo B <80 mg/dL.	I	B
U svih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 primarni je cilj LDL-K <2,5 mmol/l (<~100 mg/dl). Sekundarni ciljevi su vrijednosti Ne-HDL-K <3,3 mmol/L (130 mg/dL) i apo B <100 mg/dL.	I	B

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
KBB = kronična bubrežna bolest; LDL-K = kolesterol niske gustoće; KV = kardiovaskularni; KVB = kardiovaskularna bolest

10.5 Zatajenje srca i bolesti valvula

Iako rezultati nekih istraživanja upućuju na to da snizivanje kolesterola statinima smanjuje incidenciju srčanog popuštanja (HF) u bolesnika s KBS, nije dokazana korist u bolesnika sa zatajenjem srca i/ili bolestima valvula.

TABLICA 26. Preporuke za liječenje dislipidemije u srčanom zatajenju i valvularnim srčanim greškama

Preporuke	Skupina[a]	Razina[b]
n-3 PUFA u dozi od 1 g/dan treba dodati radi optimalnog liječenja u bolesnika s HF (NYHA II-IV).	IIb	B
Terapija statinima nije indicirana u bolesnika s umjerenom do teškom HF (NYHA III-IV).	III	A
Terapija dislipidemija nije indicirana u bolesnika s valvularnom srčanom greškom bez KBS.	III	B

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
KVB = koronarna bolest; HF = srčano popuštanje; NYHA = New York Heart Association;
PUFA=višestruko nezasićene masne kiseline

10.6 Autoimune bolesti

Obilježene su pojačanjem aterosklerotskog procesa, a time i većom stopom KV morbiditeta i smrtnosti u usporedbi s općom populacijom.

TABLICA 27. Preporuke za liječenje dislipidemije u autoimunim bolestima

Preporuke	Skupina[a]	Razina[b]
Nema preporuke za primjenu terapije za snizivanje lipida samo na osnovi postojanja autoimune bolesti.	III	C

a=a skupina preporuka; b = b razina dokaza

10.7. Bubrežne bolesti

Smanjenje GF povezano je s povećanim rizikom KVB neovisno o drugim čimbenicima rizika. U kroničnom bubrežnom zatajenju tipične su povišene vrijednosti TG i smanjenje HDL-K, a promjene UK i LDL-K manje su naznačene.

TABLICA 28. Preporuke za liječenje dislipidemije u bolesnika s umjerenom do teškom KBB (stadiji 2-4; GF 15 - 89 mL/min/1,73m^2)

Preporuke	Skupina[a]	Razina[b]
KBB je kao čimbenik rizika jednak KVB te je u tih bolesnika kao primarni cilj preporučena redukcija LDL-K.	I	A
Snizivanje LDL-K smanjuje KVB rizik u bolesnika s KBB i takav se pristup mora uzeti u obzir.	IIa	B
Razmotriti primjenu statina u usporavanju deterioracije bubrežne funkcije time sprečavajući razvoj ESRD i potrebu za dijalizom.	IIa	C
Budući da statini imaju blagotvoran učinak na patološku proteinuriju (>300 mg/dan), razmotriti njihovu uporabu u bolesnika sa stadijem 2-4 KBB.	IIa	B
Terapijski cilj u umjerenoj do teškoj KBB statinima u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji s drugim lijekovima je LDL-K <1,8 mmol/L (~70 mg/dl).	IIa	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
KBS = koronarna bolest; KBB = kronična bubrežna bolest; ESRD = terminalno zatajenje bubrega; GF=glomerularna filtracija; LDL-K = LDL kolesterol

10.9 Transplantirani bolesnici

Promjene lipida uobičajene su u bolesnika kojima je transplantiran neki organ. Oni su podložni razvoju i aterosklerotske bolesti arterija i različitim vaskulopatijama vezanim uz transplantaciju, što sve zajedno dovodi do neželjenih velikih vaskularnih događaja.

TABLICA 29. Preporuke za liječenje dislipidemije u transplantiranih bolesnika		
Preporuke	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
Praćenje KV rizika prioritet je u transplantiranih bolesnika.	I	C
Statine uzeti u obzir kao lijekove prve linije u transplantiranih bolesnika. Započeti s niskim dozama uz postupnu titraciju doze na više. Paziti na interakcije između lijekova na ciklosporin.	IIa	B
U bolesnika koji ne reagiraju na statinsku terapiju ili u onih sa značajnom dislipidemijom i visokim ostatnim rizikom unatoč maksimalno tolerirajućoj dozi razmotriti alternativnu terapiju: ezetimib u onih u kojih je LDL-K glavna abnormalnost; fibrati i niacin u onih u kojih je hipertrigliceridemija i/ili niski HDL-K primarna abnormalnost.	IIb	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
KV = kardiovaskularni; HDL-K = lipoprotein visoke gustoće; LDL-K = lipoprotein niske gustoće

10.9 Periferna arterijska bolest

Bolesnici s PAB imaju povećani rizik neželjenih koronarnih događaja Postojanje periferne vaskularne ateroskleroze neovisni je čimbenik rizika od IM i KV smrti. PAB je "ekvivalent rizika" koronarne bolesti i u njih je potrebno provesti sve mjere sekundarne prevencije kao i za koronarnu arterijsku bolest.

TABLICA 30. Preporuke za liječenje dislipidemije u bolesnika s PAB		
Preporuke	**Skupina[a]**	**Razina[b]**
PAB je stanje visokog rizika i terapija snizivanja lipida (većinom statinima) preporučljiva je u tih bolesnika.	I	A
Terapija statinima preporučljiva je u redukciji karotidnog plaka.	I	A
Terapija statinima preporučljiva je u prevenciji progresije aneurizme aorte.	I	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
PAB = periferna arterijska bolest

10.10 Moždani udar

Odnos između dislipidemije i aterotrombotskih događaja, uključujući ishemijski moždani udar i prolazni ishemijski napad (TIA) dobro je poznat. Sniženje lipida dokazano koristi u smanjenju incidencije nehemoragijskog moždanog udara, ali i njihova recidiva.

TABLICA 31. Preporuke za liječenje dislipidemije u primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara

Preporuke	Skupina[a]	Razina[b]
U bolesnika s visokim ukupnim rizikom preporučljivo je primijeniti statinsku terapiju s ciljem postizanja dogovorenih vrijednosti.	I	A
Terapija statinima preporučljiva je u bolesnika s ostalim manifestacijama KVB.	I	A
Terapija statinima preporučljiva je u bolesnika s anamnezom ishemijskog udara (ne embolijskog) ili tranzitornih ishemijskih ataka.	I	A

a=a skupina preporuka; b = b razina dokaza
KVB=kardiovaskularna bolest

10.11 Bolesnici s HIV-om

„HAART" je kratica od „Highly Active AntiRetroviral Treatment". Takva terapija uzrokuje povećanje LDL-K i TG te udvostručava rizik od KBS u bolesnika zaraženih HIV-om u odnosu na HIV-negativne bolesnike.
Nema podataka o učincima statina, ezetimiba, niacina ili fibrata na KV događaje u bolesnika koji boluju od HIV-a, a imaju i dislipidemiju.

TABLICA 32. Preporuke za liječenje dislipidemije u bolesnika s HIV-om

Preporuke	Skupina[a]	Razina[b]
Uporaba lijekova za snizivanje lipida u bolesnika s HIV-om treba biti usmjerena prema snizivanju LDL-K, kao što je određeno u visokorizičnih bolesnika.	IIa	C

a = a skupina preporuka; b = b razina dokaza
HIV = humani imunodeficijentni virus; LDL-K = LDL kolesterol (lipoprotein niske gustoće)

11. Praćenje lipida i enzima u bolesnika na terapiji antilipemicima

TABLICA 33. Sažetak preporuka za praćenje lipida i enzima u bolesnika na terapiji snizivanja lipida

Kontrola lipidograma

Koliko često treba kontrolirati lipide?
- Prije započinjanja liječenja treba učiniti barem dva mjerenja u razmaku od 1 do 12 tjedana osim u slučajevima kada je potrebno odmah započeti s liječenjem kao što je to npr. u AKS.

Koliko često bolesniku kontrolirati lipidogam nakon započetog liječenja?
- 8 (±4) tjedana nakon početka terapije
- 8 (±4) tjedana nakon prilagođavanja liječenju do postizanja ciljanih vrijednosti.

Koliko često kolesterol i lipide treba kontrolirati nakon što se postignu ciljane vrijednosti?
- Godišnje (osim ako postoji sumnja u daljnju suradljivost prema uzimanju lijeka ili neki drugi specifičan razlog za češće kontrole).

Kontrola mišićnih i jetrenih enzima

Koliko često kontrolirati jetrene probe (AST) prilikom uzimanja lijekova za snizivanje lipida?
- prije početka liječenja
- 8 tjedana nakon početka liječenja ili nakon svakog povišenja doze lijeka
- godišnje ako su jetreni enzimi <3x gornje granice normale

Što ako dođe do povišenja jetrenih enzima u osoba koje uzimaju lijekove za snizivanje lipida?

Ako je vrijednost <3x gornje granice normale:
- nastaviti s liječenjem
- kontrola enzima za 4-6 tjedana.

Ako je vrijednost ≥3x gornje granice normale
- Stop statinima ili smanjenje doze - kontrola jetrenih enzima za 4-6 tjedana.
- Potreban je oprez s vraćanjem terapije nakon normalizacije ALT.

TABLICA 33. Sažetak preporuka za praćenje lipida i enzima u bolesnika na terapiji snizivanja lipida (nastavak)

Kontrola mišićnih i jetrenih enzima

Koliko često kontrolirati CK u bolesnika koji uzimaju lijekove za sniženje lipida?
- prije početka liječenja
- ako su bazalne vrijednosti CK > 5x gornje granice normale, ne započinjati s terapijom, ponoviti nalaz.

Praćenje
- rutinsko praćenje CK nije potrebno
- provjeriti CK ako bolesnik javi bolove u mišićima.

Posebno povećati pozornost za razvitak miopatije i povišenja CK u sljedećih bolesnika: starije životne dobi, stalne terapije koja interferira; u osoba koje uzimaju puno lijekova; kod jetrene i bubrežne bolesti.

Što ako dođe do povišenja CK u bolesnika koji uzimaju lijekove za snizivanje lipida?

Ako >5x gornje granice normale:
- obustaviti liječenje, provjera bubrežne funkcije, pratiti CK svaka 2 tjedna,
- razmotriti mogućnost prolaznog povišenja CK zbog npr. pojačanog mišićnog rada,
- razmotriti je li riječ o sekundarnoj miopatiji ako CK ostane povišen.

Ako <5x gornje granice normale:
- Ako nema mišićnih simptoma, nastaviti s terapijom statinima (savjetovati bolesnike da odmah jave simptome, provjera CK).
- Ako postoje mišićni simptomi, pratiti simptome i vrijednosti CK.

AKS = akutni koronarni incident; ALT = alaninaminotransferaza; CK = kreatin fosfokinaza;

12. Kako unaprijediti suradnju u svezi s preporukama o promjenama životnih navika i uzimanjem terapije

TABLICA 34. Trikovi kako pomoći u pridržavanju promjena životnih navika
• Razviti dobar odnos s bolesnikom.
• Osigurati da bolesnik jasno razumije kako promjena životnih navika utječe na njegovu kardiovaskularnu bolest.
• Istražiti potencijalne smetnje koje interferiraju s promjenama.
• Skrojiti plan promjena životnih navika koji je realan i primjenjiv te ohrabrujući za bolesnika.
• Potičite bolesnikov trud da se promijeni.
• Uključite stručnjake iz drugih područja svaki put kada je to potrebno.
• Dogovorite točan raspored daljnjih kontrolnih pregleda, praćenja.

TABLICA 34. Trikovi kako pomoći u suradljivosti kod uzimanja više lijekova odjednom
• Pojednostaviti način i vrijeme uporabe, a ako je moguće smanjiti doze.
• Koristiti jeftinije alternativne pripravke.
• Omogućiti jasne usmene i pismene upute o lijeku i načinu uzimanja.
• Razgovarati s bolesnikom o lijeku i načinu uzimanja lijeka.
• Prilagoditi uzimanje lijeka bolesnikovu životom stilu i navikama.
• Uključiti bolesnika kao suradnika -partnera u proces liječenja.
• Koristiti bihevioralne metode (sustave podsjetnika, samokontrolu).

© 2011 The European Society of Cardiology

Niti jedan dio ovih smjernica ne smije se neovlašteno koristiti ili prevoditi bez prethodnog pismenog dopuštenja ESC

Ove sažete smjernice pripremljene su prema izvornim smjernicama ESC/EAS - „Smjernice za liječenje dislipidemija" (European Heart Journal 2011: 1769-1818-doi:10.1093/eurheartj/ehr158 i Atherosclerosis 217S(2011) S1-S44 - doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012).

Za pristup cjelovitoj verziji smjernica posjetite web stranicu Europskog kardiološkog društva na

www.escardio.org/guidelines

Copyright © European Society of Cardiology 2011 - All Rights Reserved.
Sadržaj ovih Smjernica Europskog kardiološkog društva (ESC) objavljen je samo za osobnu i edukacijsku upotrebu. Upotreba u komercijalne svrhe nije dopuštena. Niti jedan dio ESC smjernica ne može biti preveden ili reproduciran u bilo kojem obliku bez pismenog odobrenja ESC. Dopuštenje može biti zatraženo pismenim zahtjevom ESC (Practice Guidelines Department 2035, Route des Colles - Les Templiers - BP179 - 06903 Sophia Antipolis Cedex - Francuska).

Uvjeti korištenja:
ESC smjernice predstavljaju stajališta ESC i donesene su nakon detaljnog izučavanja dokaza dostupnih u vrijeme kada su pisane. Zdravstveni se djelatnici potiču da ih u potpunosti uzimaju u obzir pri donošenju svojih kliničkih prosudbi. Smjernice, međutim, ne oslobađaju zdravstvene djelatnike od osobne odgovornosti pri donošenju primjerene odluke prilagođene okolnostima kod pojedinog bolesnika, u dogovoru s bolesnikom, te gdje postoji potreba, u dogovoru s zdravstvenim skrbnikom bolesnika. Također, odgovornost je zdravstvenog djelatnika da potvrdi pravila i odredbe koje vrijede za lijekove i medicinske proizvode kada se oni propisuju.

For more information
www.escardio.org/guidelines

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
2035, ROUTE DES COLLES
LES TEMPLIERS - BP 179
06903 SOPHIA ANTIPOLIS CEDEX - FRANCE
PHONE: +33 (0)4 92 94 76 00
FAX: +33 (0)4 92 94 76 01
guidelines@escardio.org

For more information

www.escardio.org/guidelines