

VODIČ ZA  
PORODIČNU  
MEDICINU

# HIPERLIPOPROTEINEMIJE

- nacrt -

Mišljenja i interesi organizacija koje su podržale u finansijskom smislu reviziju vodiča za porodičnu medicinu nisu imali uticaj na konačne preporuke.

Članovi radne grupe su predstavnici Udruženja Kardiologa Republike Srpske i Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske u skladu sa odgovarajućim kriterijumima i nisu u sukobu interesa.



Udruženje  
kardiologa  
Republike Srpske

# | HIPERLIPOPROTEINEMIJE

## Vodič za porodičnu medicinu

### **Prof. dr Tamara Kovačević Preradović**

FESC, FACC, predsjednik Udruženja kardiologa Republike Srpske, načelnik klinike za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

### **Dr Željko Živanović**

Udruženje Kardiologa RS, Klinika za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

### **Dr Bojan Stanetić**

Udruženje Kardiologa RS, Klinika za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

### **Prim. dr sc. med. Draško Kuprešak**

predsjednik Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske

### **Prof. dr Suzana Savić**

sekretar Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske

### **Prim. dr Atijas Danijel**

predsednik podružnice Doboj Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske

U izradi vodiča konsultovani:

### **Mr sc. dr Stanivuković Ljiljana**

specijalista higijene zdravstvene ekologije, subspecijalista za ishranu zdravih i bolesnih ljudi, Institut za Javno zdravstvo Republika Srpska

### **Prof dr.Nathan D. Wong**

PhD, Inostrani član ANU Republike Srpske, autor Upitnik za identifikaciju prepreka za primjenu optimalne terapije dislipidemija kod ASKVB

### **Izdavač:**

Udruženje doktora porodične medicine Republike Srpske

### **Za izdavača:**

Draško Kuprešak

### **Štampa:**

Markos design&print studio

### **Tiraž:**

300 kom

# | SADRŽAJ

PREDGOVOR	5
1. DEFINICIJA	7
2. EPIDEMIOLOGIJA	7
3. METBOLIČKI ASPEKTI LIPIDA I LIPOPOTEINA	7
4. KLASIFIKACIJA HIPERLIPOPOTEINEMIJA	9
5. PROCJENA UKUPNOG KARDIOVASKULARNOG RIZIKA	12
6. DIJAGNOZA HIPERLIPOPOTEINEMIJA	15
7. TRETMAN DISLIPOPOTEINEMIJA	19
7.1. PROMJENA ŽIVOTNIH NAVIKA ZA POBOLJŠANJE LIPIDNOG PROFILA	22
7.2. LIJEKOVI ZA TRETMAN DISLIPOPOTEINEMIJA	23
8. TRETMAN DISLIPIDEMIJA KOD RAZLIČITIH GRUPA PACIJENATA I KLINIČKIH STANJA	29
9. SKRINING DISLIPOPOTEINEMIJA	30
10. MONITORING PACIJENATA SA HIPERLIPOPOTEINEMIJAMA	31
11. NOVE PREPORUKE ZA MENADŽMENT DISLIPOPOTEINEMIJA 2019.	33
11. 1. NOVI KONCEPTI U PREPORUKA ZA MENADŽMENT DISLIPOPOTEINEMIJA 2019.	34
12. PREPORUČENE DIJETE KOD PACIJENATA SA LIPIDNIM POREMEĆAJIMA	35
13. DOBRO JE ZNATI	45
14. SAVJETI ZA PACIJNETE	45
15. PROJEKAT SMANJENJA LDL HOLESTEROLA SA NAJSAVREMENIJOM TERAPIJOM U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI I VELIKI KARDIOVASKULARNI DOGAĐAJI: REGISTAR REPUBLIKE SRPSKE (RS-ACS)	46
16. UPITNIK ZA IDENTIFIKACIJU PREPREKA ZA PRIMJENU OPTIMALE TERAPIJE DISLIPIDEMIJA KOD ASKVB (prevedeno od autora Nathan D. Wong, PhD)	48
17. KLASIFIKACIJA PREPORUKA	52
18. ALGORITAM ZA MENADŽMENT HIPERHOLESTEROLEMIJE ZA DOKTORE PORODIČNE MEDICINE	54
19. LITERATURA	55



## | PREDGOVOR

Dijagnostičko terapijski vodič za hiperholesterolemiju je rezultat potrebe da se izvrši revizija postojećeg vodiča iz 2015 godine sa novim naučnim stavovima i preporukama evropskog udruženja kardiologa iz 2020 i 2021. godine.

Cilj vodiča je da na sveobuhvatan i pragmatičan način omogući efikasno upravljanje i menadžment doktorima porodične medicine u rješavanju ove zdravstvene problematike koja ima za cilj primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih oboljenja sa fokusom na poboljšanje zdravstvenih ishoda i kvaliteta života.

Vodič nastao saradnjom Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske i Udruženja Kardiologa Republike Srpske.

Posebnu zahvalnost dugujemo akademiku prof dr Dušku Vuliću, nacionalnom koordinatoru za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u Republici Srpskoj, kao i akademiku prof dr Miodragu Ostojiću za kontinuiranu podršku razvoju i radu naša dva udruženja.

Prim dr sc. med. Draško Kuprešak,  
Prof. dr Tamara Kovačević Preradović

U Banjoj Luci 21.02.2022.



# HIPERLIPOPROTEINEMIJE

## I E78 Disordines metabolismi lipoproteini et lipidaemia ali Poremećaji metabolizma masti i drugi poremećaji masti u krvi

Cilj ovog vodiča je jedinstven pristup tretmanu pacijenta sa hiperlipoproteinemijom. Namijenjen je doktorima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

### | 1. DEFINICIJA

Hiperlipoproteinemije (HLP) predstavljaju poremećaj metabolizma koji dovodi do porasta jedne ili više frakcija lipida i lipoproteina u krvi.

Dislipoproteinemije predstavljaju poremećaj u lipidnom profilu, iako ukupan sadržaj lipida može biti povećan, normalan ili smanjen. Dislipoproteinemije mogu imati različite loše uticaje na zdravlje pojedinca. Glavna posljedica je rana ateroskleroza. Povećane vrijednosti ukupnog holesterola i LDL (lipoprotein male gustine) holesterola u krvi su vodeći faktor rizika za razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti srca.

### | 2. EPIDEMIOLOGIJA

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) od kardiovaskularnih bolesti (KVB) godišnje umire u svijetu više od 17,9 milijuna ljudi, a procjenjuje se da će 2030. godine ove bolesti biti uzrok 23 miliona smrti. Ishemijske bolesti srca prouzrokuju više od 4 miliona smrti godišnje u Evropi. Smrtnost žena je veća (2,2 miliona), u odnosu na muškarce (1,8 miliona), iako je smrtnost od KVB prije 65. godine života učestalija kod muškaraca. Podaci iz dostupne literature pokazuju da je trećina ishemijskih bolesti u svijetu prouzrokovana visokim vrijednostima holesterola (oko 4,5% od ukupne smrtnosti).

### | 3. METABOLIČKI ASPEKTI LIPIDA I LIPOPROTEINA

#### **Biološka uloga lipida i lipoproteina**

Glavne frakcije lipida u krvi su holesterol, trigliceridi, fosfolipidi i masne kiseline. Masne

kiseline su najvećim dijelom vezane i u sastavu složenih lipida (estara holesterola, triglicerida i fosfolipida), a samo 5% je prisutno u nevezanom obliku u krvi, kao slobodne masne kiseline. Prema prisutstvu dvostrukih veza dijele se na nezasićene i zasićene, a prema dužini lanca na kratke, srednje i dugačke masne kiseline.

Lipoproteini se sastoje od esterifikovanog i netesterifikovanog holesterola, triglicerida, fosfolipida i proteinskih komponenti nazvanih apolipoproteini koji djeluju kao strukturne komponente, ligandi za vezivanje ćelijskih receptora i enzimski aktivatori ili inhibitori. U krvi postoji šest glavnih lipoproteina: hilomikroni, lipoproteini vrlo niske gustine (VLDL), lipoproteini srednje/intermedijarne gustine (IDL), lipoproteini niske gustine (LDL); lipoprotein (a) (Lp (a)) i lipoproteini visoke gustine (HDL). Lipoproteini u plazmi transportuju lipide u tkiva za iskorištavanje energije, taloženje lipida, proizvodnju steroidnih hormona i stvaranje žučnih kiselina

## Transport i metabolizam lipoproteina

Transport lipoproteina može biti egzogeni i endogeni. Masne kiseline i holesterol koji nastaju razlaganjem masti unijetih hranom, uz holesterol iz žuči, apsorbuju se u intestinalnim ćelijama mukoze, u kojima se reesterifikuju do triglicerida i holesterol estara. Oni se zajedno sa fosfolipidima, apolipoproteinima (apo A i apo B) izlučuju iz ćelija u limfni sistem kao hilomikroni koji ulaze u sistemsku cirkulaciju. Ovaj metabolički put označen je kao egzogeni lipidni put. Hilomikroni se uglavnom metabolišu u adipoznom mišićnom tkivu do glicerola i masnih kiselina. Na kraju ovog puta trigliceridi iz hrane se raspoređuju na adipozno tkivo i mišiće, a holesterol u jetru. Endogeni lipidni put počinje u jetri koja je glavni izvor endogenih lipida. Trigliceridi u jetru dopijevaju iz depoa masti ili se sintetizuju iz glukoze. U jetri se holesterol sintetizuje lokalno ili nastaje iz lipoproteina, a transportuje

se iz jetre u obliku VLDL. Kada se VLDL čestice izluče u cirkulaciju, podliježu procesu razlaganja u lipoproteine intermedijarne gustine (IDL) i daljim procesom u lipoproteine malegustine (LDL). Najveću klasu lipoproteina predstavlja LDL koji nosi holesterol i primarno ima funkciju da transportuje holesterol do perifernih ćelija. Lipoprotein male gustine se vezuje za visokoafinitetne receptore u ćelijskim plazmatskim membranama i procesom internalizacije isporučuje holesterol perifernim tkivima. Poremećaji u mehanizmu LDL receptora dovode do povećanja nivoa LDL-a u cirkulaciji, tj. hiperholesterolemije, odnosno prijevremene ateroskleroze. U procesu uklanjanja holesterola iz perifernih tkiva HDL ima glavnu ulogu. Važan enzim za sintezu endogenog holesterola je HMG CoA reduktaza (3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA reduktaza). Kada se inhibira aktivnost ovog enzima, smanjuju se endogena sinteza i nivo holesterola u ćelijama jetre, a povećava se broj LDL receptora, što dovodi do povećanog uklanjanja LDL holesterola i njegovih prekursora iz krvi, kao i smanjenja ukupnog i LDL holesterola.



## | 4. KLASIFIKACIJA HIPERLIPOPROTEINEMIJA

**Hiperlipoproteinemije** su tradicionalne klasifikovane u šest tipova (po Frederickson–Levy) na osnovu povišenih vrijednosti lipida i lipoproteina:

### **Tip I Familijarna hiperhilomikronemija**

- Visoki trigliceridi,
- Hipolipemici su neefikasni,
- Potrebna je striktna dijeta siromašna mastima (< 10% masti),
- Opasnost od pankreatitisa.

### **Tip IIa Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija**

- Nasljeđuje se autozomno dominantno, prevalenca kod heterozigota 1:500, kod homozigota 1:1 000 000,
- Povećani LDL sa visokim holesterol estrima,
- Rana pojava ateroskleroze,
- Karakteristični ksantomi (ahilova tetiva, koljeno; tetive ekstenzora prstiju).

### **Tip IIb Familijarna kombinovana hiperlipidemija**

- Pojavljuje se u starijim godinama,
- Pretjerana proizvodnja apoproteina B (glavni vezujući protein za holesterol i trigliceride) - povećan LDL, VLDL sa visokim estrima holesterola i trigliceridima,
- Udružena sa ranim koronarnim i perifernim vaskularnim oboljenjima.

### **Tip III Disbetalipoproteinemija**

- Rijetka
- Povećan LDL sa visokim estrima holesterola i triglicerida

### **Tip IV Familijarna hipertrigliceridemija**

- Nasljeđuje se autozomno dominantno,
- Sreće se kod oko 1% populacije,
- Povećan VLDL sa visokim trigliceridima.

### **Tip V Familijarna hiperhilomikronemija**

- Povećani hilomikroni i VLDL sa visokim trigliceridima i estrima holesterola,
- Opasnost od pankreatitisa

U svakodnevnom radu praktičnija je podjela na primarne (genetske) i sekundarne, a karakterišu ih:

- Povećane vrijednosti holesterola
- Povećane vrijednosti triglicerida
- Povećane vrijednosti holesterola i triglicerida (miješana ili kombinovana hiperlipidemija)

**Sekundarne hiperlipoproteinemije** javljaju se češće u odnosu na primarne, najčešći uzroci su sedentarni stil života sa velikom konzumacijom kalorične hrane, zasićenih masnih kiselina, holesterola i trans masti.

Drugi uzroci obuhvataju neka obolenja, metaboličke poremećaje i druga stanja kao što su:

- Bolesti bubrega: nefrotski sindrom, hronična bubrežna insuficijencija, stanja posle transplantacije bubrega,
- Bolesti jetre: opstruktivne bolesti jetre, hepatitis.
- Endokrine bolesti: hipopituitarizam, akromegalija, hipotireoidizam, Cushingov sindrom.
- Poremećaji metabolizma: dijabetes, gojaznost, glikogenoze, giht, akutna intermitentna porfirija, anoreksija nervoza.
- Imunološke bolesti: sistemski eritemski lupus, monoklonske gamapatije.
- Lijekovi: kortikosteroidi, imunosupresivni lijekovi (ciklofosamid), oralna kontraceptivna sredstva, anabolici, blokatori beta adrenergičkih receptora, tijazidni diuretici, retinoidi (u farmakopeji), difenilhidantoin, barbiturati, cimetidine, neki virostatiki.
- Toksini (dioksin, hidrokarbonati (insekticid DDT).
- Ostali uzroci: graviditet, menopauza, anoreksija nervoza, bulimija, navike (alkohol, pušenje, kafa), prolazne (indikovane stresom).

## **Familijarna hiperholesterolemija: DUCH LIPID CLINIC NETWORK SCORE (DLCNS)**

Zbog ranog obolijevanja i umiranja od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata koristimo se skorovima kako bi rano i tačno dijagnostikovali familijarnu hiperholesterolemiju. DLCNS je validirani skup kriterijuma zasnovan na porodičnoj anamnezi pacijenata sa preranim kardiovaskularnim oboljenjima (KVB) kod njihovih srodnika u prvom stepenu, njihovoj sopstvenoj istoriji bolesti za KVB, njihovim neliječenim nivoima lipida i fizičkim znacima kao što su prisustvo ksantoma na tetivama ili arcus cornealis prije 45. godine života. Skor kategorise pacijente prema vjerovatnoći dijagnoze familijarne hiperholesterolemije (FH) (Tabela 1).

**Tabela 1. DLCNS za familijarnu hiperholesterolemiju**

<b>Kriterijum</b>	<b>Broj bodova</b>
<b>Porodična anamneza</b>	
Srodnici prvog stepena sa poznatom prijevremenom koronarnom ili vaskularnom bolesti (muškarci: <55 godina; žene:<60 godina) ili	1
srodnici prvog stepena sa poznatim LDL-H holesterolom preko 95-og percentila za dob i pol	
Srodnici prvog stepena sa ksantomom tetive i/ili arcus cornealis, ili djeca <18 godina starosti sa LDL-H holesterolom preko preko 95-og percentila za dob i pol	2
<b>Klinička historija bolesti</b>	
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
<b>Fizikalni pregled</b>	
Tendinozni ksantomi	6
Arcus cornealis prije 45 godine života	4
<b>Nivo LDL-H holesterola (bez tretmana)</b>	
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
<b>DNK analiza</b>	
Funkcionalna mutacija na LDLR, apoB ili PCSK9 genu	8

Dijagnoza familijarne hiperholesterolemije se zasniva na ukupnom broju postignutih bodova:

- „Definitivna“ familijarne hiperholesterolemije dijagnoza zahtijeva >8 bodova;
- „Vjerovatna“ familijarne hiperholesterolemije dijagnoza zahtijeva 6–8 bodova;
- „Moguća“ familijarne hiperholesterolemije FH dijagnoza zahtijeva 3–5 bodova.

## | 5. PROCJENA UKUPNOG KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

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

U novima Evropskih smjernicama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti upotrebljava se SCORE2 za osobe mlađe od 70 godina i SCORE2-OP za osobe starije od 70 godina (slika 1). Novina je da se u novim smjernicama koristi non-HDL holesterol.

### Relativni kardiovaskularni rizik

Generalno, preporuke za tretman faktora rizika su zasnovane na kategorijama rizika od KVB („nizak do umjeren“, „visok“ i „veoma visok“). Granični nivoi rizika za ove kategorije su brojčano drugačiji za različite starosne grupe, a kako bi se izbegao netretman kod mlađih osoba, odnosno pretjeran tretman kod starijih osoba (slika 2). Obzirom da su godine jedan od najvažnijih faktora rizika od KVB, time je doživotna korist od liječenja veća kod mlađih osoba, te su pragovi rizika za razmatranje liječenja niži za mlađe osobe.

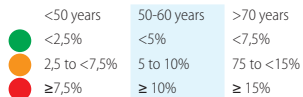
Važno je napomenuti da se kategorije rizika ne pretvaraju „automatski“ u odluku za početak liječenja.

U svim starosnim grupama prilikom donošenja odluke treba uzeti u obzir: **razmatranje modifikatora rizika, doživotnog rizika od KVB, koristi od liječenja, komorbiditeta i opredjeljenje pacijenata.**

	<50 years	50-69 years	≥70 years
Low to moderate CVD risk: risk factor treatment generally not recommended	<2,5%	<5%	<7,5%
High CVD risk: risk factor treatment should be considered	2,5 to <7,5%	5 to <10%	7,5 to <15%
Very high CVD risk: risk factor treatment generally recommended	≥7,5%	≥10%	≥15%

**Slika 2. Tablice za procjenu kardiovaskularnog rizika u odnosu na godine**

**SCORE2 & SCORE2-OP**  
**10-years risk of (fatal and non-fatal) CV events at**  
**populations at high CVD risk**



Sistolic blood pressure mmHg	Women								Men															
	Non-Smoking				Smoking				Non-Smoking				Smoking											
	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9								
SCORE 2-OP	Non-HDL Cholesterol								Non-HDL Cholesterol															
	mg/dL								mg/dL															
	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250						
160-179	53	55	57	58	58	59	61	63	42	49	57	65	41	49	56	65	42	49	57	65	41	49	56	65
140-159	50	52	54	55	55	56	58	60	40	47	55	63	40	47	54	62	40	47	55	63	40	47	54	62
120-139	47	49	51	52	52	53	55	57	38	45	53	61	38	45	52	60	38	45	53	61	38	45	52	60
100-119	44	46	48	50	49	51	52	54	36	43	51	58	36	43	50	58	36	43	51	58	36	43	50	58
160-179	40	42	44	45	49	51	53	55	34	40	45	51	38	44	50	56	34	40	45	51	38	44	50	56
140-159	36	38	39	41	44	46	48	50	31	36	42	47	35	40	46	52	31	36	42	47	35	40	46	52
120-139	32	34	36	37	40	42	44	46	29	33	38	44	32	37	42	48	29	33	38	44	32	37	42	48
100-119	29	31	32	34	36	38	40	41	26	30	35	40	29	34	39	44	26	30	35	40	29	34	39	44
160-179	29	31	32	34	41	43	45	47	28	32	35	39	35	39	44	48	28	32	35	39	35	39	44	48
140-159	25	27	28	29	35	37	39	41	24	27	31	34	31	34	38	43	24	27	31	34	31	34	38	43
120-139	22	23	24	25	31	32	34	36	21	24	27	30	27	30	34	37	21	24	27	30	27	30	34	37
100-119	18	19	20	22	26	28	29	31	18	20	23	26	23	26	29	33	18	20	23	26	23	26	29	33
160-179	21	22	24	25	33	35	37	39	23	25	27	29	33	35	38	41	23	25	27	29	33	35	38	41
140-159	17	18	19	20	28	29	31	33	19	20	22	24	27	29	32	34	19	20	22	24	27	29	32	34
120-139	14	15	16	17	23	24	26	27	15	17	18	20	22	24	26	28	15	17	18	20	22	24	26	28
100-119	11	12	13	14	19	20	21	22	12	14	15	16	18	20	22	23	12	14	15	16	18	20	22	23
SCORE 2																								
160-179	15	16	17	18	26	27	29	30	17	18	20	22	25	28	30	32	17	18	20	22	25	28	30	32
140-159	12	13	14	14	21	22	23	24	14	15	16	18	21	23	25	27	14	15	16	18	21	23	25	27
120-139	10	10	11	11	16	17	18	19	11	12	13	15	17	19	20	22	11	12	13	15	17	19	20	22
100-119	8	8	8	9	13	14	14	15	9	10	11	12	14	15	17	18	9	10	11	12	14	15	17	18
160-179	11	11	12	13	20	21	23	25	13	13	16	18	20	23	25	28	13	13	16	18	20	23	25	28
140-159	8	9	9	10	15	16	18	19	10	11	13	14	16	18	20	23	10	11	13	14	16	18	20	23
120-139	6	7	7	8	12	13	14	15	8	9	10	11	13	15	16	18	8	9	10	11	13	15	16	18
100-119	5	5	6	6	9	10	11	11	6	7	8	9	10	12	13	15	6	7	8	9	10	12	13	15
160-179	7	8	9	10	15	16	18	20	9	11	12	14	16	19	21	24	9	11	12	14	16	19	21	24
140-159	5	6	7	7	11	12	14	15	7	8	10	11	13	15	17	19	7	8	10	11	13	15	17	19
120-139	4	4	5	5	8	9	10	11	6	6	7	9	10	11	13	15	6	6	7	9	10	11	13	15
100-119	3	3	4	4	6	7	8	8	4	5	6	7	8	9	10	12	4	5	6	7	8	9	10	12
160-179	5	5	6	7	11	13	14	16	7	8	10	11	13	15	18	21	7	8	10	11	13	15	18	21
140-159	3	4	4	5	8	9	10	12	5	6	7	9	10	12	14	16	5	6	7	9	10	12	14	16
120-139	3	3	3	4	6	7	8	9	4	5	6	7	9	10	12	4	5	6	7	9	10	12		
100-119	2	2	2	3	4	5	6	6	3	3	4	5	6	7	8	9	3	3	4	5	6	7	8	9
160-179	3	4	4	5	8	10	11	13	5	6	8	9	10	13	15	18	5	6	8	9	10	13	15	18
140-159	2	3	3	4	6	7	8	9	4	5	6	7	8	9	11	14	4	5	6	7	8	9	11	14
120-139	2	2	2	2	4	5	6	6	3	3	4	5	6	7	8	10	3	3	4	5	6	7	8	10
100-119	1	1	2	2	3	3	4	5	2	2	3	4	4	5	6	7	2	2	3	4	4	5	6	7
160-179	2	2	3	4	6	7	9	10	4	5	6	7	8	10	13	16	4	5	6	7	8	10	13	16
140-159	1	2	2	2	4	5	6	7	3	3	4	5	6	7	9	11	3	3	4	5	6	7	9	11
120-139	1	1	1	2	3	4	4	5	2	2	3	4	4	5	6	8	2	2	3	4	4	5	6	8
100-119	1	1	1	1	2	2	3	3	1	2	2	3	3	4	5	6	1	2	2	3	3	4	5	6

**Slika 1. Grafikon za visokorizične regione u Evropi u koje spada Republika Srpska, Bosna i Hercegovina**

## Nivoi kardiovaskularnog rizika

Prema preporukama za procjenu kardiovaskularnog rizika, rizik može biti nizak, umjeren, visok i veoma visok (Tabela 2). SCORE2 i SCORE2-OP tablice se koriste kod osoba koje nemaju dokazanu kardiovaskularnu bolest, dijabetes, hroničnu bubrežnu bolest ili vrlo visok nivo pojedinačnih faktora rizika. Osobe koje imaju dijagnozu navedenih bolesti ionako imaju visok rizik i za njih je potrebno intenzivno savjetovanje za provođenje higijensko-dijetetskih mjera i medikamentno liječenje.

## Faktori koji modifikuju SCORE2/-OP rizike

Osim KV faktora rizika uključenih u SCORE2/-OP tablice, postoje i drugi faktori rizika koji utiču na ukupni rizik od KVB. Rizik će biti viši od prikazanog u tablicama ako je prisutan neki od navedenih faktora rizika:

- nizak socioekonomski status,
- gojaznost i centralna gojaznost (indeks tjelesne mase i obim struka),
- fizička neaktivnost,
- psihosocijalni stres uključujući i vitalnu iscrpljenost,
- porodična istorija preuranjene KVB (muškarci <55 godina; žene <60 godina),
- hronični, imunoposredovani inflamatorni poremećaji,
- hipertrofija lijeve komore,
- hronična bubrežna bolest,
- psihijatrijski poremećaji,
- tretman za HIV infekciju.

Rizik će biti niži od prikazanog u tablicama ako osoba ima

- visoke vrijednosti HDL-holesterola i
- dokazanu dugovječnost u porodici.

**Tabela 2. Stepen kardiovaskularnog rizika**

Veoma visok rizik	<p>Osobe sa bilo čim od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dokumentovana aterosklerotska kardiovaskularna bolest (ASKVB), bilo klinički ili nedvosmislenim slikovnim metodama.</li><li>• Dokumentovana ASKVB uključuje prethodni: akutni koronarni sindrom – AKS (infarkt miokarda – IM ili nestabilna angina), stabilnu anginu, koronarnu revaskularizaciju (PCI, CABG ili druge arterijske revaskularizacione procedure), ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak – TIA i perifernu arterijsku bolest. Nedvosmislena dokumentovana ASKVB uključuje nalaze koji su poznati kao prediktori za kliničke događaje, kao što je signifikantan plak na koronarnoj angiografiji ili CT sken (multiarterijska koronarna bolest sa dvije glavne epikardijalne arterije koje imaju &gt;50% stenoze) ili na karotidnom ultrazvuku.</li><li>• Diabetes mellitus sa oštećenjem ciljnog organa ili sa najmanje 3 velika KV faktora rizika (pušenje, hipertenzija, dislipidemija), ili rani početak dijabetes melitus tip 1 (DMT1) dužeg trajanje (&gt; 20 godina).</li><li>• Teška hronična bubrežna bolest (eGFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li><li>• Kalkulisan skor ≥ 10% za nastanak fatalnog KV događaja.</li><li>• Familijarna hipelipoproteinemija (FH) sa ASKVB ili sa drugim velikim faktorom rizika.</li></ul>
Visok rizik	<p>Osobe sa sljedećim:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Markirana elevacija pojedinačnih faktora rizika, posebno TC &gt;8 mol/L (&gt;310 mg/dL), LDL-C &gt;4.9 mmol/L (190 mg/dL), ili krvni tlak ≥180/110 mm Hg.</li><li>• Pacijenti sa FH bez drugih velikih faktora rizika.</li><li>• Pacijenti sa diabetes mellitusom (DM) bez oštećenja ciljnih organa, sa DM trajanja ≥10 godina ili sa drugim dodatnim faktorom rizika.</li><li>• Umjerena hronična bubrežna bolest (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li><li>• Kalkulisan skor ≥ 5% i &lt; 10% za nastanak fatalnog KV događaja.</li></ul>
Umjeren rizik	<p>Mladi pacijenti (DM tip 1 &lt;35 godina; DM tip 2 &lt;50 godina) sa trajanjem DM &lt;10 godina i bez drugih faktora rizika.</p> <p>Kalkulisan skor ≥ 1% i &lt; 5% za nastanak fatalnog KV događaja.</p>
Nizak rizik	<p>Kalkulisan skor &lt;1% za nastanak fatalnog KV događaja.</p>

## **| 6. DIJAGNOZA HIPERLIPOPROTEINEMIJA**

Najveći broj lipidnih poremećaja može se dijagnostikovati i liječiti na primarnom nivou zdravstvene zaštite, dok u rjeđim slučajevima postoji potreba za dodatna ispitivanja na sekundarnom nivou zdravstvene zaštite.

Najčešće visoke vrijednosti masnoća u krvi ne daju nikakve simptome, te se u većini slučajeva hiperlipidemije otkriju u okviru rutinskih procjena zdravstvenog stanja neke osobe ili se lipidi u plazmi provjeravaju u okviru praćenja stanja neke prisutne bolesti, posebno kardiovaskularne.

Za utvrđivanje dijagnoze hiperlipoproteinemija (E78 - Međunarodnoj klasifikaciji bolesti) neophodno je detaljno uzimanje anamneze, obavljanje fizikalnog pregleda i laboratorijske analize.

Klinički simptomi i znaci nisu specifični, te se konačna dijagnoza dislipidemija postavlja na osnovu laboratorijskog nalaza.

**Anamneza** - važno je dobiti podatke o postojanju KVB i faktora rizika za njihov nastanak, postojanju drugih bolesti i metaboličkih poremećaja za koje je poznato da utiču na promjene lipidnog statusu (bolesti bubrega, jetre, endokrine bolesti, dijabetes mellitus...), prisustvo loših navike (neadekvatna ishrana, konzumiranje alkohola kafe i pušenje cigareta) koje mogu modifikovati nivo lipoproteina u serumu, upotreba lijekova za koje je poznato da doprinose nastanku dislipidemija. Važno je utvrditi da li pacijent ima pozitivnu porodičnu anamnezu kardiovaskularnih bolesti i hiperlipidemija.

**Fizikalni pregled** - trebalo da uključi auskultatorni pregled srca, palpaciju perifernih pulseva, antropometrijska mjerenja (tjelesna masa i visina i obim struka) zbog utvrđivanja indeks tjelesne mase i centralna gojaznost i mjerenje krvnog pritiska.

Izuzetno visoke vrijednosti triglicerida mogu uzrokovati povećanje jetre i slezene i simptome pankreatitisa, što se može utvrditi palpacijom abdomena. Specifični klinički markeri su ksantomi i ksantelazme. Kada dislipidemija dugo traje dolazi do stvaranja ksantoma (masnih naslaga u tetivama i na koži). Najčešća mjesta stvaranja ksantoma su potplate stopala, zglobovi koljena i ruke, Ahilova tetiva i leđa. Do stvaranja ksantelazmi dolazi kada su nivoi lipida posebno visoki. Tada se stvaraju depoziti na kapcima, različite veličine, guste strukture, a njihov unutrašnji sadržaj je holesterol.

**Laboratorijske analize** - za postavljnje dijagnoze dislipidemija podrazumijevaju određivanje lipidnog statusa koji obuhvata ukupni holesterol (engl. total cholesterol – TC), LDL holesterol, HDL holesterol i trigliceride.

Pored izravnog mjerenja, LDL holesterol se može izračunati korišćenjem Friedewaldove formule:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2,2 \text{ (mmol/l)} \text{ ili } \text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5 \text{ (mg/dl)}.$$

Formula se ne može koristiti ako su vrijednosti triglicerida visoke (>4,5 mmol/l ili 400 mg/dl).

Za određivanje lipidnog statusa, uzorak krvi uzima natašte uz preporuku da se ne uzima hrana bar 12 sati prije uzimanja uzorka. Novije studije pokazuju da nema signifikantne



razlike u vrijednostima lipidnog statusa određivanih na tašte ili ne. Vrijednosti triglicerida nakon uzetog obroka u prosjeku je veća za 0,3 mmol/l. Za skrining KV rizika, uzorci uzeti na tašte ili ne imaju sličnu prognostičku vrijednost, ali kod pacijenata sa metaboličkim sindromom i hipertrigliceridemijom, vrijednost LDL holesterola dobijena računanjem pomoću formule treba tumačiti s oprezom ako uzorak nije uzet na tašte. Uzorke krvi za mjerenje nivoa lipida u cilju dijagnostike i praćenja ozbiljnih dislipidemija najbolje je uzeti na tašte nakon bar 12 sati gladovanja.

### Lipoprotein A Lp(a)

Lipoprotein (a) je čestica lipoproteina niske gustine (LDL) sa dodatkom apolipoproteina(a) (apo[a]) vezan za apolipoprotein(b) (apo[b]) komponentu LDL čestice preko disulfidnog mosta. Na osnovu dostupnih studija, vrijednosti Lp(a)  $\geq 100$  nmol/L (približno  $\geq 50$  mg/dL), se smatraju patološkim, ali i dalje referentna vrijednosti ostaje tema debate među mnogim stručnjacima u zajednici lipida i to vjerovatno potiče od nedostatka standardizacije i epidemioloških razlika. Američko udruženja kardiologa (ACC)/Američko udruženje za srce (AHA) u Smjernicama za holesterol iz 2018 .godine, sugerišu da je visok rizik  $\geq 125$  nmol/L (ili  $\geq 50$  mg/dL). Mjerenje Lp(a) može biti indikovano kod pacijenata sa dokazanom ASKVB ili srodnikom u prvom koljenu sa preuranjenom ASKVB i kod teške hiperholesterolemije (LDL-C  $\geq 190$  mg/dL). Testiranje kod ovih pacijenata može zahtijevati eskalaciju terapije. Dodatne indikacije za koje testiranje može biti razumno uključuju pacijente kod kojih je sniženje LDL-C kao odgovor na statine manji od očekivanog, ili kod pacijenata sa graničnim rizikom (5% do  $\leq 7,5\%$  10-godišnji rizik od ASKVB). Američki kardiološki koledž (The American College of Cardiology - ACC) i Američka asocijacija za srce (The American Heart Association - AHA) preporučuju mjerenje Lp (a) kod sljedeće populacije pacijenata (Tabala 3).

### Apolipoprotein B - ApoB

ApoB je ključna strukturna proteinska komponenta svih glavnih aterogenih lipoproteina. Kod pacijenata sa povišenim nivoom triglicerida, nivoi LDL-H potcjenjuju aterogeni potencijal apo B koji nosi lipoproteine, a apo B je daleko bolji prediktor jer se jedan protein nalazi na svakoj aterogenoj čestici. Ono što čini apo B jednostavnijim za precizno određivanje je to što nema potrebe za gladovanjem prije vađenja krvi, što je pravilo potrebno da bi se obezbjedila tačnost za tačnu procjenu LDL-H zasnovanu na Friedewald-ovoj formuli.

Preporučeno mjerenje lipoproteina prikazano je u tabeli 3.

**Tabela 3. Preporučeno mjerenje lipoproteina**

Primarna prevencija	Sekundarna prevencija
Srodnik prvog stepena sa preuranjenom ASKVB (<55g za muškarce; <65g za žene), posebno u odsustvu tradicionalnih faktora rizika	Prethodna ASKVB
Primarna teška hiperholesterolemija (LDL $\geq$ 190 mg/dL) ili sumnja na FH	Rekurentna ili progresivna ASKVB i pored optimalne terapije za sniženje lipida
Kao pomoć u razgovoru pacijent/ljekar kod donošenja odluke o započinjanju terapije statinima pacijenata 40-75g sa graničnim (5-7.4%) 10-g rizikom od ASKVB	Ishemijski moždani udar za <55g života
Kaskadni skrining članova porodice sa teškom hiperholesterolemijom	Pacijenti sa FH i ASKVB
kod donošenja odluke o započinjanju terapije statinima za intermedijarni (7.5-19.9%) 10-g rizik od ASKVB	
Radi identifikacije mogućeg uzroka izostanka adekvatnog smanjenja LDL-c i pored primjene adekvatne terapije za sniženje LDL-c	

Identifikacija pacijenata sa povećanim rizikom za progresiju stenozе aortne valvule

### Ultrazvuk abdomena

Dostupne studije su pokazala da je dislipidemija važan faktor rizika koji doprinosi razvoju gojaznosti i koronarne bolesti. Naizgled zdrave osobe treba da provjere lipidni profil jednom godišnje, a zbog tendencije taloženja masti u predjelu stomaka kod gojaznih bolesnika (gojaznost I stepena, ITM 30 kg/m<sup>2</sup> i viši) sa dislipidemijama potrebno je razmotriti njihovo upućivanje na ultrazvučni pregled abdomena.

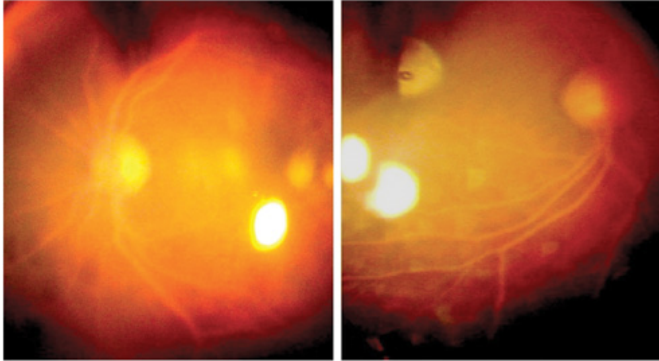
Ciljevi liječenja bolesnika u prevenciji kardiovaskularnih bolesti se odnose na postizanje indeksa tjelesne mase od 20 do 25 kg/m<sup>2</sup>, obim struka 94 cm i manjeg za muškarce i 80 cm i manjeg za žene, i krvnog pritiska 140/90 mmHg i nižeg.

### Fundoskopija

Lipemia retinalis (LR) je retinalna manifestacija hilomikronemije (hipertrigliceridemije). Oftalmoskopske karakteristike su kremasto bijela diskoloracija retinalnih krvnih sudova, koje počinju u perifernim krvnim sudovima kod blagih slučajeva i uključuju centralne krvne sudove retine kod potvrđenih slučajeva. U teškim slučajevima, fundus poprima boju lososa (Slika 3).

Podjela lipemije retinalis, prema Vinger i Sachs-u:

- Stepen I (rana LR) - bijeli i kremasti izgled perifernih krvnih sudova retine;
- Stepen II (umjerena LR) - krmasto obojeni krvni sudovi koje se protežu prema optičkom nervu;
- Stepen III (značajna LR) - retina boje lososa, svi krvni sudovi su mliječne boje.



**Slika 3. Prikaz lipemije retinalis funduskopskom metodom**

Uočeno je da se hilomikronemija javlja kada je nivo triglicerida u plazmi veći od 1000 mg/dl/11,3 mmol/L. Sindrom hilomikronemije se definiše prisustvom jednog ili više od sljedećeg, zajedno sa hilomikronemijom:

- eruptivni ksantom,
- lipemia retinalis,
- bol u abdomenu i/ili pankreatitis.

Preporuka je da se pacijenti sa sindromom hilomikronemije upute oftalmologu na funduskopski pregled, ali i pacijenti sa sekundarnim uzocima koji se odnose na neregulirani dijabetes mellitus, ketoacidozu, hronični alkoholizam, akutni pankreatitis, nefrotski sindrom, leukemiju, hipopituitarizam, hipotiroidizam, gojaznost, visoke doze tiazida, beta blokatora, tamoksifena, glukokortikostroida i antiretroviralnih lijekova.

## **| 7. TRETMAN DISLIPOPROTEINEMIJA**

Cilj liječenja dislipidemija je da se smanji rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih oboljenja, kao i smanjenje pojava rane nesposobnosti i mortaliteta i produži život.

Kod ozbiljne hipertrigliceridinemije neophodno je provesti prevenciju pankreatitisa.

Tretman pacijenata sa dislipidemijama, prema najnovijim smjernicama, vezuje se za ukupni kardiovaskularni rizik (Tabela 4). U tabeli je prikazan postepen pristup redukcije KV rizika za nastanak aterosklerotske KVB-i kao odgovor na smanjenje ukupnog holesterola i LDL holesterola.

Opravljanost je dokazana rezultatima mnogih multiplih meta analiza i pojedinačnih randomiziranih kontrolisanih studija. Ovi dokazi su konzistentni u pokazivanju da, dok je redukcija relativnog rizika proporcionalna redukciji apsolutnog rizika i apsolutna redukcija LDL holesterola uz farmakološku terapiju zavisi samo od bazičnog LDL holesterola, na bilo kojem datom nivou bazičnog rizika, viši bazični nivo LDL holesterola vodi većoj apsolutnoj redukciji rizika.

**Tabela 4. Strategija za intervenciju prema ukupnom KV riziku i vrijednostima LDL holesterola**

	Ukupni KV rizik (SCORE)	<1,4 <5 mg/dl	1,4 do <1,8 55 do <70	1,8 do <2,6 70 do <100	2,6 do <3,0 100 d <160	3,0 do <4,9 160 do <190	>4,9 >1,90
Primarna prevencija	<1% ili nizak rizik	Savjet o životnom stilu	Savjet o životnom stilu	Savjet o životnom stilu	Savjet o životnom stilu	Intervencija o životnom stilu, razmotriti dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija
	Klasa/nivo dokaza	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/a
	≥1% do <5% ili umjeren rizik	Savjet o životnom stilu	Savjet o životnom stilu	Savjet o životnom stilu	Intervencija o životnom stilu, razmotriti dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu, razmotriti dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija
	Klasa/nivo dokaza	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
	≥5% do <10% ili visok rizik	Savjet o životnom stilu	Savjet o životnom stilu	Intervencija o životnom stilu, razmotriti dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija
	Klasa/nivo dokaza	Ila/A	Ila/A	Ila/a	I/A	I/A	I/A

Sekundarna prevencija	≥10% ili vrlo visok rizik zbog rizičnog stanja	Savjet o životnom stilu	Intervencija o životnom stilu, razmotriti dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija
	Klasa/nivo dokaza	IIa/B	II/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Sekundarna prevencija	Vrlo visok rizik	Intervencija o životnom stilu, razmotriti dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija	Intervencija o životnom stilu i kontrolisana farmakološka intervencija
	klasa nivo	IIa/A/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

## Ciljne vrijednosti

Praćenje vrijednosti LDL holesterola se preporučuje kao primarni cilj tretmana. Prema dokazima najnovijih studija, LDL holesterol treba redukovati na što niže vrijednosti, bar kod pacijenata sa vrlo visokim KV rizikom. Sugerije se da minimum redukcije bude ≥50% u odnosu na netretirani (bazični) LDL holesterol i da se postignu preporučene ciljne vrijednosti (Tabela 3).

**Tabela 5. Preporuke za ciljne vrijednosti LDL holesterola**

Preporuke za ciljne vrijednosti LDL holesterola	Klasa	Nivo
U sekundarnoj prevenciji za pacijente s vrlo visokim rizikom, preporučena je redukcija LDL holesterola za ≥50% od bazične* vrijednosti i ciljni LDL holesterol <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	I	A
U primarnoj prevenciji za osobe s vrlo visokim rizikom, ali bez familijarne hiperlipoproteinemije, preporučena je redukcija LDL holesterola za ≥50% od bazične i ciljni LDL holesterol <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	I	C
U primarnoj prevenciji za osobe sa familijarnom hiperholesterolemijom i vrlo visokim rizikom, treba razmotriti redukciju LDL holesterola ≥50% od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol <1,4 mmol/l (55 mg/dl)	IIa	C
Za pacijente sa ASKVB koji dožive drugi vaskularni događaj unutar dvije godine (ne nužno iste vrste kao prvi događaj) dok uzimaju maksimalno tolerantne doze statina, može se razmotriti ciljni LDL holesterol <1 mmol/l (<40 mg/dl)	IIb	B
Kod pacijenata sa visokim rizikom preporučena je redukcija LDL holesterola za ≥50% od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol <2,6 mmol/l (<100 mg/dl)	I	A

Kod osoba sa umjerenim rizikom treba razmotriti ciljni LDL kolesterol <2,6 mmol/l (<100 mg/dl)	Ila	A
Kod pojedinaca niskog rizika može se razmotriti ciljni LDL kolesterol <3 mmol/l (<116 mg/dl)	IIb	A

*\*Termin „bazični“ se odnosi na nivo LDL holesterola kod osobe koja ne uzima lijekove za snižavanje lipida. Kod ljudi koji uzimaju lijekove za snižavanje lipida, projektovani bazični (netretirani) nivoi LDL holesterola se računaju bazirajući se na prosječnoj efikasnosti lijeka ili kombinacije lijekova.*

Praćenje vrijednosti triglicerida treba razmotriti kao sekundarni cilj tretmana ukoliko druge analize nisu na raspolaganju. Nivo triglicerida u krvi na tašte treba da bude manji od 1,7mmol/l. Praćenje vrijednosti HDL holesterola se ne preporučuje kao cilj tretmana. HDL holesterol je nezavisni faktor KV rizika. Prema dosadašnjim istraživanjima nije utvrđena njegova ciljna vrijednost koja bi se trebala postići liječenjem. Povećanim KV rizikom se smatra ako su vrijednosti HDL holesterola kod muškaraca manje od 1 mmol/l, a kod žena 1,2 mmol/l. Vrijednosti ukupnog holesterola u krvi treba biti ispod 5 mmol/l, a kod osoba sa prisutnim KV bolestima ispod 4,5 mmol/l.

## 7.1. PROMJENE ŽIVOTNIH NAVIKA ZA POBOLJŠANJE LIPIDNOG PROFILA

Prekomjerna težina/gojaznost (abdominalni viškam masnih naslaga) doprinosi dislipidemiji, stoga treba umanjiti kalorijski unos i povećati potrošnju energije kod osoba sa prekomjernom težinom i/ili povišenim obimom struka.

Sažetak mjera životnog stila i izbora zdrave hrane za menadžment ukupnog kardiovaskularnog rizika navedene su u tabeli 6.

### Tabela 6. Preporuke za ishranu kod povišenih lipida

- Preporuke ishrane uvijek trebaju da uključe lokalne prehrambene navike; promovisati interesovanje za izbor zdrave hrane iz drugih kultura.
- Jest veliki izbor namirnica, a unos energije treba prilagoditi da bi se spriječila prekomjerna težina i gojaznost.
- Podsticati konzumiranje voća, povrća, mahunarki, orašastih plodova, integralnih namirnica od žitarica i ribe (naročito masne).
- Hranu bogatu transmasnim kiselinama izbjegavati u potpunosti; hranu bogatu zasićenim masnim kiselinama - ZMK (tropska ulja, masno ili prerađeno meso, slatkiši, kremovi, puter, i obični sir) treba zamijeniti gore navedenom hranom, i mononezasićenim mastima (ekstra djevičansko maslinovo ulje) i polinezasićenim mastima (netropska biljna ulja), da bi se zadržao unos ZMK <10% (<7% u prisustvu visokih vrijednosti holesterola u plazmi).

- Unos soli treba smanjiti na <5 g / dan izbjegavanjem kuhinjske soli i ograničavanjem soli u kuvanju, i odabirom svježe ili smrznute nesoljene hrane; mnoga prerađena i praktična hrana, uključujući hljeb, sadrži veliku količinu soli.
- Umjeren unos alkohola (<10 g / dan za žene i muškarce), a bolesnici sa hipertrigliceridemijom treba da se uzdržavaju od upotrebe alkohola.
- Smanjiti unos pića i hrane sa dodatkom šećera, posebno bezalkoholnih pića, posebno kod osoba sa viškom kilograma, hipertrigliceridemijom, metaboličkim sindromom ili dijabetes melitus.
- Podsticati fizičku aktivnost s ciljem redovnog fizičkog vježbanja svakodnevno 30 minuta i više.
- Upotrebu i izloženost duvanskim proizvodima treba izbjegavati.

## 7.2. LIJEKOVI ZA TRETMAN DISLIPOPROTEINEMIJA

Farmakoterapija će se primijeniti ukoliko primijenjeni nefarmakološki tretman ne dovede do postizanja ciljnih vrijednosti u lipidnom statusu pacijenta ili je KV rizik visok ili veoma visok pa je neophodno primijeniti farmakološki tretman istovremeno sa higijensko – dijetetskim mjerama. Od primijenjenih lijekova se očekuje da dovedu do smanjenja koncentracije LDL holesterola uz istovremeno povišenje HDL holesterola. Cilj farmakoterapije je da se uspori proces ateroskleroze i smanji učestalost njenih posljedica.

### Statini

Najčešće korišćena grupa antihiperlipidemika. Osnovno dejstvo statina je da blokiraju HMG-CoA reduktazu i tako blokiraju sintezu endogenog holesterola. Smanjujući količinu holesterola u jetri, statini indirektno dovode do povećanja broja LDL receptora po površini ćelija jetre, što uzrokuje povećano uklanjanje LDL holesterola iz krvi.

Stepen redukcije LDL holesterola zavisi od doze i vrste statina. Visoko intenzivan tretman podrazumijeva dozu statina kojom se postigne smanjenje nivoa LDL holesterola za  $\geq 50\%$ , a umjereno intenzivna terapija dozu kojom se postigne smanjenje 30-50%. Te doze statina su individualne za svakog pacijenta. Iako je glavni efekat statina snižavanje nivoa LDL holesterola, statini umjereno povećavaju nivo HDL holesterola (1-10%) i snižavaju nivo triglicerida (10-20%), dok je efekat na plazmatske lipoproteine (a) beznačajan.

Randomizovane kliničke studije su pokazale da za svako smanjenje LDL-C od 1 mmol /L, statin /intenzivniji režim statina je smanjio glavne vaskularne događaje (infarkt miokarda, smrtnost od koronarne bolesti srca, bilo kakav moždani udar ili koronarnu revaskularizaciju) za 22%, veliki koronarni događaji za 23%, smrtnost od koronarne bolesti za 20%, ukupni moždani udar za 17%, i ukupnu smrtnost za 10% tokom 5 godina.

Proporcionalni efekti (smanjenje mmol/ L u LDL-C) na glavne vaskularne događaje bili su slični u svim ispitivanim podgrupama, tako da je apsolutno smanjenje rizika bilo proporcionalno apsolutnom osnovnom riziku. Relativna korist bila je upola veća u prvoj godini u odnosu na naredne godine. Može se predložiti sledeća šema:

- procijeniti ukupni KV rizik kod pojedinca.
- odrediti ciljeve liječenja (u zavisnosti od trenutnog rizika).
- uključiti pacijenta u odluke o upravljanju KV rizikom.
- izaberite režim statina i, gde je potrebno, dodatne tretmane (npr. Ezetimibe ili PCSK9 inhibitore) koji mogu da ispune ciljeve lečenja (procenat i apsolutna vrijednost).
- reakcija na liječenje statinom je promjenljiva, pa će možda biti potrebno titriranje doze statina pre nego što se započnu dodatni tretmani za snižavanje LDL-a.
- Iako se statini uglavnom veoma dobro tolerišu, oni imaju neke specifične negativne efekte na mišiće, hemostazu glukoze i hemoragični moždani udar. Miopatija je najviše klinički relevantano neželjeno dejstvo statina. Među faktorima rizika za miopatiju, treba posebno razmotriti interakciju sa pratećom terapijom koju pacijent uzima, a lijekovi koji su u potencijalnoj interakciji sa statinima su sljedeći:
- Kalcijumski antagonisti: Verapamil, Diltiazem, Amlodipin;
- Antiinfektivni lijekovi: eritromicin, klaritromicina, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, inhibitori HIV proteaze;
- Drugi lijekovi: Amiodaron, Ranolazin, gemfibrozil, ciklosporin, kao i sok od grejpfruta

### **Inhibitori apsorpcije holesterola**

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

Inhibitor apsorpcije holesterola iz tankog crijeva ezetimib djeluje tako da inhibiše intestinalnu apsorpciju holesterola iz hrane i žučnih kiselina, a bez uticaja na apsorpciju nutrijenata rastvorljivih u mastima.

Najčešće se upotrebljava u kombinaciji sa statinima i to u slučaju kada se primjenom maksimalnih doza statina kao monoterapije ne postigne ciljna vrijednost LDL holesterola, ili kao monoterapija kad je statin kontraindikovan. Može se davati istovremeno sa bilo kojom dozom statina.

Preporučena dnevna doza ezetimiba je 10 mg, ujutru ili naveče bez obzira na unos hrane. Za pacijente sa blagim oštećenjem jetre ili blagom do teškom bubrežnom insuficijencijom nije potrebno prilagođavanje doze. Najčešći neželjeni efekti su umjereno povećanje jetrnih enzima i bol u mišićima. Ezetimib se može koristiti i kao monoterapija kada se statin ne može propisati.



Nema klinički značajnih efekata na farmakokinetiku ezetimiba u odnosu na uzrast, pol ili rasu, pa nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre ili kod blage do teške bubrežne insuficijencije. Jeterna insuficijencija opsana po život sa ezetimibom kao monoterapijom ili u kombinaciji sa statinima je izuzetno rijetka. Dodavanje ezetimiba u terapiju statinima ne povećava učestalost povišenih nivoa CK iznad onoga što je primjećeno kod liječenja samo statinom.

### **Sekvestranti žučnih kiselina**

Sekvestranti (adsorbensi) žučnih kiselina su anjonske izmjenjivačke smole (holestiramin, holestipol, holesevelam) koje djeluju tako što vežu žučne kiseline u crijevima, sprječavaju njihovu reapsorpciju i enterohepatičku recirkulaciju, a izlučuju se fekalijama. Koriste se za snižavanje ukupnog holesterola i LDL holesterola. Nemaju veliki uticaj na porast nivoa HDL holesterola, a mogu dovesti do povećanja nivoa triglicerida.

U kliničkim ispitivanjima, ova grupa lijekova je doprinijela demonstraciji efikasnosti snižavanja LDL-C u smanjenju KV-ih događaja kod osoba sa hiperholesterolemijom, sa benefitom proporcionalnim stepenu snižavanja LDL-C. Gastrointestinalni neželjeni efekti (najčešće nadimanje, zatvor, dispepsija i mučnina) često su prisutni kod ovih lijekova, čak i u malim dozama, što ograničava njihovu praktičnu upotrebu. Ovi štetni efekti mogu se ublažiti početkom liječenja malim dozama i konzumiranjem obilne tečnosti sa lijekom.

### **Fibrati**

Fibrati su agonisti peroksizomalnog proliferator aktiviranog receptora - $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ), koji djeluju preko faktora transkripcije koji regulišu različite korake u metabolizmu lipida i lipoproteina. Predstavljaju lijekove izbora u tretmanu hipertrigliceridinemije. Fibrati utiču na smanjenje stvaranja triglicerida u jetri i pojačan klirens triglicerida u perifernim tkivima, što dovodi do redukcije nivoa serumskih triglicerida, kako natašte tako i postprandijalno za oko 50 %. Utiču i na snižavanje nivoa LDL holesterola za 20 % i povećanje nivoa HDL holesterola za 20%, ali bez smanjenja razvoja KVB i ukupnog mortaliteta. Neželjena dejstva su rijetka i manifestuju se kao glavobolja, blaže gastrointestinalne smetnje, osip i rizik od nastanka holeritijaze. Postoji mogućnost interakcije sa varfarinom i sličnim antikoagulantnim lijekovima. Kombinovanje nekih lijekova iz ove grupe sa statinima nosi rizik za ozbiljne neželjene efekte. U ispitivanjima KV ishoda kod fibrata, smanjenje rizika je bilo proporcionalno stepenu snižavanja non-HDL-holesterola.

Predstavnici ove grupe lijekova su: gemfibrozil (600 mg dva puta dnevno), fenofibrat (100 mg tri puta dnevno), bezafibrat (200mg tri puta dnevno), ciprofibrat (100mg jednom dnevno).

### **Inhibitori proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 (PCSK9 inhibitori)**

Inhibitori proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 (engl. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 – PCSK9 inhibitori) (evolokumab, alirokumab) su biološki lijekovi,

odnosno monoklonska antitijela. PCSK9 je protein koji se nalazi na LDL receptoru i zbog njegovog prisustva, nakon vezivanja LDL čestice, u hepatocitima bude uništen receptor zajedno sa LDL česticom. Prije nego što bude razgrađen, LDL receptor može da prihvati i do stotinu LDL čestica. Zbog toga je važno blokirati PCSK9 protein što i čine inhibitori PCSK9. Primjenjuju se subkutano pomoću pena, jednom ili dva puta mjesečno.

Neželjena dejstva su najčešće blaga u vidu crvenila, svraba, otoka na mjestu primjene, bola u grlu, curenja nosa i kijavice. Kandidati za upotrebu ovih lijekova su osobe sa vrlo visokim KV rizikom, osobe sa porodičnom hiperholesterolemijom koje su na maksimalno tolerantnim dozama prve i druge linije terapije ili kod pacijenta koji ne može da koristi statine zbog alergije ili neželjenih dejstava.

U Republici Srpskoj je od nedavno dostupna ova klasa lijekova (PCSK9) inhibitori, koji djeluju na protein (PCSK9) koji je uključen u kontrolu receptora za LDL. Rani preliminarni podaci treće faze ispitivanja sugerišu smanjenje KV događaja u skladu sa postignutim smanjenjem LDL-holesterola.

U FOURIER studiji, nakon prosječnog praćenja od 2,2 godine, liječenje evolocumabom značajno je smanjilo rizik od primarnog krajnjeg ishoda (KV smrti, IM, moždanog udara, hospitalizacije zbog nestabilne angine ili koronarne revaskularizacije) za 15%. U ODYSSEY studiji liječenjem alirocumabom došlo je do relativnog smanjenja primarnog ishoda za 15% (smrt od koronarne bolesti srca, nefatalni IM, ishemijski moždani udar ili nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju) nakon prosečnog praćenja od 2,8 godina. Anti-PCSK9 monoklonska antitijela (mAbs) alirocumab se ubrizgava subkutano, svake druge nedelje u dozama 75mg odnosno 150mg. Među najčešće prijavljenim neželjenim efektima su svrab na mjestu ubrizgavanja i simptomi nalik gripu.

### **Mala interferirajuća RNK (siRNA)- bazirana terapija**

Novi iz ove grupe lijekova je inkulisiran, prva u klasi, mala interferirajuća RNK za snižavanje holesterola (siRNA) konjugovana sa triantenarnim N-acetilgalaktozamin ugljenim hidratima (GalNAc). Inclisiran je dobio prvo odobrenje u decembru 2020. u EU za upotrebu kod odraslih sa primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotna porodična i neporodična) ili mješovitom dislipidemijom, kao dodatak ishrani. Namijenjen je za upotrebu u kombinaciji sa statinom ili statinom sa drugim terapijama za snižavanje lipida kod pacijenata koji nisu u stanju da postignu ciljne vrijednosti LDL holesterola sa maksimalno tolerisanom dozom statina. Kod pacijenata koji ne podnose statine ili kod kojih je statin kontraindikovano, inkulisiran se može koristiti sam ili u kombinaciji sa drugim terapijama za snižavanje lipida. Inclisiran se primjenjuje kao subkutana injekcija dva puta godišnje. Odobrenje EU je zasnovano na rezultatima ORION programa kliničkog razvoja, u kojem se pokazalo da je inkulisiran efikasan u smanjenju LDL-holesterola kod pacijenata sa povišenim LDL-holesterola uprkos primanju maksimalno tolerisane terapije statinima. Preporučena doza je inkulisiran 284 mg dat subkutano kao pojedinačna injekcija 1. dana, 90. dana i svakih 6 mjeseci nakon toga.

## Lomitapid

Lomitapid je inhibitor mikrosomalnog transportnog proteina (engl. microsomal triglyceride transfer protein – MTP), enzima koji se nalazi u endoplazmatskom retikulumu hepatocita i enterocita. Tako sprečava stvaranje VLDL u jetri i hilomikrona u crijevima. Utiče na smanjenje nivoa LDL holesterola. Oralni je preparat koji se koristi u tretmanu homozigotne porodične hiperlipoproteinemije, pri čemu je potreban monitoring jetrne funkcije.

## Mipomersen

Lijek je registrovan u Sjedinjenim Američkim Državama u injekcionom obliku za subkutanu aplikaciju i namijenjen liječenju homozigotne porodične hiperlipoproteinemije. U Evropi nije registrovan. Dovodi do smanjenja nivoa LDL holesterola, apolipoproteina B (Apo B), ukupnog holesterola i non HDL holesterola. Najčešći neželjeni efekat je lokalna reakcija na mjestu ubrizgavanja lijeka. Međutim, glavni rizik kod uzimanja mipomersena je njegova hepatotoksičnost koja može dovesti do steatoze jetre.

## n-3 (omega 3) masne kiseline

To su esencijalne nezasićene masne kiseline (engl. polyunsaturated Fatty Acid – PUFA) (eikozapentaenoinska kiselina – EPA, dokozaheksaenoinska kiselina – DHA) koje su sastavni dio prehrane, ali se pokazalo da je njihov unos često niži od preporučenog. Mogu se koristiti u terapijskim dozama (2-4 g/dan) za redukciju nivoa triglicerida. Njihova upotreba je sigurna i bez klinički signifikantnih interakcija. Kao neželjeni efekti mogu se javiti smetnje od strane gastrointestinalnog trakta.

## Nikotinska kiselina

Nikotinska kiselina (niacin) je vitamin B koji u visokim dozama primarno podiže nivo HDL holesterola i apolipoprotein A1 (ApoA1). Takođe dovodi do smanjenja nivoa triglicerida, LDL holesterola i hepatičke sinteze i sekrecije VLDL. Istraživanja su pokazala da kod upotrebe ovih lijekova nema korisnog efekta i da je povećana učestalost ozbiljnih neželjenih efekata. U Evropi trenutno nije odobren ni jedan preparat koji sadrži nikotinsku kiselinu.

## Inhibitori holesteril ester transfer proteina

Mehanizam djelovanja inhibitora holesteril ester transfer proteina (engl. cholesteryl ester transfer protein – CETP) zasniva se na inhibiciji transfera holesterolestarskog proteina što indukuje povećanje nivoa HDL holesterola za  $\geq 100\%$  i dozno je zavisno. Najmanje tri lijeka iz ove grupe nisu potvrdila korist za pacijenta u cilju prevencije KV rizika. Torcetrapib je ispitivan u povećanje HDL holesterola, ali nije bilo značajnijeg efekta na LDL holesterol.

## IZBOR LIJEKA U TRETMANU DISLIPOPROTEINEMIJA

Rizik od KV bolesti povećan je kada su trigliceridi  $>1,7$  mmol/L ( $>150$  mg/dL), a pacijenti kod kojih su trigliceridi  $>2,3$  mmol/L ( $>200$  mg/dL) smatraju se visokorizičnim. Upotreba lijekova za snižavanje nivoa triglicerida može se razmatrati samo kod visokorizičnih pacijenata. Promjene životnih navika nisu dovoljne za snižavanje triglicerida do poželjnih vrijednosti. Neophodna je farmakološka terapija koja uključuje statine, fibrate, PCSK9 inhibitore i n-3 masne kiseline.

Izbor lijekova za tretman dislipidemija prikazan je u tabelama 7 i 8.

**Tabela 7. Preporuke za upotrebu antihiperlipemika u cilju snižavanja LDL holesterola**

Preporuke	Klasa	Nivo
Propisati visoko potentni statin do najviše tolerantne doze kako bi se postigle ciljne vrijednosti određene za specifični nivo rizika.	I	A
Ako se ne postignu ciljevi s maksimalno tolerantnim dozama statina, preporučuje se kombinacija sa ezetimibom.	I	B
Za primarnu prevenciju pacijenata sa visokim KV rizikom, bez srčane insuficijencije, ako ciljni LDL holesterol nije postignut maksimalno tolerantnim dozama statina i ezetimiba može se razmotriti kombinacija sa inhibitorom PCSK9	IIb	C
Za sekundarnu prevenciju pacijenta sa visokim rizikom kada se ne postigne cilj sa maksimalno tolerantnim dozama statina i ezetimiba preporučuje se kombinacija sa inhibitorom PCSK9	I	A
Za pacijenta sa vrlo visokim KV rizikom i familijarnom hipoholesterolemijom (sa ASKVB ili sa drugim velikim faktorom rizika), ako nije postignut cilj sa maksimalno postignutim dozama statina i ezetimiba, preporučuje se kombinacija sa inhibitorom PCSK9	I	C
Ako režim baziran na statinu nije tolerantan u bilo kojoj dozi (čak i nakon ponovnog pokušaja) treba razmotriti ezetimib	IIa	C
Ako režim baziran na statinu nije tolerantan u bilo kojoj dozi (čak i nakon ponovnog pokušaja), treba razmotriti dodavanje PCSK9 inhibitora ezetimibu	IIb	C
Ako cilj nije postignut, može se razmotriti kombinacija statina sa sekvstranom žučne kiseline	IIb	C

**Tabela 8. Preporuke za upotrebu antilipemika u tretmanu hipertrigliceridinemija**

Preporuke	Klasa	Nivo
Statin se preporučuje kao lijek prvog izbora za redukciju KV rizika kod visokorizičnih osoba sa hipertrigliceridinemijom (TG $>2,3$ mmol/l ili 200 mg/dl)	I	B

Kod visokorizičnih pacijenata sa nivoima triglicerida 1,5-5,6 mmol/l (1,36-4,99 mg/dl) uprkos tretmanu statinima, razmotriti kombinaciju n-3 PUFA (ikosapent etil 2x2 g/dan) sa statinima	<b>Ila</b>	<b>B</b>
U primarnoj prevenciji koji imaju postignut ciljni nivo LDL holesterola, sa nivoima TG>2,3 mmol/l (>200 mg/dl) može se razmotriti fenofibrat ili bezafibrat u kombinaciji sa statinom	<b>Ilb</b>	<b>B</b>
Kod visokorizičnih pacijenata koji imaju postignut ciljni LDL holesterol, sa nivoima TG>2,3 mmol/l (200 mg/dl), može se razmotriti fenofibrat u kombinaciji sa statinom.	<b>Ilb</b>	<b>C</b>

## | 8. TRETMAN DISLIPIDEMIJA KOD RAZLIČITIH GRUPA PACIJENATA I KLINIČKIH STANJA

Tretman dislipidemija u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, kao i ciljne vrijednosti su iste za oba pola, dok su lijekovi izbora statini.

Lijekove za snižavanja lipida ne treba davati u periodu planiranja trudnoće, tokom trudnoće ili dojenja. Ako su ipak neophodni treba razmotriti upotrebu sekvestranata žučnih kiselina (jer se ne absorbuju) ili provođenje LDL afereze.

**Tretman dislipidemija kod starijih osoba** (65 i više godina) kod kojih je ustanovljena ASKVB ista je kao i kod mlađih osoba i lijekovi izbora su statini. Starijim osobama, dobi 75 i više godina, tretman statinima se preporučuje i za primarnu prevenciju, prema nivou rizika. Starijim od 75 godina, uvođenje statina u primarnoj prevenciji se može razmotriti ako su u visokom i veoma visokom riziku. Ako postoji oštećenje bubrega i rizik od interakcije lijekova, statine treba uvesti u maloj dozi, postepeno povećavati dozu da bi se postigle ciljne vrijednosti LDL holesterola.

**Tretman dislipidemija kod pacijenti sa šećernom bolesti** koji su u vrlo visokom KV riziku, te se preporučuje redukcija LDL holesterola za  $\geq 50\%$  od bazične, a preporučena ciljna vrijednost je  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl), a za one u visokom riziku redukcija LDL holesterola za  $\geq 50\%$  od bazične, a preporučena ciljna vrijednost je  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl). Ako se intenziviranjem statinske terapije ne postignu ciljne vrijednosti, statine treba kombinovati sa ezetimibom. Statini se preporučuju i pacijentima sa DMT1 sa visokim i vrlo visokim KV rizikom. Može se razmotriti njihova upotreba i kod mlađih pacijenata dobi  $\leq 30$  godina sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa ili nivoom LDL holesterla  $> 2,5$  mmol/l.

**Tretman dislipidemija kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS)** -preporučuje se da se uvede što prije visoko intenzivna statinska terapija, ako nema kontraindikacija, bez obzira na početne vrijednosti LDL holesterola. Nivo LDL holesterola treba provjeriti za 4 – 6 sedmica nakon AKS i utvrditi da li su vrijednosti LDL holesterola

redukovane za  $\geq 50\%$  u odnosu na bazičnu vrijednost i da li je postignuta ciljna vrijednost  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl). Potrebno je provjeriti bezbjednost uzimanje statina i tome prilagoditi dozu. Ako se ciljna vrijednost ne postigne za 4 – 6 sedmica sa maksimalno tolerišućim dozama statina, u terapiju treba dodati ezetimibom. Ako se za narednih 4 – 6 sedmica ne postigne ciljna vrijednost LDL holesterola sa maksimalnim dozama statina i ezetimiba, preporučuje se u terapiju dodati inhibitor PCSK9. Kod pacijenata sa kontraindikacijom ili potvrđenom netolerancijom na statin treba razmotriti tretman ezetimibom.

**Tretman dislipidemija kod pacijenta koji su imali ishemijski moždani udar ili tranzitornu ishemiju.** Ova grupa pacijenata je u vrlo visokom KV riziku, posebno za ponovni moždani udar te im se preporučuje intenzivna terapija snižavanja LDL holesterola.

**Tretman dislipidemija kod pacijenta sa perifernom arterijskom bolešću** - preporučuju se maksimalno tolerišuće doze statina, kombinacija sa ezetimibom i dodavanje PCSK9 ako je neophodno, da bi se smanjio rizik za ASKVB.

**Tretman dislipidemija kod pacijenata sa umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom** – ova grupa pacijenta imaju visok ili veoma visok KV rizik. Kod pacijenata koji nisu na dijalizi, u tretmanu dislipidemija preporučuju se statini ili kombinacija statina i ezetimiba. Kod pacijenata koji su na dijalizi, a nemaju ASKVB ne preporučuje se uvođenje statina. Ukoliko su pacijenti kod započinjanja dijalize već na terapiji statinom ili kombinacijom statina i ezetimiba, nastavak terapije treba razmotriti, posebno kod pacijenata sa ASKVB.

**Tretman dislipidemija kod pacijenata sa transplantiranim organom** - hiperlipidemija se tretira sa statinima, a dodatna ili alternativna terapija može biti ezetimib. Počinje se sa niskim dozama statina i lijek se postepeno titrira naviše u zavisnosti od nivoa LDL holesterola. Postoji mogućnost interakcije sa lijekovima, posebno sa ciklosporinom.

## | 9. SKRINING DISLIPOPROTEIMIENIJA

Skринing povišenih vrijednosti lipida u opštoj populaciji se vrši u okviru prevencije KV rizika. To je vodeći faktor rizika za nastanak ateroskleroze, ali je promjenljivi faktor rizika i može se držati pod kontrolom.

U opštoj populaciji se najčešće vrši mjerenje ukupnog holesterola, jer je najdostupniji u većini zemalja. U opštoj populaciji preporučuje se analiza lipida u krvi kod muškaraca dobi 35 do 64 godine i kod žena dobi 45 do 65 godina. Osobama mlađim od 35 i starijim od 65 godina, skринing se vrši prema indikacijama kao što su: postojanje kardiovaskularnog incidenta, hipertenzija, pozitivna porodična anamneza dislipidemija i dr.

## | 10. MONITORING PACIJENTA SA HIPERLIPOPROTEINEMIJAMA

Doktorima porodične medicine je od posebnog značaja da imaju jasne smjernice za praćenje pacijenata sa dislipidemijom. U tabeli 9. prikazano je kako bi trebalo vršiti kontrolne laboratorijske analize pacijentima sa dislipidemijom koji koriste neki od lijekova za snižavanje lipida.

### **Tabela 9. Preporuke za monitoring pacijenta sa dislipidemijom prije i u toku terapije**

#### **Testiranje lipida**

Koliko često treba testirati lipide prije započinjanja terapije za njihovo snižavanje?

Prije započinjanja terapije za snižavanje lipida, laboratorijske analize bi trebalo uraditi najmanje dva puta u periodu 1-12 nedjelja, osim ako je neophodno hitno započeti farmakološku terapiju kao kod AKS i visokorizičnih pacijenata.

Koliko često treba testirati lipide nakon započinjanja terapije za njihovo snižavanje?

- 8±4 sedmice nakon započinjanja terapije
- 8±4 sedmice nakon korekcije doze lijeka da bi se postigla ciljna vrijednost

Koliko često bi trebalo rutinski testirati lipide nakon što je postignut ciljni ili optimalni nivo lipida?

Na godišnjem nivou, osim ako postoje problemi sa adhirencijom ili drugi specifični razlozi za češće kontrole nivoa lipida.

#### **Monitoring jetrnih enzima (ALT) kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida**

Koliko često bi trebalo mjeriti jetrne enzime (ALT) kod pacijenata koji su na terapiji za snižavanje lipida?

- Prije početka terapije
- 8-12 sedmica nakon započinjanja terapije ili bilo kojeg povećanja doze
- Rutinska kontrola ALT dalje nije potrebna dok traje terapija za snižavanje lipida, osim ako se ne jave simptomi koji upućuju na bolest jetre. Međutim ako je tretman hiperlipidemije sa fibratima, kontrolu ALT i dalje treba raditi.

Šta učiniti kod pacijenta koji uzima lijekove za snižavanje lipida ako se povise jetrni enzimi?

Ukoliko je vrijednost ALT <3 puta uvećana u odnosu na gornju referentnu vrijednost

- Nastaviti terapiju
- Ponovo provjeriti vrijednosti enzima jetre nakon 4-6 sedmica

Ukoliko je vrijednost ALT  $\geq 3$  puta u odnosu na gornju referentnu vrijednost

- Prekinuti uzimanje statina ili smanjiti dozu, provjeriti vrijednosti enzima za 4-6 sedmica
- Obazrivo se može razmotriti nastavak terapije nakon vraćanja ALT u referentne vrijednosti
- Ako je ALT i dalje povišen provjeriti druge uzroke

### **Monitoring mišićnih enzima (CK) kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida**

Koliko često bi trebalo mjeriti CK kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida

Prije tretmana:

- Prije započinjanja terapije
- Ukoliko je bazična vrijednost CK  $>4$  puta od gornje referentne vrijednosti, ne počinjati farmakološku terapiju nego ponoviti nalaz

Monitoring:

- Nije neophodno rutinsko praćenje
- Provjeriti vrijednost CK ukoliko kod pacijenta dođe do pojave mijalgije

Povećan oprez u vezi nastanka miopatije i povećane vrijednosti CK je potreban kod pacijenata sa povišenim rizikom kao što su: osobe starije životne dobi, sportisti, postojanje konkomitantne terapije sa mogućnošću nastanka interakcije, korišćenje više medikamenata, bolest jetre ili bubrega.

Kako postupiti sa pacijentom koji koristi terapiju za snižavanje lipida ako je došlo do povišenja vrijednosti CK?

Reevaluacija indikacija za upotrebu statina

Ukoliko je CK  $\geq 4$  puta od gornje referentne vrijednosti:

- Ukoliko je CK  $>10$  puta od gornje referentne vrijednosti: Prekinuti terapiju, provjeriti bubrežnu funkciju i pratiti vrijednosti CK svake 2 nedjelje
- Ukoliko je CK  $<10$  puta od gornje referentne vrijednosti: Ako nema simptoma nastaviti terapiju za snižavanje lipida uz monitoring CK.
- Ukoliko je CK  $<10$  puta od gornje referentne vrijednosti: Ako postoje simptomi, prekinuti terapiju statinima i vršiti monitoring CK do normalizacije vrijednosti kada treba ponovo započeti terapiju statinima ali sa nižim dozama.
- Razmotriti mogućnost drugog uzroka povećanja CK, npr. mišićni zamor.
- Razmotriti sekundarne uzrokemiopatije ukoliko CK ostane povišena.
- Razmotriti kombinovanu terapiju ili alternativni lijek.

Ukoliko je CK povećan  $<4$  puta od gornje referentne vrijednosti:

- Ukoliko nema mišićnih simptoma, nastaviti sa statinom (pacijente bi trebalo upozoriti da prijave simptome; razmotriti daljnju kontrolu CK).
- Ukoliko postoje mišićni simptomi, redovno pratiti simptome i CK.
- Ukoliko simptomi perzistiraju, prekinuti terapiju statinima i raditi reevaluaciju simptoma svakih 6 sedmica, uraditi reevaluaciju indikacije za upotrebu statina.



- Razmotriti ponovno uključivanje istog ili drugog statina
- Razmotriti nisku dozu statina naizmjenično svaki drugi dan ili jednom do dva puta sedmično ili kombinovana terapija.

Kojim pacijentima treba provjeriti vrijednosti HbA1c ili glukozu u krvi?

- HbA1c bi trebalo uraditi pacijentima sa visokim rizikom za razvoj dijabetesa i pacijentima na visokim dozama statina.
- Glukozu u krvi trebalo bi uraditi starijim pacijentima i pacijentima sa metaboličkim sindromom, gojaznošću ili drugim znacima inzulinske rezistencije.

## | 11. NOVE PREPORUKE ZA MENADŽMENT DISLIPOPROTEIMIENIJA 2019.

**Tabela 10. Nove preporuke za menadžment dislipoproteimienija 2019.**

Za procjenu rizika od aterosklerotskih KV bolesti

Procjena težine arterijskog plaka (karotidnog i/ili femoralnog) ultrasonografijom arterija treba biti razmotrena kao modifikator KV rizika kod osoba sa niskim ili umjerenim rizikom.

Procjena CAC pomoću CT – e može se smatrati modifikatorom KV rizikom kod asimptomatskih osoba sa niskim ili umjerenim rizikom.

Analiza lipida za procjenu rizika za KVB

Mjerenje Lp(a) trebalo bi razmotriti bar jednom tokom života svake odrasle osobe kako bi se identifikovali oni sa vrlo visokim naslijeđenim nivoima Lp (a) >180 mmol/l (>430 nmol/l) koji tokom života mogu imati rizik od ASKVB ekvivalentan riziku udruženim sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom.

Liječenje lijekovima pacijenata sa hipertrigliceridinemijom

Kod visokorizičnih pacijenata sa trigliceridima 1,5 -56 mmol/l (135-499mg/dl) iako se liječe statinima, razmotriti da se dodaju n-3 masne kiseline (ikosapent)

Tretman pacijenata sa familijarnom hiperholesterolemijom

U primarnoj prevenciji, za osobe sa familijarnom hiperholesterolemijom sa vrlo visokom rizikom, redukcija LDL holesterolaza  $\geq 50\%$  od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol < 1,4 mmol/l (<55mmol/l) treba razmotriti.

Tretman dislipidemija kod starijih osoba

Liječenje statinima preporučuje se za primarnu prevenciju, u zavisnosti od nivoa KV rizika, kod starijih osoba  $\leq 75$  godina

Uvođenje statina u terapiju može se razmotriti za primarnu prevenciju kod starijih osoba  $\geq 75$  godina, ako su u visokom ili veoma visokom riziku

### Tretman dislipidemij kod osoba sa dijabetes melitusom

Kod pacijenata sa DMT2 sa vrlo visokim rizikom, preporučuje se smanjenje LDL holesterola za  $\geq 50\%$  od bazične vrijednosti i ciljnim LDL holesterolom  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/l).

Kod pacijenata sa DMT2 sa visokim rizikom preporučuje se smanjenje LDL holesterola za  $\geq 50\%$  od bazične vrijednosti i ciljnim LDL holesterolom  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/l).

Statini se preporučuju pacijentima sa DMT1 koji su u visokom i veoma visokom riziku. Intenziviranje terapije statinom trebalo bi razmotriti prije uvođenja kombinovane terapije.

Ako cilj nije postignut, treba razmotriti kombinaciju statina sa ezetimibom.

Terapija statinom ne preporučuje se kod premenopausalnih pacijentkinja sa DM koje razmišljaju o trudnoći ili ne koriste odgovarajuću kontracepciju.

### Terapija za snižavanje lipida kod bolesnika sa AKS

Za pacijente sa AKS kod kojih nije postignut ciljni nivo LDL holesterola i pored uzimanja maksimalno tolerantnih doza statina i ezetimiba, treba razmotriti PCSK9 inhibitora rano nakon događaja (ako je moguće tokom hospitalizacije zbog AKS).

## 11.1. NOVI KONCEPTI U PREPORUKA ZA MENADŽMENT DISLIPOPROTEIMENIJA 2019.

**Tabela 11. Novi koncepti u preporuka za menadžment dislipoproteimienija 2019.**

### Intenzivnija redukcija LDL holesterola kroz kategorije KV rizika

- Za sekundarnu prevenciju kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom preporučuje se redukcija LDL holesterola i ciljni LDL holesterol  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl).
- Za pacijenta sa ASKVB koji dožive drugi vaskularni događaj u roku od dvije godine (ne nužno iste vrste kao prvi događaj) dok uzimaju maksimalno tolerantnu statnsku terapiju, može se razmotriti ciljni LDL holesterol  $< 1,0$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl).
- U primarnoj prevenciji za osobe sa vrlo visokim KV rizikom, ali bez familijarne hiperholesterolemije, redukcija LDL holesterla za  $\geq 50\%$  od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl). Za osobe sa vrlo visokim rizikom (sa drugim faktorima rizika ali bez ASKVB), u primarnoj prevenciji treba razmotriti iste ciljeveza sniženje LDL holesterola.
- Za pacijente sa visokim rizikom preporučuje se redukcija LDL holesterola za  $\geq 50\%$  od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl).
- Za osobe sa umjerenim rizikom treba razmotriti ciljni LDL holesterol  $< 2,6$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl).
- Za osobe sa niskim KV rizikom može se razmotriti ciljni LDL holesterol  $< 3,0$  mmol/l ( $< 116$  mg/dl).

## | 12. PREPORUČENE DIJETE KOD PACIJENATA SA LIPIDNIM POREMEĆAJIMA

### Korisni nutritivni savjeti za pacijente sa lipidnim poremećajem

- Birati artikle sa najnižim sadržajem masti, holesterola i šećera.
- Mjeriti hranu prije konzumiranja, kako bi se ispoštovala količina planiranih masti i šećera u obroku
- U težim slučajevima visokih triglicerida i/ili holesterola neophodno je cijeli život pridržavati se preporuka za pravilnu ishranu
- Uspjeh liječenja prvenstveno zavisi od pravilne ishrane (pravilnog izbora namirnica i pravilne pripreme hrane)
- Posebnu pažnju obratiti na korištenje masnoća. Kuvanu hranu pripremati na vodi, a pri kraju kuvanja dodati malu količinu preporučene masnoće. Jednom upotrijebljeno ulje ne treba koristiti više puta. Veoma je štetno pržiti i peći namirnice u masnoći! Ne zapržavati jela.
- U toku dana preporučuju se manje količine mesa. Korisno je u toku sedmice 2-4 puta obrok mesa zamijeniti ribom, prije svega morskom ribom. Jednu količinu mesa (otprilike 1/5) zamijeniti sojom.
- Korisno je pasulj i druge mahunarke što češće koristiti u zamjenu za meso.
- Korisno je povećati konzumiranje dijetetskih biljnih vlakana: hljeb od crnog ili integralnog brašna, dodavati mekinje, koristiti što više zob (kuvanu), zobene pahuljice (u jogurtu, čorbama), neoguljene jabuke, kelj, kupus, brokulu, krastavac, celer kao povrće ili kao salte
- Svakodnevno koristiti bijeli i crveni luk kako u salatama tako i u varivima i drugim jelima
- Smanjiti unos kuhinjske soli (maksimalno 5 g/dan, optimalno 3 g/dan). Dozvoljeno je koristiti jabukovo sirće, začinsko bilje, morsku so, a isključiti majonezu, kečap i druge prelive za salatu, sojin sos
- Alkohol i pušenje ne preporučuje se
- Ako pacijent ima prekomjernu tjelesnu masu ili gojaznost, mršavljenje i svakodnevna fizička aktivnost mogu pomoći u snižavanju TG-a i holesterola u krvi. Neophodno je normalizovati tjelesnu masu i održavati je u normalnim granicama uhranjenosti. Korisno je mjeriti tjelesnu masu jednom u 2-3 nedjelje. U konsultaciji sa nutricionistom/dijetetičarom procijenti koliki je dnevni energetska unos i planirati redukciju dijete.
- Ukoliko istovremeno pacijent ima i povišen krvni pritisak najstrožije je zabranjeno pušenje, a strogo treba voditi računa o smanjenom unosu kuhinjske soli (ne više od 3 g/dan). Pri tome treba voditi računa da se značajne količine soli nalaze u slanim

začinima ( na primjer vegeta, i drugi dodaci jelu) zatim u mesnim konzervama, suhomesnatim proizvodima, industrijskim proizvodima gotove hrane, hljebu i pecivima, brze hrane i raznim prelivima za hranu, a u manjim količina i u mlijeku i mliječnim proizvodima.

- Neophodno je svakodnevno se baviti fizičkom aktivnosti primjerno zdravstvenom stanju organizma. Postepeno povećavati fizičku aktivnost. Nastojati provoditi fizički aktivan 150 minuta/ sedmično (brzo hodanje 3-4 km, trčanje, plivanje, vožnja bicikla, jutarnja gimnastika...)
- Ako pacijent boluje od dijabetesa, mora da sarađuje sa porodičnim ljekarom, endokrinologom i nutricionistom/dijetetičarom da mu se odredi odgovarajući dijetetski režim. Oboljeli od dijabetesa ne smiju da koriste šećer i sva jela u kojima se nalazi šećer, dok su količine skrobinih namirnica (hljeb i drugi proizvodi od brašna, krompir, krtolasto povrće, bijela riža) ograničeni
- Samo uz konsultaciju sa ordinirajućim doktorom uzimati lijekove i mijenjati plan ishrani kako bi snizili TG i/ili holesterol u krvi.
- Ako pacijent uzima druge lijekove mora provjeriti sa svojim ljekarom njihovo djelovanje. Neki lijekovi mogu povećati TG ili holesterol.

### Preporuke vezane za nači života u cilju liječenja lipidnih poremećaja

Uzrok lipidnih poremećaja je često multifaktorski. Terapija treba da je individualna, kako bi se usmjerila na pojedinačne riziko faktore, za koje se smatra da su najviše doprinijeli poremećaju, a uslovljeni su pogrešnim načinom života.

Pitanja namijenjenih pacijentima za procjenu načina života (tabeli 12) se mogu prikupiti relativno brzo, tokom posjete doktoru. One pružaju ključne informacije o načinu života pacijanta, koje treba modifikovati u slučaju lipidnih poremećaja.

#### Tabela 12. Pitanja o procjeni načinu života bolesnika sa lipiidnim poremećajima

1. Koliko često konzumirate napitke sa dodanim šećerom (bezalkoholna pića, voćna pića, slatki čaj ili sportska/energetska pića)?
2. Da li pijete alkoholna pića (pivo, vino ili žestoka pića)?
  - a. Ako je odgovor da, navesti u kojoj količini i koja je učestalost konzumiranja?
3. Da li pijete alkoholna pića (pivo, vino ili žestoka pića)?
  - a. Ako je odgovor da, navesti u kojoj količini i koja je učestalost konzumiranja?
4. Koliko često konzumirate hranu prženu u dubokom ulju ili bogatu zasićenim mastima (npr. puter, kokosovo i druga tropska ulja, punomasne mliječne proizvode ili masno crveno meso), kao i pizzu?
5. Da li ste se ugojili u protekloj godini?

a. Ako je odgovor da, koliko kilograma ste se ugojili?

6. Da li ste fizički aktivni?

a. Ako je odgovor da, koja je fizička aktivnost? Koliko je često provodite?

Preporuke koje doktori savjetuju pacijentima za podsticanje i podršku o zdravom načinu života su opisane u tabeli 13.

**Tabela 13. Preporuke pacijentima za podsticanje zdravog načina života**

1. Umjesto šećerom zaslađenih pića, probajte piti beskaloričnu gaziranu vodu sa kriškom limuna.
2. Umjesto da jedete pecivo, desert ili slatkiše, pojedite svježe voće ili komadić crne čokolade.
3. Ako pijete alkohol, popijte jedno pivo ili čašu vina umjesto miješanog pića (koje ima puno alkohola, šećera i kalorija).
4. Ako ste odlučili da redukujete tjelesnu težinu, slijedite zdrave preporuke za mršavljenje kojima se postiže polagano, kontinuirano mršavljenje, umjesto modernih brzih dijeta.
5. Uključivanjem kratkih šetnji umjesto sjedenja povećajte nivo fizičke aktivnosti u svoj svakodnevni život. Nosite male utege tokom šetnje.
6. Preduzmite male korake da povećate svoju fizičku aktivnost tako što ćete parkirati automobil na kraju parkinga umjesto blizu ulaza, penjite se stepenicama umjesto liftom i krećite se više tokom dana.

Efekti korekcije načina života na povišene nivoe triglicerida sumirani su u tabeli 14.

**Tabela 14. Korigovanje životnog stila kod pacijenata s hipertrigliceridemijom**

Intervencija u životnom stilu	Smanjenje triglicerida (%)	Procijenjeni efekt intervencije
Gubitak težine	do 70%	Mršavljenjem većina pacijenata će vjerovatno smanjiti nivo triglicerida 10-20%, međutim, istraživanja su pokazala da se kod nekih pacijenata može postići i do 70%.
Promjene u ishrani (uključujući alkohol – ograničiti ili potpuno isključiti)	>70%	Efekt dijetoterapije može varirati ovisno o osnovnom nivou triglicerida i koliko se pacijenti striktno pridržavaju preporuka za ishranu
Fizička aktivnost i vježbanje	do 30%	Efekt fizičke aktivnosti može varirati ovisno o vrsti, trajanju i intenzitetu aktivnosti

**Kada su trigliceridi preko 1000 mg/dL/11,3 mmol/L** prisutna je opasnost od **pankreatitisa**. Pravi izbori ishrane je važna karika liječenja ovakvih slučajeva. Plan obroka sa veoma niskim sadržajem masti (20-30 grama/dan, odnosno 10-15% od ukupnog dnevnog energetskog unosa) je veoma važan za snižavanje ozbiljno povišenih vrijednosti triglicerida.

Svi obroci treba da sadrže vrlo malo masti i visok sadržaj vlakana. Takođe je važno sljedeće:

- Izbjegavati alkohol, uključujući pivo ili vino
- Izbjegavati voćne i gazirane sokove ili druga zaslađena pića
- Izbjegavati slatkiše ili deserte (npr. torte, bombone, keks, pite, peciva, sladoled)
- Izbjegavati dodavanje šećera i njegovih zamjena (npr. sirupa ili meda)

Kod većine osoba koje koriste plan ishrani za snižavanje triglicerida doći će do snižavanja TG u krvi za oko 2 sedmice. Kada se snize TG ispod 500 mg/dL/5,6 mmol/L, može se polako dodavati više masti u obroke. Konzumiranje hrane sa visokim sadržajem masti, šećera ili alkohola uzrokuje ponovo porast TG, ako je u pitanju vrlo rijedak genetski uzrok visokih TG u krvi. Pacijent u tom slučaju moraju do kraja života ostati na ishrani sa veoma malo masti, zbog čega je potrebno uključiti registrovanog dijetetičara/nutricionistu, koji će uraditi plan ishrane u kojem će biti zastupljene sve hranljive materije potrebne organizmu. Ovo može značiti da osim izbalansiranih makronutrijenata i prilagođenog energetskog unosa planiraće se i uzimanje dodatka ishrani poput MCT ulja ili vitamina i minerala.

Preporuke za ishranu pacijente sa povišenim holesterolom su date u tabeli 15.

**Tabela 15. Preporuke za ishranu pacijente sa povišenim holesterolom**

Prehrambeni proizvodi	Nutrijenti	Savjeti za pacijente
Mliječni proizvodi,	Sadrže zasićene masti i holesterol	Povećavaju LDL holesterol. Mliječni proizvodi sadrže značajne količine zasićenih masti. Korisno je izbjegavati sve mliječne proizvode s dodatkom šećera. Izbjegavati punomasno mlijeko, mliječne pavlake, kajmak, putar, punomasni sirevi >25% m.m, šlag, mliječni sladoled  Konzumirati manje masne ili nemasne mliječne proizvode (obrano mlijeko do 1,5% m.m, jogurt do 1% m.m., kiselo mlijeko od obranog mlijeka, nemasni mladi sir)

Meso, jaja, riba	Sadrže zasićene masti i holesterol	<p>Povećavaju LDL holesterol, jer crveno meso, piletina i riba sadrže značajne količine zasićenih masti. Holesterol se nalazi u namirnicama životinjskog porijekla, posebno u jajima. Izbjegavati prerađeno meso peradi, kao i svinjsko meso, sva masna mesa, iznutrice, paštete, mesni doručak i ostale mesne prerađevine. Obavezno izbjegavati proizvode od svinjskog mesa (slaninu, čvarke, kulen, kobasice, salamu) I žumance jaja.</p> <p>Dozvoljeno je konzumirati bijelo meso ćureće i pileće, bez kože, nešto rjeđe konzumirati govedinu, teletinu i jagnjetinu, bez vidljivih masnoća i u malim količinama konzumirati prerađevine od mesa peradi i drugog dozvoljenog mršavog mesa (pileća i ćureća prsa, 1-2 lista praške šunke i viršle), isključivo konzumirati bjelance jajeta.</p>
Palmino i kokosovo ulje	Sadrže zasićene masti	Izbjegavati konzumiranje, jer njihov učinak na lipide u krvi je sličan zasićenim mastima životinjskog porijekla (svinjska mast, loj, putar). Konzumiranje kokosovog ulja značajno povećava nivo ukupnog, LDL i HDL holesterola u poređenju sa konzumiranjem netropskih biljnih ulja.
Djelomično hidrogenizovana ulja	Sadrže trans masti	Trans masti povećavaju LDL holesterol. U većoj količini nalaze se u prženoj brznoj hrani, tvrdom margarinu, industrijski prerađenoj hrani, preprženim uljima, a u tragovima nađene su i u proizvodima životinjskog porekla (meso i mlijeko preživara). Unos trans masti iznad približno 3% dnevnog energetskog unosa proporcionalno povećava nivo LDL holesterola.
Biljna ulja	nezasićene masti	Zamjena zasićenih masti nezasićenim značajno smanjuje LDL holesterol. Međutim, sva ulja su mješavine koje sadrže različite količine zasićenih masti. Na primjer, maslinovo ulje ima otprilike 13% zasićenih masti. Osim toga, sve masti su energetski guste (9 kcal/g) i mogu pokrenuti gojaznost.

Kod srčanih bolesti dobro je izbjegavati korištenje dodanih ulja u pripremi hrane. Obavezno izbjegavati: svinjsku mast, loj, putar, čvrsti margarin, biljnu mast

Dozvoljeno je konzumirati maslinovo i druga hladno cijeđena ulja (suncokretovo, kukuruzno, sojino, bundevino-u manjim količinama), meki (soft) margarin – jednom nedjeljno tanki namaz.

Povrće, voće, mahunarke	Sadrže izuzetno malo zasićenih masti, ne sadrži kolesterol, bogati su rastvorljivim vlaknima	Vlakna iz ovih namirnica smanjuju koncentraciju holesterola preko izlučivanje žuči i posredno preko insulina snižavanjem sinteze holesterola fermentacionim produktima rastvorljivih vlakna. Ne konzumirati: pržen krompir, slano konzervisano povrće (turšija) i povrće pripremljeno sa mastima i zaprškom, a od voća kokosov orah, datule, suvo i kandirano voće. Dozvoljeno je konzumirati: sve vrste svježeg i smrznutog povrća, pripremljenog bez masnoće (posebno grašak, mahune, sočivo), krompir kuvan ili pečen u kori, što više svježih salata. Od voća dozvoljeno je; svježije jabuke sa ljuskom, trešnje, višnje, kajsije, breskve, kruške, narandže, grejp, limun, mandarine, jagode, maline, kupine, ribizle, borovnice, lubenice, dinje, anans, kivi, banan, zamrznuto voće.
Soja i proizvodi od soje	Sadrže izoflavone i vlakna	Koriste se kao zamjena za meso, mliječne proizvode ili jaja u ishrani i na taj način smanjuju unos zasićenih masti i holesterola. Međutim, sojini izoflavoni takođe imaju inhibitorski efekat na sintezu holesterola, a sadržaj vlakana u hrani od soje pospješuje izlučivanje holesterola.
Orašasti plodovi (bademi, kikiriki, orasi, lješnjaci, indijski orasi), sjemenke i žitarice, određeni margarini	Sadrže sterole, stanole masti	Utvrđeno je da steroli i stanoli smanjuju LDL holesterol 10-16% i da snižavaju trigliceride za 0,8-28%. Sadrže malo zasićenih masti, u poređenju sa mliječnim proizvodima ili mesom. Hipolipidemijski efekte je i zbog sadržaja vlakana ili biljnog sterola. Međutim, zbog povećane kaloričnosti treba ih umjereno konzumirati.



Žitarice i proizvodi od žitarica	Sadrže izuzetno malo zasićenih masti, ne sadrži holesterol, bogati su rastvorljivim vlaknima	Izbjegavati bijeli hljeb, kao i masna tijesta (lisnato tijesto, tijesto sa putrom i jajima, kroasani), slani krekeri, slani štapići, čips, smoki.  Dozvoljeno je: smeđa riža, integralni ili crni hljeb, polubijeli hljeb, integralna tjestenina, nemasna peciva, zob, ječam, pšenične mekinje, zobene, ječmene i ražene pahuljice.
Slatkiši	Sadrže zasićene i trans masti, šećer, holesterol Nemaju dijetna vlakna	Treba izbjegavati: sve kolače sa kremom na bazi pavlake ili putra, mliječne čokolade i proizvoda od čokolade, u masnoći pržena i pečena tijesta (uštipci, krofne, palačinci), mliječni sladoled  Dozvoljeno je konzumirati: suve kolače pripremljene bez masnoće, med- jedna kašičica na dan, marmelada sa manje šećera ili ona za dijabetesne bolesnike, voćni sladoled i voćne salate bez pavlake, puslice
Kafa i druga pića	Sadrže kafestol, alkohol, zasićene i trans masti	Kafestrol povećava ukupni holesterola 8 mg/dL , LDL holesterola 5 mg/dL i triglicerida za 13 mg/dL. Nefiltrirana kafa je štetnija od filtrirane. Izbjegavati pića sa čokoladom, kakaom i drugi napitci sa punomasnim mlijekom, jer sadrže zasićene i trans masti  Dozvoljeno je konzumirati: mineralne vode, biljne čajeve, sve voćne sokove, vino (najviše 2 dL/dan, crna kafa ne više od dvije male šoljice/dan (preporučuje se filtrirana)
Začini	So, zasićene masti	Izbjegavati majonezu, prelive za salate. Dozvoljen je senf, jabukovo sirće, začinsko bilje, kuhinjska so najviše 3 g/dan, morska so.

Promjene u ishrani mogu potaknuti gubitak težine, što je korisno za poboljšanje koncentracije lipida u krvi. Ovo se posebno odnosi na biljnu ishranu. U prosjeku, gubitka težine za svaki kilogram smanjuje nivoe LDL holesterola i triglicerida za otprilike 1 mg/dL.

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dijata

Iako se dijata DASH dijata fokusira na poboljšanje vrijednosti krvnog pritiska, rezultati

na sniženje nivoa lipida su takođe dokumentovani. Meta-analiza 20 randomiziranih kontrolisanih studija sa podacima od više od 1900 ispitanika pokazala je značajno poboljšanje ukupnog i LDL holesterola kod pojedinaca nakon što su pratili DASH dijetu od dve do 24 nedelje. DASH je odličan prehrambeni režim i za osobe oboljele od dijabetesa, osobe koje pate od metaboličkih poremećaja, za žene koje imaju problema s policističnim jajnicima, ili za one koji žele poboljšati srčano zdravlje. Dokazano je da snižavanje krvnog pritiska i holesterol, smanjuje i rizik od nastanka nekoliko vrsta raka, srčanih oboljenja, infarkta, bubrežnih kamenca i dijabetesa. Ova dijeta bogata je povrćem, voćem i integralnim žitaricama, uključuje nemasne ili niskomasne mliječne proizvode. Ograničava hranu bogatu zasićenim mastima, kao što su masno meso i punomasni mliječni proizvodi. DASH dijeta takođe ograničava natrijum na 1500-2300 miligrama dnevno

### **Žitarice: 6 porcija dnevno**

U grupu žitarica (pšenica, raž, ječam, zob, heljda, proso i kukuruz) ubrajamo hljeb i proizvode od žitarica, rižu i tjesteninu. Primjeri jedne porcije serviranja žitarica uključuju 1 (30 g težine) krišku hljeba od integralnog brašna, ili 2 kašike žitarica, riže ili tjestenine. Žitarice se preporučuju u ishrani osoba sa šećernom bolesti jer su izvor vlakana, minerala i vitamina. Potrebno je pridržavati se uobičajene porcije serviranja po jedinicama za oboljele od šećerne bolesti, jer su žitarice glavni izvor energije i ugljenih hidrata. Prednost treba dati zobi, ječmu, heljdi, raži i sl.

### **Povrće: 3 do 4 porcije dnevno**

Primjeri jedne porcije povrća uključuje 120 g sirovog zelenog lisnatog povrća ili 120 g isjeckanog sirovog ili kuvanog povrća i 125 ml svježe iscijeđenog soka od povrća. Polovinu tanjira treba činiti povrće, jer je izvor vlakana, minerala i vitamina. U odnosu na meso i žitarice, povrću uvijek treba dati prednost. Nema zabranjenog povrća, naprotiv kod većine povrća nemamo nikakvih ograničenja jer imaju malu kalorijsku vrijednost i sadrže veoma malo ugljenih hidrata. Prvi izbor neka bude zeleno lisnato povrće jer je izvor vitamina C, folne kiseline, kalijuma, magnezijuma, kalcijuma, željeza, vlakana i fitohemikalija. Karotenoidi iz špinata (beta karoten, lutein i zeaksantin) štite od očnih oboljenja poput makularne degeneracije. Mahune su izvor vitamina A i C, flavonoida, kalijuma, željeza i vlakana dok crveni luk, bijeli luk i praziluk imaju antibakterijska svojstva, jačaju imunitet i djeluju protivupalno. Paradajz sadrži likopen, snažan antioksidans, a gljive su izvor selena, željeza, kalcijuma, fosfora, kalijuma, cinka, vlakana, proteina i vitamina C. Ako se poštuje lanac smezavanja, smrznuto povrće je takođe dobar izbor, ali kod konzerviranog povrća treba pripaziti na količinu soli koja je navedena na deklaraciji upakovanog proizvoda i uvijek ga dobro isprati vodom prije jela. Skrobno povrće, poput krompira i mladog graška, ubraja se u zamjene za hljeb i bogato je ugljenim hidratima.

### **Voće: 4 porcije dnevno**

Poput povrća, voće je takođe izvor vlakana, minerala i vitamina, međutim bogato je

šećerom pa mu kalorijska vrijednost nije zanemariva. Jedna porcija sadrži 15 g ugljenih hidrata, oko 60 kcal, a porciju serviranja čini komad manjeg voća, ½ šolje svježeg, smrznutog ili konzerviranog voća ili 125 mL svježeg 100% soka, bez dodanog šećera. Voće je idealna hrana za desert s jogurtom ili kao sastavni dio doručka sa žitaricama. Prednost treba dati bobičastom voću (borovnice, kupine, maline, jagode) jer je bogato fitonutrijentima koji pomažu u prevenciji hroničnih bolesti kao što su bolesti srca i šećerna bolest, karcinomi. Siromašno je kalorijama, a bogato vlaknima i vitaminom C. U samo 20 g borovnica imamo 35 mg antocijanina, flavonoida koje ima zaštitnu ulogu i djeluje povoljno na zdravlje ljudi. Citrusi, kivi, breskve i marelice izvor su vitamina C, folata i kalijuma dok jedna jabuka dnevno uistinu čuva zdravlje, bogata je dijetnim vlaknima. Uvijek treba birati sezonsko voće.

### **Mliječni proizvodi: 2 do 3 porcije dnevno**

Mlijeko, jogurt, sirevi i drugi mliječni proizvodi glavni su izvor kalcijuma, vitamina D i proteina. Važno je odabrati mliječne proizvode s nižim postotkom mliječne masti. Preporuka za unos su da od 2 porcije, jedna bude u obliku napitka (mlijeko, bijela kava, kakao), a druga kao fermentirani mliječni proizvod (jogurt, kefir, kiselo mlijeko). Treća porcija najbolje je da bude svježi malo masni ili nemasni sir, mozzarella ili sl. jer ima manji udio mliječne masti. Ako imate poteškoća s probavljanjem mlijeka zbog intolerancije na laktozu, birajte fermentirane mliječne proizvode koji već imaju djelomično razgrađen mliječni šećer ili jednostavno treba odaberiti proizvode bez laktoze. Količina serviranja napitka je 250 mL, a sira od 45 do 60 g.

### **Mršavo meso, perad i riba: 3 do 6 porcija dnevno**

Meso je bogato proteinima, vitaminom B, željezom, magnezijumom i cinkom. Treba izabrati nemasno meso, meso peradi bez kože i vidljivih masnoća: piletinu, ćuretinu, junetinu, teletinu i sl. te ribu i plodove mora. Porcija serviranja je 30 g kuvanog mesa, mesa peradi ili ribe te jedno jaje ili 2 bjelanca, dok jedan obrok sadrži najčešće od 60 do 120 g. Kad god možete, prednost treba dati ribi, pogotovo plavoj morskoj (srdela, skuša, tuna) i lososu kao kvalitetnom izvoru visokovrijednih proteina, vitamina D i omega-3 masnih kiselina. Eikosapentaenska (EPA) i dokozaheksanska (DHA) masna kiselina djeluje protivupalno i regulišu proinflatatorne citokine. Biljna hrana kao što su bob, leća, soja, slanutak, grah i grašak sadrže ugljene hidrate, ali mogu biti značajan i kvalitetan izvor proteina.

### **Orašasti plodovi, sjemenke i mahunarke: 3 obroka nedjeljno**

Bademi, sjemenke suncokreta, grah, grašak, leća i druga hrana iz ove grupe dobar su izvor vlakana, magnezijuma, kalijuma i proteina. Bogati su fitohemikalijama, koje imaju zaštitnu ulogu u prevenciji kardiovaskularnih bolesti i nekih tipova zloćudnih bolesti. Veličine serviranja su male i namijenjene su konzumiranju samo nekoliko puta nedjeljno jer su značajno kalorične. Jedna porcija orašastih plodova iznosi 45 g što uključuje šolje

orašastih plodova, 2 kašike sjemenki ili ½ šolje kuvanog pasulja ili sočiva (oko 120 g).

### **Masti i ulja: 2 obroka dnevno**

Masti su najkoncentrovaniji izvor energije od svih makronutrijenata. Izvor su masnih kiselina i esencijalnih masnih kiselina, te doprinose apsorpciji kalcijuma i iskorištavanju vitamina topivih u mastima (A, D, E i K), te pomaže imunološkom sistem. Porcija serviranja odgovara jednoj čajnoj kašikici margarina, maslaca ili ulja, 1 supenoj kašiki majoneze ili 2 supene kašike preliwa za salatu. Vrsta masnih kiselina je mnogo važnija od ukupne količine unesene masti, tako da DASH ishrana nastoji postići ravnotežu ograničavanjem ukupne masti na manje od 30% dnevnih kalorija iz masnoće, s naglaskom na zdravije nezasićene masti. Previše masti ipak povećava rizik od razvoja bolesti srca, šećerne bolesti i gojavnosti, u kojem su trans masti najveći krivci. Najviše ih ima u procesiranoj hrani, grickalicama i konditorskim proizvodima.

### **Slatkiši: 5 ili manje porcija nedjeljno**

Iako se slatkiši ne moraju potpuno izbaciti, međutim, ako se slijede DASH pravila onda je količina vrlo rigorozna. Jedno serviranje je 1 kašikica marmelade/džema ili 1 kašikica šećera ili čaša zaslađene limunade. Vještačka sladila mogu biti zamjena za šećer, ali potrebno ih je razumno koristiti.

### **Začini**

Cejlonski cimet je izvrstan začim, ali ne može zamjeniti propisane lijekove. Bosiljak, ima izuzetno bogata nutritivna svojstva. To je aromatična biljka koju koristimo više u ljetnim mjesecima, odlično se uklapa u koncept zdravog obroka dinstanog paradajza i luka na maslinovom ulju. Kombinacija đumbira, kurkume i kajenskog bibera često se povezuje kao začini koji služe u svrhu prevencije raka. Iako imaju snažna anitoksidativna svojstva, čvrstih dokaza za ove tvrdnje nema.

### **Alkohol, kofein i napitci**

Pijenje previše alkohola može povećati krvni pritisak. Ne preporučuje se više od jednog pića dnevno, a za žene i manje. Pijenje do 2 šolje kafe dnevno, ima sve više dokaza da pozitivno utiče na zdravlje, no kod većine osoba s povišenim krvnim pritiskom kava ipak privremeno povisuje krvni pritisak, a poznato je da može povisiti i holsterol. Napitci, ako se ne pripremaju sa šećerom i mlijekom, ne sadrže ugljene hidrate, te nemaju gotovo nikakvu kalorijsku vrijednost i pogodni su za osobe sa šećernom bolesti. Stoga, uz biljne čajeve, dobar je čaj od piskavice, stolisnika i zeleni čaj koji je bogat fitohemikalijama.

## | 13. DOBRO JE ZNATI

### Šta reći porodici?

Dislipidemije su česti uzročnici ateroskleroze. Međutim, koncentracije holesterola i triglicerida u serumu mogu se smanjiti ishranom sa manje zasićenih masti, holesterola, transmasnih kiselina i ukupne masti u obrocima, kao i redovna fizička aktivnost i izbjegavanje duvana. Povećan dnevni unos dijetnih vlakana, sojine hrane i fizička aktivnost djelovaće veoma efikasno. Članovi porodice pacijenta često su u riziku od poremećaja lipida i drugih kardiovaskularnih problema. Njihovo ključivanje u program pravilne ishrane i promjena načina života koji je predlažen pacijentu, uključujući i prestanak pušenja, ukoliko su pušači, podstaći će pridržavanje pacijenata i poboljšati zdravlje ostalih članova porodice

## | 14. SAVJETI ZA PACIJENTE

Glavni oslonac u liječenju hiperlipidemije je korigovanje ishrane i načina života, nakon čega slijedi, prema potrebi, terapija lijekovima. Iako se dislipidemija obično rješava statinima, važno je da pacijenti razumiju da abnormalnosti lipida nisu uzrokovane „nedostatkom statina“, već su uzrok prehrambeni faktori, naročito punomasni mliječni proizvodi, masna mesa, jaja i hidrogenizovana ulja i odsustvo rastvorljivih vlakana u ishrani.

Američko udruženje za srce u 2021. godini u smjernicama ishrane za zdravo srce ističe 10 ključnih preporuka, naučno utemeljenih, u kojima se naglašava važnost cjelokupnog načina ishrane, a ne pojedinačnih namirnica ili nutrijenata i naglašava ključnu ulogu ishrane u svim fazama života. Ključne preporuke su:

1. Prilagoditi energetske unosa i potrošnju energije u cilju postizanja/održavanja normalne (zdrave) tjelesne težine
2. Konzumirati više raznovrsnog voća i povrća
3. Birati hranu i proizvoda od cijelog zrna žitarica
4. Birati kvalitetne ("zdrave") izvore proteina (uglavnom biljne; redovan unos ribe i morskih plodova; nemasnih ili malo masnih mliječnih proizvoda; a ako se želi konzumirati meso ili perad, odabrati nemasne komade i industrijski neprerađene namirnice)
5. Koristiti tečna biljna ulja umjesto čvrstih masti, tropskih ulja i djelimično hidrogenizovanih masti
6. Birati neprerađenu ili minimalno prerađenu hranu umjesto visoko prerađene hrane
7. Minimizirati unos pića i hrane sa dodatkom šećera

8. Birati i pripremati hranu sa malo soli ili bez soli
9. Ako se do tad nije konzumirao alkohol, ne počinjaiti konzumirati ga, a ako se odluči konzumirati ograničiti mu količine

Pridržavati se smjernica bez obzira na to gdje se priprema ili konzumira hrana.

## **| 15. PROJEKAT SMANJENJA LDL HOLESTEROLA SA NAJSAVREMENIJOM TERAPIJOM U SEKUNDARNOJ PREVENCIJI I VELIKI KARDIOVASKULARNI DOGAĐAJI: REGISTAR REPUBLIKE SRPSKE (RS-ACS)**

### **Uvod**

Epidemiološke, genetske i interventne studije ukazuju na to da viši nivoi lipoproteina niske gustine (LDL) izazivaju aterosklerotske kardiovaskularne događaje. Takođe, ispitivanja su pokazala da smanjenje LDL holesterola smanjuje kardiovaskularne neželjene događaje nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS). Dakle, kamen temeljac za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti je liječenje terapijama za snižavanje LDL holesterola.

Podaci sugerišu da je, bez obzira na koncentracije LDL holesterola prije tretmana, relativno smanjenje kardiovaskularnog rizika po jedinici smanjenja LDL holesterola konzistentno. Klinička ispitivanja su pokazala da pacijenti sa višim početnim nivoima LDL holesterola imaju najviše koristi od smanjenja LDL holesterola. Nadalje, terapije sa većim apsolutnim snižavanjem LDL holesterola povezane su sa najvećim smanjenjem mortaliteta. Međutim, studije koje procenjuju ovaj odnos u ispitivanjima pacijenata sa unapred definisanim karakteristikama često nisu reprezentativne za pacijente viđene u stvarnoj kliničkoj praksi. Postoji malo informacija o procijeni povezanosti između ranih promijena u nivou LDL holesterola i intenziteta terapije statinima nakon infarkta miokarda sa dugoročnom prognozom kod pacijenata iz svakodnevne prakse. Stoga je cilj projekta da se procijeni povezanost promjena LDL holesterola sa prognozom kod pacijenata koji prežive AKS.

### **Metode**

#### **Studijska populacija**

Pacijenti stariji od 18 godina sa AKS će biti praćeni u pogledu mortaliteta i velikih kardiovaskularnih događaja najmanje jednu godinu. Svi pacijenti primljeni sa AKS u koronarne jedinice bolnice u Banja Luci, Prijedoru, Doboju, Bijeljani, Istočnom Sarajevu, Foči i Trebinju će biti uključeni. Registar će obuhvatiti podatke o karakteristikama pacijenata, kao i podatke o akutnom tretmanu i koronarnim intervencijama, te sekundarnoj prevenciji.

Pacijenti će biti uvedeni u registar nakon prvog ili rekurentnog AKS, bez obzira na prethodni tretman statinima, ako su preživjeli inicijalni incident.

## Ishodi

Ispitanici će biti praćeni 6 do 10 nedelja nakon otpusta iz bolnice, te na svaka 3 mjeseca od uključjenja. Praćenje obuhvata kontrolne vrijednosti LDL holesterola na svakoj viziti, te promjene u terapiji za snižavanje LDL holesterola (slika 4). Praćenje kardiovaskularnih neželjenih događaja obuhvata: smrtnost od svih uzroka, kardiovaskularni mortalitet, ponovni AKS, ishemijski moždani udar, hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije, te potrebu za ponovnom revaskularizacijom miokarda.

Low-density lipoprotein cholesterol **R**eduction with state-of-the-art therapy in **S**econdary prevention and major cardiovascular **A**dverse events: Republic of **S**rpska registry (**RS-ASC study**). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05081336



Slika 4. Algoritam praćenja bolesnika u registru republike srpske (RS-ASC)

## Statističke analize

Kontinuirane varijable će biti predstavljene kao medijane, kvantili 1 i 3 i grupe upoređene korišćenjem Kruskal–Volisovog testa. Kategoričke varijable će biti predstavljene kao brojevi i procenti, a grupe upoređene korišćenjem hi-kvadrat testova. Analiza će podrazumijevati računanje razlike u LDL holesterola između hospitalizacije i kontrolnih vizita. Pacijenti će biti stratifikovani prema kvartilnoj promjeni nivoa LDL holesterola od AKS do kontrolne vizite. Demografske i druge osnovne karakteristike će biti upoređene u ovim kvartilima. Pored toga, pacijenti će biti stratifikovani prema povećanju (bez smanjenja), <50% i ≥50% smanjenja LDL holesterola. Odnos promjene LDL holesterola i intenziteta terapije za svaki klinički ishod će biti predstavljen kao kumulativne Kaplan-Majerove krive, a povezanost

između kvartila promjene LDL holesterola i intenziteta terapije sa ishodima će se istražiti korišćenjem prilagođene Koks-regresione analize.

Podaci koji nedostaju u kovarijatima će biti imputirani sa višestrukim imputacijama pomoću lančanih jednačina. Sve analize će biti obavljene u SPSS programskom sistemu.

Lokalni etički komitet u Univerzitetском kliničkom centru je odobrio projekat u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Projekat je registrovan na clinicaltrials.gov pod brojem NCT05081336.

## **| 16. UPITNIK ZA IDENTIFIKACIJU PREPREKA ZA PRIMJENU OPTIMALE TERAPIJE DISLIPIDEMIJA KOD ASKVB (prevedeno od autora Nathan D. Wong, PhD)**

- 1. Da li koristite tablice rizika za procjenu kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa aterosklerotkom kardiovaskularnom bolesti (ASKVB)?**
  - a. Da
  - b. Ne
- 2. Šta je po Vašem mišljenju poželjan nivo LDL-holesterola za pacijente sa ASKVB?**
  - a. <100 mg/dL (<2.5mmol/L)
  - b. <70 mg/dL (<1.8mmol/L)
  - c. <55 mg/dL (<1.4mmol/L)
  - d. <40 mg/dL (<1.0mmol/L)
  - e. Drugo: \_\_\_\_\_
- 3. Kojih preporuka se pridržavate kod određivanja terapije za visoko rizične pacijente sa ASKVB?**
  - a. ACC/AHA 2018 preporuke
  - b. Evropsko udruženje kardiologa (ESC) preporuke
  - c. Druge preporuke: \_\_\_\_\_
- 4. Kod pacijenata sa ASKVB, koje od navedenih parametara koristiš pri donošenju odluke o vrsti terapije? (označi sve koje koristiš)**



- a. LDL holesterol
- b. Ne-HDL holesterol
- c. Kalcijumski skor koronarnih arterija (ako imam nalaz)
- d. Lipoprotein(a)
- e. CRP
- f. Porodična anamneza
- g. Ništa od navedenog jer za pacijente sa ASKVB nije potrebna dalja stratifikacija rizika

**5. Navedite koja od navedenih terapija vam nije dovoljno poznata i ne propisujete je**

- a. Ezetimib \_\_\_\_\_ nije mi dovoljno poznata \_\_\_\_\_ ne propisujem
- b. Bempedoična kiselina \_\_\_\_\_ nije mi dovoljno poznata \_\_\_\_\_ ne propisujem
- c. PCSK9 inhibitor \_\_\_\_\_ nije mi dovoljno poznata \_\_\_\_\_ ne propisujem
- d. Inklisiran \_\_\_\_\_ nije mi dovoljno poznata \_\_\_\_\_ ne propisujem

**6. Šta biste preporučili kao početnu terapiju za 50-godišnjeg muškarca, uobičajene uhranjenosti, sa poznatom ASKVB koji uprkos promjenama stila života ima LDL holesterol 80 mg/dL ( 2 mmol/L)?**

- a. Samo nastaviti sa uvedenim promjenama stila života ili ih intenzivirati
- b. Niska ili umjereno visoka doza statina
- c. Visoka doza statina
- d. Ezetimib
- e. PCSK9 inhibitor
- f. Bempedoična kiselina

**7. Ukoliko prethodno pomenuti pacijent sa preležanim infarktom miokarda ima LDL holesterol 80 mg/dL ( 2 mmol/L) i pored terapije visokim dozama statina, šta biste sledeće poduzeli/dodali?**

- a. Samo intenzivirati promjene stila života
- b. Ezetimib
- c. Bempedoic acid
- d. Kombinacija of bempedoic acid and ezetimibe

- e. PCSK9 inhibitor
- f. Inklisiran

**8. Ukoliko prethodno pomenuti pacijent sa preležanim infarktom miokarda (ali bez druge ASKVB ili velikih faktora rizika) ima LDL holesterol 100 mg/dL ( 2.5 mmol/L) uprkos terapiji visokim dozama statina, šta biste sledeće dodali?**

- a. Samo intenzivirati promjene stila života
- b. Ezetimib
- c. Bempedoic acid
- d. Combination of bempedoic acid and ezetimibe
- e. PCSK9 inhibitor
- f. Inklisiran
- g. Ezetimib a potom PCSK9 inhibitor ukoliko LDL-H i dalje bude  $\geq 70$  mg/dL ( $\geq 1.8$ mmol/L)
- h. Ezetimib a potom Inklisiran ukoliko LDL-H i dalje bude  $\geq 70$  mg/dL ( $\geq 1.8$ mmol/L)

**9. Ukoliko je prethodno pomenuti pacijent preležao i infarkt miokarda i moždani udar u prethodne 3 godine, a LDL holesterol mu je 100 mg/dL ( 2.5 mmol/L) i pored terapije visokim dozama statina, šta biste sledeće poduzeli/dodali?**

- a. Samo intenzivirati promjene stila života
- b. Ezetimib
- c. Bempedoic acid
- d. Combination of bempedoic acid and ezetimibe
- e. PCSK9 inhibitor
- f. Inklisiran
- g. Ezetimib a potom PCSK9 inhibitor ukoliko LDL-H i dalje bude  $\geq 70$  mg/dL ( $\geq 1.8$ mmol/L)
- h. Ezetimib a potom Inklisiran ukoliko LDL-H i dalje bude  $\geq 70$  mg/dL ( $\geq 1.8$ mmol/L)

**10. Koliko je važan svaki od navedenih razloga zbog koga smatrate da odeđeni pacijenti sa potvrđenom ASKVB nisu na terapiji statinima ili nisu na preporučenim visokim dozama statina? (označi svaki od razloga kao: veoma važan, djelimično važan, neutralan, djelimično nevažan, ili potpuno nevažan)**

- a. Pacijent doživljava to kao rizik od oštećenja jetre

- b. Pacijent doživljava to kao rizik od dijabetesa
- c. Pacijent doživljava to kao rizik od gubitka pamćenja
- d. Pacijent doživljava to kao rizik od oštećenja mišića
- e. Pacijent ima bol u mišićima
- f. Pacijent ne razumije značaj redukcije faktora kardiovaskularnog rizika
- g. Pacijent želi najprije samo djetu i fizičku aktivnost
- h. Prekomjerno opterećenje tabletama
- i. Pacijent želi probati alternativnu / komplementarnu terapiju
- j. Propust ljekara da prepíše lijek zbog straha da pacijent može imati neželjene efekte ili oštećenje jetre

**11. Na koji način utvrdite da je pacijent netolerantan na statine i pređete na terapiju bez statina?**

- a. Kada pacijent svojevolumno prekine uzimati statine zbog bola u mišićima ili drugih neželjenih efekata
- b. Kada pacijent ponovno ima neželjene efekte nakon što je isti statin ponovno uključen u terapiju posle prekida.
- c. Kada pacijent ponovno ima neželjene efekte nakon što je ponovno uključen u terapiju isti statin ali u najmanjoj dozi ili pri bilo kojoj dozi drugog statina

**12. Kod pacijenta sa dokazanom ASKVB za koga je utvrđeno da ne toleriše statine a ima LDL-H 120 mg/dL ( 3 mmol/L ), koju terapiju treba uključiti?**

- a. Samo PCSK9 inhibitor
- b. ezetimib pa nakon toga PCSK9 inhibitor ukoliko je LDL-H i dalje  $\geq 70$  mg/dL ( $\geq 1.8$ mmol/L)
- c. ezetimibe followed by bempedoic acid if LDL-C remains  $\geq 70$  mg/dL
- d. combination of ezetimibe and bempedoic acid, then PCSK9i if LDL-C remains  $\geq 70$  mg/dL
- e. ezetimib pa nakon toga Inklisiran ukoliko je LDL-H i dalje  $\geq 70$  mg/dL ( $\geq 1.8$ mmol/L)

**13. Koji procenat vaših pacijenata sa ASKVB odbija da uzima statin zbog netolerancije ili drugih razloga?**

- a. Manje od 5%
- b. 5- <10%

- c. 10-25%
- d. Više od 25%

**14. Šta mislite da su najvažniji razlozi (rang po važnosti, 1 je najvažniji, 6 najmanje važan) zašto pacijenti sa ASKVB koji i dalje imaju LDL-H od 70 mg/dL ( $\geq 1.8\text{mmol/L}$ ) ili više dok su na statinu visokog intenziteta ne primaju dodatnu terapiju a snižavanje LDL-H?**

- a. Pacijent doživljava to kao rizik od neželjenih efekata
- b. Ljekari nisu upoznati sa drugim lijekovima osim statina
- c. Ljekari nisu upoznati sa dokazima o dodatnim kardiovaskularnim benefitima koje omogućavaju drugi lijekovi osim statina (ezetimibe, a posebno PCSK9 inhibitori)
- d. Neadekvatno praćenje pacijenata kako bi se identifikovali oni pacijenti kojima je potrebno dodatno sniženje nivoa LDL-H
- e. Zdravstveni radnik možda nije upoznat sa najnovijim smjernicama za terapiju dislipidemija
- f. Nedostatak kliničke podrške za procese pre-autorizacije novijih nestatinskih terapija

## **| 17. KLASIFIKACIJA PREPORUKA**

Pri pretrazi literature korištene su elektronske baze podataka i štampani materijali relevantni za specifičnu oblast kojom se vodič bavi. Stepen dokaza i nivo preporuke dati u kliničkim vodičima zasnivaju se na sledećim kriterijumima:

### **Stepen dokaza:**

Ia: Meta-analize, sistematski pregledi randomiziranih studija.

Ib: Randomizirane kontrolisane studije (najmanje jedna).

Ila: Sistematski pregledi kohortnih studija.

Ilb: Dobro dizajnirana kohortna studija i lošije dizajnirana randomizirana studija.

Illa: Sistematski pregledi "case control" studija.

IIIb: Dobro dizajnirana "case control" studija, "correlation" studija.

IV: Studije slučaja ("case-series") i loše dizajnirane opservacione studije.

V: Ekspertska mišljenja.

## Nivo preporuka:

Nivo preporuke	Na osnovu stepena dokaza	Obrazloženje
A	Ia i Ib	Zahtijeva bar jednu randomiziranu kontrolisanu studiju kao dio literature koja obrađuje određeno područje.
B	IIa, IIb i III	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja
C	IV IV	Preporuka uprkos nedostatku direktno primjenljivih kliničkih studija dobrog kvaliteta.

## 18. ALGORITAM ZA MENADŽMENT HIPERHOLESTEROLEMIJE ZA DOKTORE PORODIČNE MEDICINE



### ANAMNEZA

- važno je dobiti podatke o postojanju KVB i faktora rizika za njihov nastanak,
- Važno je utvrditi da li pacijent ima pozitivnu porodičnu anamnezu kardiovaskularnih bolesti i hiperlipidemija/anketa na FH.
- postojanju drugih bolesti i metaboličkih poremećaja za koje je poznato da utiču na promjene lipidnom statusu (bolesti bubrega, jetre, endokrine bolesti, dijabetes mellitus. . .),
- prisustvo loših navike (neadekvatna ishrana, konzumiranje alkohola kafe i pušenje cigareta) koje mogu modifikovati nivoe lipoproteina u serumu,
- upotreba lijekova za koje je poznato da doprinose nastanku dislipidemija.



### FIZIKALNI PREGLED

- auskultatorni pregled srca i mjerenje krvnog pritiska, auskultacija karotida
- palpaciju perifernih pulseva,
- antropometrijska mjerenja (tjelesna masa i visina i obim struka) zbog utvrđivanja indeks tjelesne mase i centralna gojaznost i
- pregled abdomena
- Identifikacija specifičnih kliničkih marker ( ksantomi i ksantelazme).



### DIJAGNOSTIKA

- Lipidni profil-hol, tg, ldl, hdl-O nivo/ na 3/6mjeseci
- Fundoskopija
- Uzv abdomena



### TERAPIJA

- savjet o ishrani i fizička aktivnost
- STATINI –monoterapija/stepenasti pristup
- EZITIMIB
- dodatak statinima/monoterapija/ nepodnošenje statina



### OPSERVIJACIJA KARDIOLOG

- UZV SRCA
- OPCIONALNOTEST OPTEREĆENJA/ STRES EHOKARDIOGRAFIJA
- TH- PCKS9 FH



**KONTROLA KARDIOLOGA U SLUČAJU SLABIJEJ ODGOVORA NA TH I UVOĐENJA PCSK9  
PORODIČNA MEDICINA  
EVALUACIJA I PRAĆENJE  
KLINIČKI STATUS, EKG, LAB, SAVJET O LIJEKOVIMA I ISHRANI**

## | 19. LITERATURA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020; 41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455> .
2. Piepoli, MF, Hoes, AW, Agewall, S, et al., 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *Eur J Prev Cardiol*, 2016;23:NP1-NP96.  
  
Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63:2935–2959.  
  
Grundt SM, Stone NJ, Bailey AL, et al: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 139: e1082–e1143, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625  
  
Boren, J, Chapman, MJ, Krauss, RM, et al., Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel, *Eur Heart J*, 2020;41:2313–2330.  
  
Banach, M and Penson, PE, What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER?, *Cardiovasc Res*, 2019;115:e26–e31.  
  
Diaz R, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and I Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; doi:10.1177/2047487320941987.
3. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520–30.
4. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–19.

Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res.* 2021 Apr;166:105499. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105499. Epub 2021 Feb 17.

Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2019;13:374-92.

5. Petrović V, Batić-Mujanović O, Stanetić K, Savić S, Jatić Z. Aktualnosti u porodičnoj medicini. Banja Luka: Udruženje doktora porodične medicine Republike Srpske; 2021.
6. Tešanović G, Stanetić K, Petrović V. i Savić S. Porodična medicina. Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet. Banja Luka, 2014.
7. Petrović V. Karakteristike metaboličkog sindroma kod odraslog stanovništva registrovanog u Javnoj zdravstvenoj ustanovi Dom zdravlja u Banjoj Luci [doktorska disertacija]. Banja Luka: Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet; 2016.
8. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Prim Care* 2013; 40(1): 195–211. doi:10.1016/j.pop.2012.11.003.
9. Batić-Mujanović O. Priručnik za menadžment dislipidemija u porodičnoj medicini. Udruženje doktora porodične/obiteljske medicine. Sarajevo, 2020.
10. Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma. Klinički vodič. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. BanjaLuka, 2010.
11. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. *European Heart Journal* 2021; 42:3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
12. Cholesterol Management: ACC/AHA Updates Guideline. *Am Fam Physician* 2019; 99(9):589-91.
13. Jin J.L, Cao Y.X, Wu L.G. et al. Atherogenic dyslipidaemia and cardiovascular events in patients with diabetes or pre-diabetes and stable coronary artery disease: a prospective, cohort study. *BMJ* 2021; 11(1):e037340, 2021.
14. Brellenthin AG, Lee DC, Bennie JA, Sui X, Blair SN. Resistance exercise, alone and in combination with aerobic exercise, and obesity in Dallas, Texas, US: A prospective cohort study. *PLoS Med* 2021;18(6):e1003687. doi: 10.1371/journal.pmed.1003687.



15. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE V collaborators Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146





