



Ръководство на Европейското дружество по кардиология (ESC) /Европейското дружество по атеросклероза (EAS) за лечение на дислипидемите*

Работна група за лечение на дислипидемите на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) и Европейското дружество по атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS)

Разработени с изключителния принос на Европейската асоциация за сърдечно-съдова превенция и рехабилитация (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation)

Европейските ръководства са преведени и се разпространяват чрез образователен грант от КРКА България

Автори/Членове на работната група: Željko Reiner* (Председател на работната група по изготвяне на ръководството за лечение на дислипидемите, ESC (Хърватия), Alberico L. Catapano* (Председател на EAS)* (Италия), Guy De Backer (Белгия), Ian Graham (Ирландия), Marja-Riitta Taskinen (Финландия), Olov Wiklund (Швеция), Stefan Agewall (Норвегия), Eduardo Alegria (Испания), M. John Chapman (Франция), Paul Durrington (Обединено кралство), Serap Erdine (Турция), Julian Halcox (Обединено кралство), Richard Hobbs (Обединено кралство), John Kjekshus (Норвегия), Pasquale Perrone Filardi (Италия), Gabriele Riccardi (Италия), Robert F. Storey (Обединено кралство), David Wood (Обединено кралство).

Комитет за практически указания (Committee for Practice Guidelines, CPG) (2008–2010) и Комитети (2010–2012) на ESC: Jeroen Bax (Председател на CPG, 2010–2012) (Холандия), Alec Vahanian (Председател на CPG, 2008–2010) (Франция), Angelo Auricchio (Швейцария), Helmut Baumgartner (Германия), Claudio Seconi (Италия), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Обединено кралство), Robert Fagard (Белгия), Gerasimos Filippatos (Гърция), Christian Funck-Brentano (Франция), David Hasdai (Израел), Richard Hobbs (Обединено кралство), Arno Hoes (Холандия), Peter Kearney (Ирландия), Juhani Knuuti (Финландия), Philippe Kolh (Белгия), Theresa McDonagh (Обединено кралство), Cyril Moulin (Франция), Don Poldermans (Холандия), Bogdan A. Popescu (Румъния), Željko Reiner (Хърватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Полша), Adam Torbicki (Полша), Panos Vardas (Гърция), Petr Widimsky (Чешка република), Stephan Windecker (Швейцария)

Рецензенти: Christian Funck-Brentano (Координатор на прегледа към CPG) (Франция), Don Poldermans (Координатор на паралелния преглед) (Холандия), Guy Berkenboom (Белгия), Jacqueline De Graaf (Холандия), Olivier Descamps (Белгия), Nina Gotcheva (България), Kathryn Griffith (Обединено кралство), Guido Francesco Guida (Италия), Sadi Gulec (Турция), Yaakov Henkin (Израел), Kurt Huber (Австрия), Y. Antero Kesäniemi (Финландия), John Lekakis (Гърция), Athanasios J. Manolis (Гърция), Pedro Marques-Vidal (Швейцария), Luis Masana (Испания), John McMurray (Обединено кралство), Miguel Mendes (Португалия), Zurab Pagava (Грузия), Terje Pedersen (Норвегия), Eva Prescott (Дания), Quitéria Rato (Португалия), Giuseppe Rosano (Италия), Susana Sans (Испания), Anton Stalenhoef (Холандия), Lale Tokgozoglu (Турция), Margus Viigimaa (Естония), M. E. Wittekoek (Холандия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Рецензенти на преведената версия: Доц. д-р Иво Петров, д.м. (Председател на Българско дружество по кардиология, Национален консултант по инвазивна кардиология, началник клиника „Инвазивна кардиология и Ангиология“ в специализирана многопрофилна болница „Сити Клиник“ - гр.София), Доц. Д-р Иван Груев (Председател на работната група по епидемиология, превенция и рехабилитация към Българско дружество по кардиология, Научен сътрудник в клиника по кардиология към Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III“ - гр. София), д-р Евгений Гошев- Заместник председател на работната група, Специалист-кардиолог в Медицински институт на МБР - гр.София.

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

Други подразделения на ESC взели участие в разработката на този документ:

Дружество: Heart Failure Association.

Работни групи: Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart, Thrombosis.

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

Съдържанието на тези указания на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) и на Европейското дружество по атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) е публикувано само за лично и образователно ползване. Ползването им за комерсиални цели не е разрешено. Нито една част от указанията на ESC не може да бъде преведена или размножавана под каквато и да е форма без писменото разрешение на ESC. Разрешението може да се получи при изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, и на страната, упълномощена да издава такива разрешения от името на ESC.

Отказ от право на отговорност. Указанията на ESC представят становищата на ESC и EAS, постигнати след внимателно обмисляне на доказателствата, налични към момента на написването. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка. Указанията, обаче, не отнемат индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, подходящи за обстоятелствата при конкретните пациенти, при консултиране със съответния пациент или, когато е подходящо и необходимо, с настойка или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

Европейско дружество по кардиология и Европейско дружество по атеросклероза. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com

Формулярите, съдържащи данни за авторите и рецензентите са налични на уебсайта на ESC: www.escardio.org/guidelines

Ключови думи

Дислипидемия • Холестерол • Триглицериди • Лечение • Сърдечно-съдови заболявания • Указания

Съдържание

1. Предисловие.....	1772	9.2 Фибрати	1797
2. Увод	1773	9.3 Никотинова киселина	1797
2.1 Обхват на проблема	1773	9.4 Инхибитори на холестерил-естер трансфериращия	
2.2 Дислипидемии	1773	протеин	1797
3. Общ сърдечно-съдов риск	1774	9.5 Бъдещи перспективи	1798
3.1 Оценка на общия сърдечно-съдов риск	1774	10. Лечение на дислипидемите при различни клинични	
3.2 Нива на риска	1778	групи	1798
4. Оценка на лабораторните параметри на липиди и		10.1 Фамилни дислипидемии	1798
аполипопротеини	1780	10.1.1 Фамилна комбинирана хиперлипидемия	1798
5. Цели на лечението	1783	10.1.2 Фамилна хиперхолестеролемия	1798
6. Модифициране на начина на живот за подобряване		10.1.3 Фамилна дисбеталипопротеинемия	1801
на серумния липиден профил	1785	10.1.4 Фамилна недостатъчност на липопротеин липаза	1801
6.1 Влияние на начина на живот върху стойностите на		10.1.5 Други генетични нарушения на липопротеиновия	
общия холестерол и холестерола в липопротеините		метаболизъм	1801
с ниска плътност	1785	10.2 Деца	1801
6.2 Влияние на начина на живот върху стойностите на		10.3 Жени	1802
триглицеридите	1785	10.4 Хора в старческа възраст	1802
6.3 Влияние на начина на живот върху стойностите на		10.5 Метаболитен синдром и диабет	1803
холестерола в липопротеините с висока плътност	1787	10.6 Пациенти с остър коронарен синдром и пациенти,	
6.4 Хранителни добавки и функционални храни, действащи		подложени на перкутанна коронарна интервенция	1805
върху стойностите на серумните липиди	1787	10.7 Сърдечна недостатъчност и клапни заболявания	1806
6.5 Препоръки за начина на живот	1788	10.8 Автоимунни заболявания	1807
7. Лекарства за лечение на хиперхолестеролемия	1790	10.9 Бъбречни заболявания	1807
7.1 Статини	1790	10.10 Пациенти с трансплантация	1808
7.2 Секвестранти на жлъчната киселина	1791	10.11 Периферна артериална болест	1809
7.3 Инхибитори на холестероловата абсорбция	1792	10.12 Инсулт	1810
7.4 Никотинова киселина	1792	10.13 Пациенти с HIV	1810
7.5 Лекарствени комбинации	1792	11. Проследяване на липидите и ензимите при пациенти на	
7.5.1 Статини и секвестранти на жлъчната киселина	1792	липидопонижаваща лекарствена терапия	1811
7.5.2 Статини и инхибитори на холестероловата		12. Как да подобрим придържането към промените в	
абсорбция	1793	начина на живот и съгласието/комплайънс с	
7.5.3 Други комбинации	1793	лекарствената терапия	1812
7.6 Афереза на липопротеините с ниска плътност	1793	13. Източници	1813
7.7 Бъдещи перспективи	1793		
8. Лекарства за лечение на хипертриглицеридемия	1793	Приложения на уебсайта на ESC:	
8.1 Лечение на хипертриглицеридемия	1793	Приложение I. Диаграми за систематична оценка на коронарния риск	
8.2 Фибрати	1794	(Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE) при холес-	
8.3 Никотинова киселина	1795	терол в липопротеините с висока плътност	
8.4 n-3 мастни киселини	1795	Приложение II. Практически подход за постигане на прицелна стой-	
8.5 Лекарствени комбинации	1796	ност на холестерола в липопротеините с ниска плът-	
8.5.1 Статини и фибрати	1796	ност	
8.5.2 Статини и никотинова киселина	1796	Приложение III. Инхибитори и индуктори на ензимните пътища, участ-	
8.5.3 Статини и n-3 мастни киселини	1796	ващи в метаболизма на статините	
9. Лекарства, повлияващи липопротеините с висока плътност	1797	Приложение IV. Допълнителни източници	
9.1 Статини	1797		

Съкращения и акроними

4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie	ER	extended release form
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study	ESC	European Society of Cardiology
ABC-1	ATP-binding cassette transporter 1	ESRD	end-stage renal disease
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	FATS	Familial Atherosclerosis Treatment Study
ACS	acute coronary syndrome	FCH	familial combined hyperlipidaemia
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes	FDA	Food and Drug Administration
ALT	alanine aminotransferase	FH	familial hypercholesterolaemia
apo (a)	apolipoprotein (a)	FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
apo A1	apolipoprotein A1	GFR	glomerular filtration rate
apo B	apolipoprotein B	GISSI-HF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of rosuvastatin in patients with chronic Heart Failure
apo E	apolipoprotein E	GISSI-P	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione
apo C	apolipoprotein C	GP	general practitioner
ARBITER-6	Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis	GRP	G protein-coupled receptor
ARMYDA	Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty	HAART	highly active antiretroviral treatment
ASSIGN	CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network	HATS	HDL-Atherosclerosis Treatment Study
AURORA	A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events	HbA1c	glycated haemoglobin
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention	HDL	high-density lipoprotein
BMI	body mass index	HDL-C	high-density lipoprotein-cholesterol
CABG	coronary artery bypass graft	HeFH	heterozygous familial hypercholesterolaemia
CAD	coronary artery disease	HF	heart failure
CARE	Cholesterol and Recurrent Events	HHS	Helsinki Heart Study
CETP	cholesterylester transfer protein	HIV	human immunodeficiency virus
CI	confidence interval	HoFH	homozygous familial hypercholesterolaemia
CIMT	carotid intima-media thickness	HPS	Heart Protection Study
CK	creatine phosphokinase	HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
CKD	chronic kidney disease	hs-CRP	high sensitivity C-reactive protein
CORONA	Controlled ROsuvastatin multiNAtional study in heart failure	HTG	hypertriglyceridaemia
CPG	ESC Committee for Practice Guidelines	ICD	International Classification of Diseases
CTT	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration	IDL	intermediate-density lipoprotein
CV	cardiovascular	ILLUMINATE	Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events
CVD	cardiovascular disease	JUPITER	Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Study
CYP	cytochrome P450 isoenzyme	LCAT	lecithin-cholesterol acyltransferase
Dal-OUTCOMES	Dalcetrapib Outcomes trial	LDL	low-density lipoprotein
DALYs	disability-adjusted life years	LDLR	low-density lipoprotein receptor
DHA	docosahexaenoic acid	LDL-C	low-density lipoprotein-cholesterol
DGAT-2	diacylglycerol acyltransferase-2	Lp(a)	lipoprotein(a)
EAS	European Atherosclerosis Society	LPL	lipoprotein lipase
EMA	European Medicines Agency	MetS	metabolic syndrome
EPA	eicosapentaenoic acid	MI	myocardial infarction
		MTP	microsomal transfer protein
		MUFA	monounsaturated fatty acid
		NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

NNT	number needed to treat
Non-HDL-C	non-HDL-cholesterol
NYHA	New York Heart Association
PAD	peripheral arterial disease
PCI	percutaneous coronary intervention
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/Kexin 9
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
PPP	Pravastatin Pooling Project
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster study
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
PUFA	polyunsaturated fatty acid
RAAS system	renin–angiotensin–aldosterone system
RCT	randomized controlled trial
REVEAL	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification
RRR	relative risk reduction
RYP	red yeast rice
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SFA	saturated fatty acids
SHARP	Study of Heart And Renal Protection
SLE	systemic lupus erythematosus
TC	total cholesterol
TG	triglyceride
TIA	transient ischaemic attack
TNT	Treating to New Targets Trial
TRL	triglyceride-rich lipoprotein
ULN	upper limit of normal
USF 1	upstream transcription factor 1
VA-HIT	Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial
VLDL	very low density lipoprotein
VLDL-C	very low density lipoprotein-cholesterol
WHO	World Health Organization

Коефициенти при превръщанията

mg/dL cholesterol = mmol/L × 38,6

mg/dL triglycerides = mmol/L × 88,5

mg/dL glucose = mmol/L × 18

1. Предисловие

Указанията обобщават и подлагат на оценка всички налични към момента на написването доказателства по специфична тема, с цел да подпомогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск-полза, отнасящи се до специфични диагностични или терапевтични средства. Указанията не заместват, а допълват учебниците и обхващат теми от съществено важния обучителен арсенал на Европейското дружество по кардиология (ESC). Указанията и препоръките трябва да подпомагат лекаря при вземане на решения в ежедневната практика. Окончателните решения относно конкретния пациент, обаче, трябва да се вземат от лекуващия(те) лекар(и).

В последните години Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC), както и други дружества и организации са публикували голям брой указания. Поради приноса им в клиничната практика, при разработката на указания са установени критерии за качество, с цел постигане на прозрачност на всички решения за потребителя. Препоръки относно формулирането и издаването на указания на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC: (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>). Указанията на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадена тема и са редовно осъвременявани. Членовете на тази Работна група са избрани от ESC така, че да представят специалистите, полагащи медицински грижи за пациенти с тази патология. Избраните експерти в областта са направили подробен преглед на публикуваните доказателства за диагностицирането, лечението и/или предотвратяването на дадено заболяване, в съответствие с политиката на Комитета за практически указания на ESC. Изготвена е критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. При налични данни са включени приблизителни оценки на очаквания здравен изход за по-големи популации. Нивата на доказателственост и тежестта на препоръките за специфичните лечебни опции са претеглени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в **таблици 1 и 2**.

Таблица 1. Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а)	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2. Нива на доказателственост

Ниво А на доказателственост	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи
Ниво В на доказателственост	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи не-рандомизирани проучвания
Ниво С на доказателственост	Консенсус на експертните мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

Експертите в панелите по написването и преразглеждането са попълнили декларации за всички възможни взаимовръзки, които биха могли да бъдат възприети като действителни или потенциални източници на конфликти на интерес. Тези формуляри са събрани във файл и могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларациите за интерес, които възникват през периода на написването трябва да бъдат подадени до ESC и осъвременени. Работната група е получила финансова подкрепа изцяло от ESC, без каквото и да е участие на свързаната със здравеопазването индустрия.

Комитетът за практически указания на ESC (CPG) упражнява контрол и координира подготовката на нови указания, изготвени от Работната група, експертните групи или консенсусните панели. Комитетът е отговорен и за процеса на одобряване на тези указания. Указанията на ESC са подложени на подробен преглед от CPG и външни експерти. След подходящи повторни преразглеждания, те са одобрени от всички експерти, участващи в Работната група. Окончателният документ е одобрен от CPG за публикуване в *European Heart Journal*.

Целта при разработване на указания включва не само включване на най-скорошните научни изследвания, но и създаване на инструменти за образованието и внедряване на програми за препоръките. За внедряването на указанията се изготвят резюмирани преносими версии на указанията, обобщаващи презентации, брошури с бележки от съществена важност и електронни версии за дигитални приложения (смартфони, др.). Тези версии са съкратени и поради това, при необходимост, потребителят трябва винаги да направи справка с пълната версия на текста, която е достъпна безплатно на уебсайта на ESC. Националните дружества на ESC са насърчавани да одобряват, преведат и внедрят указанията на ESC. Програмите за внедряване са необходими, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да бъде благоприятно повлиян от задълбочено прилагане на клиничните препоръки.

Необходимо е изготвянето на проучвания и регистри, за да се удостовери, че в ежедневната практика се спазват препоръките в указанията, завършвайки по този начин цикъла клинични проучвания - писане на указания - внедряване в клиничната практика.

Указанията, обаче, не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат решения, подходящи за обстоятелствата при конкретните пациенти, при консултиране със съответния пациент или, когато е подходящо и необходимо, с настойника или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

2. Увод

2.1 Обхват на проблема

Сърдечно-съдовите заболявания (cardiovascular disease, CVD), дължащи се на атеросклероза на артериалната стена и на тромбоза е първостепенна причина за преждервременна смъртност и адаптирани към инвалидността години от живота (disability-adjusted life years, DALYs) в Европа, а така също е и нарастващо по честотата си заболяване в развиващите се страни.¹ В Европейския съюз, икономическите разходи за сърдечно-съдови заболявания съставляват годишно ~€192 милиарда¹ от директните и индиректни разходи за здравеопазване.

Основните клинични нозологични единици са: ИБС [коронарна болест на сърцето (coronary artery disease, CAD)], исхемичен инсулт и периферна съдова болест (peripheral arterial disease, PAD).

Причините за тези сърдечно-съдови заболявания са мултифакторни. Някои от тези фактори се отнасят до начина на живот, като тютюнопушене, липса на физическа активност и хранителни навици и, следователно, подлежат на изменение. Други рискови фактори също могат да бъдат модифицирани, като повишено кръвно налягане, диабет тип 2 и дислипидемии, или да не подлежат на изменение, като възраст и мъжки пол.

Тези указания разглеждат лечението на дислипидемиите, като съществена и съставна част от превенцията на CVD.

Превенцията и лечението на дислипидемиите трябва винаги да се разглеждат в по-широката рамка на превенцията на CVD, която се разглежда в указанията на Работните групи на Сдружените Европейски общества (Joint European Societies' Task forces) върху превенцията на CVD в клиничната практика.²⁻⁵ Последната версия на тези указания е публикувана през 2007 г.⁶; осъвременената им версия е налична през 2012 г.

Тези указания на Съвместните работни групи на Европейското дружество по кардиология (ESC) и Европейското дружество по атеросклероза (EAS) върху лечението на дислипидемиите допълват указанията за превенция на CVD в клиничната практика и са предназначени не само за лекари [напр. общопрактикуващи лекари (GP) и кардиолози] с интерес в предотвратяването на CVD, но и за специалисти в клиниките за липидни или метаболитни заболявания, които работят по създаващи затруднения при класифицирането и лечението случаи на дислипидемии.

2.2 Дислипидемии

Метаболизмът на липидите може да бъде нарушен по различни начини, водейки до промени във функцията и/или стойностите на серумните липопротеини. Това, само по себе си, както и взаимодействието с други сърдечно-съдови (cardiovascular, CV) рискови фактори, може да повлияе развитието на атеросклероза.

Следователно, дислипидемиите обхващат широк набор от липидни аномалии, някои от които са от голямо значение за превенцията на CVD. Дислипидемиите може да са свързани с други заболявания (вторични дислипидемии) или с взаимодействието между генетичното предразположение и факторите на околната среда.

На повишенията в стойностите на общия холестерол (total cholesterol, TC) и на холестерола в липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) се отделя най-голямо внимание главно поради това, че те могат да бъдат модифицирани чрез промени в начина на живот и лекарствени терапии. Налице са силни и убедителни доказателства, основани на резултатите от многобройни рандомизирани контролирани изпитвания (randomized controlled trials, RCTs), които показват, че понижението в стойностите на TC и на LDL-C може да предотврати CVD. Следователно, стойностите на TC и на LDL-C про-

дължават да бъдат първостепенни цели на лечението. Освен повишението в стойности на ТС и на LDL-C, изглежда, че и редица други видове дислипидемии предразполагат към преждевременно CVD. Един специфичен модел, обозначен като атерогенна липидна триада, се среща по-често от останалите и се състои от едновременно представени повишени стойности на остатъци от липопротеини с много ниска плътност (very low density lipoprotein, VLDL), проявяващи се като леко повишени стойности на триглицеридите (triglycerides, TG), повишени стойности на малки, плътни частици от липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein, LDL) и намалени стойности на холестерола в липопротеините с висока плътност (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C). Доказателствата от клиничните изпитвания върху ефективността и безопасността на намеса, целяща понижаване на риска от CVD при този модел, обаче, са ограничени; поради това, този модел или неговите компоненти трябва да се разглеждат като незадължителни цели на превенцията на CVD. Дислипидемите могат да имат и различно значение при определени подгрупи от пациенти, което може да се свързва с генетично предразположение и/или съпътстващи заболявания. Това изисква особено внимание, в допълнение към овладяването на общия сърдечно-съдов риск.

3. Общ сърдечно-съдов риск

3.1 Оценка на общия сърдечно-съдов риск

В контекста на тези указания, сърдечно-съдовият (CV) риск означава вероятността от развитие на атеросклеротичен сърдечно-съдов инцидент по време на дефиниран период от време.

Обосновка на общия риск от сърдечно-съдово заболяване

Всички съвременни указания върху превенцията на CVD в клиничната практика препоръчват оценка на общия риск от коронарна артериална или сърдечно-съдово заболяване, тъй като при болшинството индивиди, атеросклеротичното CVD е резултат от въздействието на голям брой рискови фактори. Налице са многобройни и детайлно преразглеждани системи за оценка на риска, в това число тази на Framingham, систематичната оценка на коронарния риск (Systemic Coronary Risk Estimation, SCORE), модела за оценка на сърдечно-съдовия риск на Scottish Intercollegiate Guidelines Network (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, ASSIGN), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) и C30 (World Health Organization, WHO).^{6,7}

Повечето указания използват системи за оценка на риска, основани на проектите Framingham или SCORE.^{8,9}

В практиката, повечето системи за оценка на риска се представят по доста сходен начин, когато се прилагат към популации, разпознаваемо подобни на тази, въз основа на данните от която е получена системата за оценка на риска,^{6,7} и могат да бъдат повторно калибрирани за прилагане при различни популации.⁶ Настоящите указания на Обединените Европейски общества за предотвратяването на CVD в клиничната практика⁵ препоръчват прилагане на системата SCORE, тъй като тя се основава на набори от данни за големи, представителни за Европа групи хора.

Диаграмите за риска, като SCORE, са предназначени да улеснят оценяването на риска при видимо здрави лица без белези на клинична или пред-клинично заболяване. Пациентите, които са преживели клиничен инцидент, като остър коронарен синдром (acute coronary syndrome, ACS) или инсулт, са с повишен риск от бъдещо събитие и автоматично се квалифицират за интензивна оценка на рисковите фактори и овладяването им.

Така, макар и по-нататъшно детайлно разглеждани в тази глава, могат да се дефинират следните много опростени принципи за оценка на риска:⁵

(1) Индивидите с

- установено сърдечно-съдово заболяване (CVD)
- диабет тип 2 или диабет тип 1 с микроалбуминурия
- много високи нива на индивидуалните рискови фактори
- хронично бъбречно заболяване (CKD)
- са автоматично с МНОГО ВИСОК или с ВИСОК ОБЩ СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК и се нуждаят от активно овладяване на всички рискови фактори.

(2) За всички останали индивиди се препоръчва прилагане на система за оценка на риска, като SCORE, за оценяване на общия сърдечно-съдов риск, тъй като много хора имат редица рискови фактори, които, в комбинация, могат да доведат до неочаквано високи нива на общия сърдечно-съдов риск.

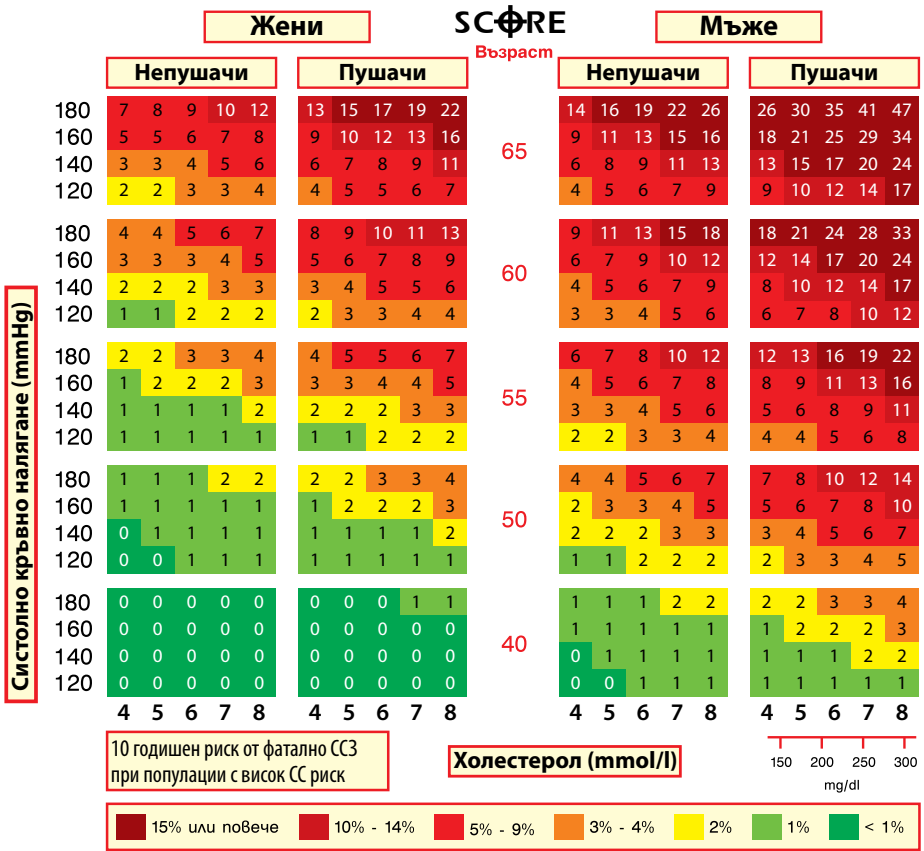
Системата SCORE се различава от по-ранните системи за оценка на риска по редица важни показатели, и е модифицирана до известна степен за целите на настоящите указания.

Системата SCORE оценява 10-годишния риск от първи фатален атеросклеротичен инцидент, независимо дали е миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или друго оклузивно артериално заболяване, включително внезапна сърдечна смърт. Приблизителните оценки на риска са разработени като диаграми за високо- и нискорисковите региони в Европа (вж. фигури 1 и 2). Всички кодове на Международната класификация на болестите (International Classification of Diseases, ICD), за които с основание се приема, че са атеросклеротични, са включени. Повечето други системи оценяват единствено риска от коронарна артериална болест (CAD).

Новата номенклатура в указанията от 2007 г.⁵ постановява, че всеки индивид с 10-годишен риск за сърдечно-съдова смърт >5% е с повишен риск. Причините за запазване на системата, която оценява фаталните спрямо общия брой фатални + не-фатални инциденти са, че не-фаталните инциденти зависят от дефинициите, разработките на диагностични тестове и методи на потвърждаване, всички те подлежащи на изменения и съответно водейки до твърде променливи коефициенти при превръщанията на броя фатални към общия брой инциденти. Освен това, диаграмите на общия брой инциденти, за разлика от тези, основани на броя смъртни случаи, не могат да бъдат лесно повторно калибрирани така, че да паснат на различните популации.

Естествено, рискът от общия брой фатални и не-фатални инциденти е по-висок, и клиницистите често изискват количественото му определяне. Данните на SCORE показват, че рискът от общия брой сърдечно-съдови инциденти е около три пъти по-висок, отколкото риска от фатални CVD при мъжете, така че оцененият чрез SCORE риск от 5% се превръща в сърдечно-съдов риск от 15% на общите (фатални плюс не-фатални) сериозни сърдечно-съдови крайни точки; коефициентът е малко по-висок при жените и по-нисък при по-възрастните индивиди.

Клиницистите често изискват прагови стойности, за да задействат определени интервенции, но това е проблематично, тъй като рискът е продължителен процес и няма прагова стойност, при която, напр., да се посочи автоматично лекарство, като това важи за всички рискови фактори с продължително действие, като серумен холестерол или систолично кръвно налягане. Поради това, предложените в този документ прицелни стойности са отражение на тази концепция. Има един специфичен проблем, който се отнася до младите индивиди с високи нива на рисковите фактори; ниският абсолютен риск може да прикрие много висок относителен риск, изискващ интензивни напътствия относно начина на живот. Поради това, към диаграмите на абсолютния риск е добавена и диаграма на относителния риск, за да покаже, че специално при младите индивиди, промените в начина



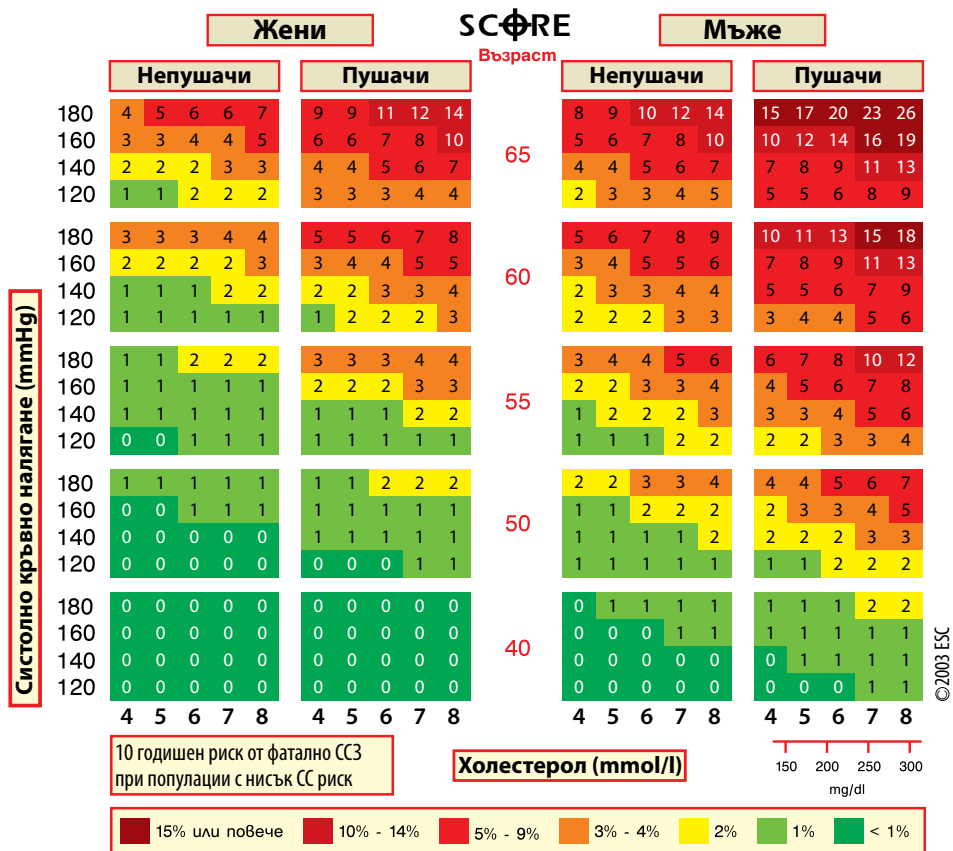
Фигура 1. SCORE диаграма: 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово заболяване (CVD) при популации с висок риск от CVD, въз основа на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолично кръвно налягане и общ холестерол. За да превърнете риска от фатално CVD в риск от общо (фатално + не-фатално) тежко CVD, умножете по 3 при мъжете и по 4 при жените, и с малко по-нисък коефициент при хората в старческа възраст. Забележка: диаграмата SCORE е предназначена за хора без установено CVD, диабет, хронично бъбречно заболяване или много високи стойности на индивидуалните рискови фактори, тъй като последните са вече с висок риск и се нуждаят от интензивна помощ по отношение на рисковите фактори.

на живот могат съществено да намалят както относителния риск, така и повишението на абсолютния риск, който настъпва със стареенето (фигура 3).

Има един друг проблем, който се отнася до хората в старческа възраст. При някои възрастови категории, огромното мнозинство от индивиди, особено мъжете, ще имат оценка на риска от сърдечно-съдова смърт надвишаващ нивото от 5–10%, въз основа само на възрастта (и на пола), дори когато нивата на другите CV рискови фактори са сравнително ниски. Това би могло да доведе до прекомерна употреба на лекарства при хората в старческа възраст и трябва да бъде внимателно преценено от клинициста.

Представени са диаграми на TC. Последващата работа върху базата данни SCORE^{10,11}, обаче, е показала, че стойностите на HDL-C могат да допринесат в съществена степен за изчисляването на риска, ако се въведат като отделна променлива, обратно пропорционална. Например, стойностите на HDL-C модифицират риска на всички нива

на риска, изчислени по диаграмите SCORE за холестерола.¹⁰ Нещо повече, този ефект се наблюдава при двата пола и във всички възрастови групи, включително и тази на по-възрастните жени.¹¹ Това е особено важно при нива на риска малко под 5%-та прагова стойност за интензивна модификация на риска; много от тези индивиди ще се квалифицират за интензивна помощ, ако стойностите им на HDL-C са ниски.¹⁰ Включващите HDL-C диаграми са налични в Приложение I на тези указания на уебсайта на ESC (www.escardio.org/guidelines). Допълнителният принос на HDL-C за оценяването на риска е показан на **фигури 4 и 5**. Електронната версия на SCORE, HeartScore, е в процес на модификация, с оглед вземането предвид на HDL-C, и препоръчвате нейната употреба чрез www.heartscore.org, с цел повишаване точността на оценката на риска. HeartScore ще включва и нови данни върху индекса на телесната маса (body mass index, BMI).



Фигура 2. SCORE диаграма: 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово заболяване (CVD) при популации с нисък риск от CVD, въз основа на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолно кръвно налягане и общ холестерол. За да превърнете риска от фатално CVD в риск от общо (фатално + не-фатално) тежко CVD, умножете по 3 при мъжете и по 4 при жените, и с малко по-нисък коефициент при хората в старческа възраст. Забележка: диаграмата SCORE е предназначена за хора без установено CVD, диабет, хронично бъбречно заболяване или много високи стойности на индивидуалните рискови фактори, тъй като последните са вече с висок риск и се нуждаят от интензивна помощ по отношение на рисковите фактори.

Ролята на повишените стойности на серумните триглицериди (TG), като предиктор на CVD, е обект на дългогодишни дискусии. Измерените на гладно стойности на TG се отнасят към риска при едновариантните анализи, но ефектът се намалява при коригирането за останалите фактори, особено за HDL-C. Напоследък, вниманието се фокусира върху измерените след хранене стойности на TG, които може да са по-силно свързани с риска, независимо от ефектите на HDL-C.¹² Понастоящем, стойностите на TG не са включени в диаграмите на риска. Ефектът на допълнителни рискови фактори, като стойности на високо чувствителния C-реактивен протеин (hs CRP) и на хомоцистеина също са взети предвид. Техният принос към оценките на абсолютния CV риск при индивидуални пациенти (в допълнение към по-старите рискови фактори) е най-общо скромнен.

Направена е преоценка на приноса на диабета, съобщен от самия пациент. Приносът на диабета към риска изглежда по-голям, отколкото

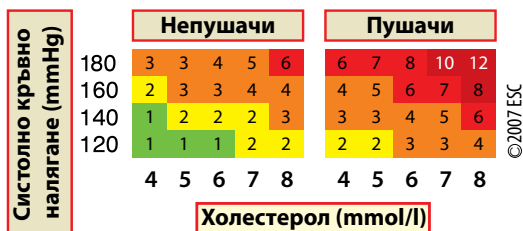
при системите за изчисляване на риска, основани на данните на участниците в проекта Framingham, с относителен риск от ~5 при жените и ~3 при мъжете.

На **фигури 1–5** приблизителните (~) еквивалентни стойности за TC са:

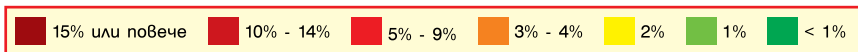
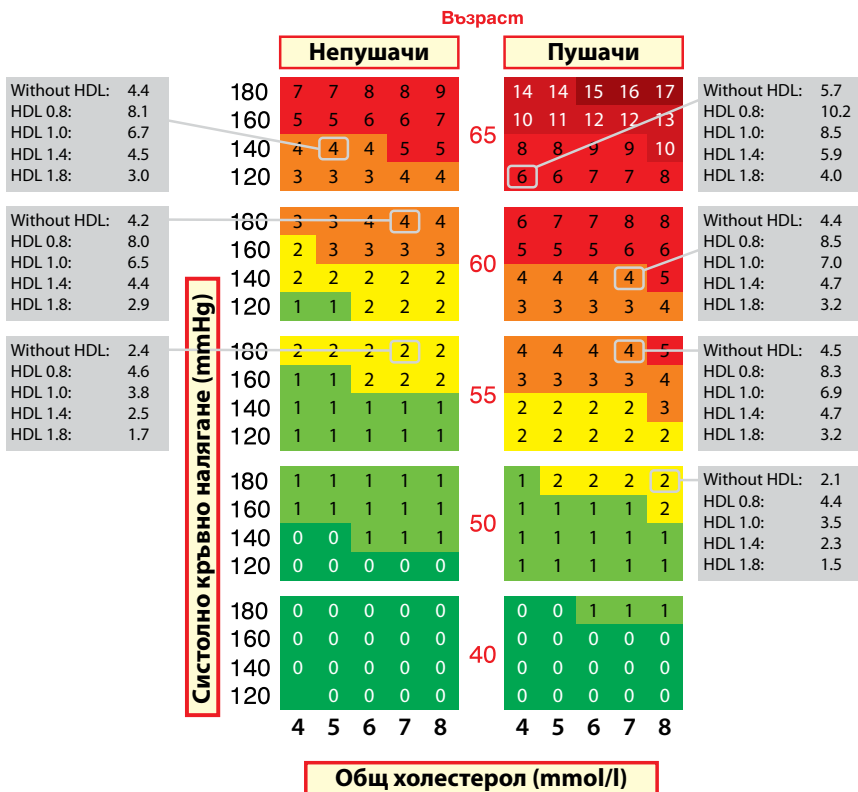
mmol/L	~ mg/dl
4	150
5	190
6	230
7	270
8	310

Фигура 3. Диаграма на относителния риск

Тази диаграма може да се използва, за да показва на по-младите хора с нисък абсолютен риск, че в сравнение с други от тяхната възрастова група, техният риск може да бъде многократно по-висок от необходимото. Това може да подпомогне мотивирането на решенията относно избягване на тютюнопушенето, здравословното хранене и физически упражнения, както и да алармира потенциалните кандидати за лекарствено лечение.



Моля отбележете, че тази диаграма показва **ОТНОСИТЕЛНИЯ**, а не абсолютият риск. Стойностите на риска са **СЪОТНЕСЕНИ** към 1 (в долния ляв ъгъл). Така индивид със стойности в горния, съответстващ на дясната ръка, квадрант е с риск, 12 пъти по-висок от индивида със стойност в долния ляв квадрант.



Фигура 4. Оценка на риска без включени стойности за холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) при жени в популации с висок риск от сърдечно-съдово заболяване, с примери за съответния оценен риск, когато са включени различни стойности на HDL-C.

Как да използвате диаграмите за оценка на риска

- Диаграмите за нисък риск трябва да се имат предвид за употреба в Белгия, Франция, Гърция, Италия, Люксембург, Испания, Швейцария и Португалия, както и в страни, които наскоро са отчели съществено понижение на смъртността от сърдечно-съдови заболявания (вж. <http://www.ehnheart.org/> (статистически данни за CVD) за последни данни относно смъртността). Диаграмите за висок риск трябва да се имат предвид във всички останали държави в Европа. **ОТБЕЛЕЖЕТЕ**, че редица страни са предприели национални повторни калибрирани, за да внесат разпределенията на времевите тенденции в смъртността и рисковите фактори. По всяка вероятност, тези диаграми представят по-добре настоящите нива на риска.
- За да изчислите 10-годишния риск от CVD смърт за даден пациент, погледнете в таблицата за неговия пол, статус на тютюнопушене и възраст. В таблицата, намерете полето, което се доближава в най-голяма степен до кръвното налягане и стойностите на ТС на пациента. Оценката на риска трябва да се коригира нагоре, когато възрастта на пациентът доближава следващата възрастова категория.
- На пациентите с нисък риск трябва да се дадат напътствия как да поддържат статуса си на нисък риск. Тъй като няма приложими универсални прагови стойности, интензивността на напътствията трябва да се увеличава с повишението на риска.
- Относителният риск може да е неочаквано висок при млади хора, дори при ниски нива на абсолютния риск. Диаграмата на относителния риск (**фигура 3**) може да се окаже полезна при идентифицирането и даването на напътствия на такива индивиди.
- Диаграмите могат да бъдат използвани, за да се онагледят ефектите от намаляването на рисковите фактори, имайки предвид, че има забавяне във времето преди рискът да намалее, както и за това, че резултатите от рандомизираните проучвания дават, най-общо, по-добри оценки на ползите. Обикновено тези, които прекратяват тютюнопушенето, най-общо, намаляват риска наполовина.
- Наличието на допълнителни фактори на риска увеличава риска (като например ниски стойности на HDL-C, високи стойности на TG).

Уговорки

- Диаграмите могат да помогнат при оценяването и овладяването на риска, но те трябва да бъдат интерпретирани в светлината на знанието и опита на клинициста, и на предхождащата тестване-то вероятност за CVD при пациента.
- Нивото на риска ще бъде надценено в държави с намаляваща смъртност поради CVD и подценено в страни с увеличаваща се смъртност.
- При каквато и да е възраст, оценките на риска са по-ниски при жените, отколкото при мъжете. Това може да е подвеждащо, тъй като, евентуално, от CVD умират поне толкова жени, колкото и мъже. Разглеждането на диаграмите показва, че рискът при жените е просто отложен във времето, така че по отношение на риска, една 60-годишна жена наподобява 50-годишен мъж.

Рискът ще бъде по-висок, отколкото е показан в диаграмите и при:

- Социално слаби индивиди; бедността задейства много други рискови фактори.
- Пациенти със заседнал начин на живот и тези с централно затлъстяване; тези характеристики определят много от изброените по-долу други аспекти на риска.
- Индивиди с диабет: повторното анализиране на базата данни SCORE показва, че тези с установен диабет са със значително увеличен риск; пет пъти по-висок при жените и три пъти по-висок при мъжете.
- Индивиди с ниски стойности на HDL-C или аполипопротеин A1 (apo A1), повишени стойности на TG, фибриноген, хомоцистеин, аполипопротеин B (apo B) или липопротеин(a) [Lp(a)], фамилна хиперхолестеролемия (FH) или повишен високо-чувствителен C-реактивен протеин (hs-CRP); тези фактори показват по-високо ниво на риска при двата пола, всички възрастови групи и на всички нива на риска. Както е споменато по-горе, допълнителният материал (вж. Приложение I) илюстрира допълнителния принос на HDL-C при оценяването на риска.
- Асимптоматични индивиди с предклинични данни за атеросклероза, напр., наличие на плаки или ултрасонографски установена увеличена дебелина на каротидната интима-медия (carotid intima-media thickness, CIMT).
- Индивиди с увредена бъбречна функция.
- Индивиди с фамилна анамнеза за преждевременно CVD, за което се счита, че увеличава риска 1,7-кратно при жените и 2,0-кратно при мъжете.
- Обратно, рискът може да е по-нисък от показания при индивиди с много високи нива на HDL-C или фамилна анамнеза за дълголетие.

3.2 Нива на риска

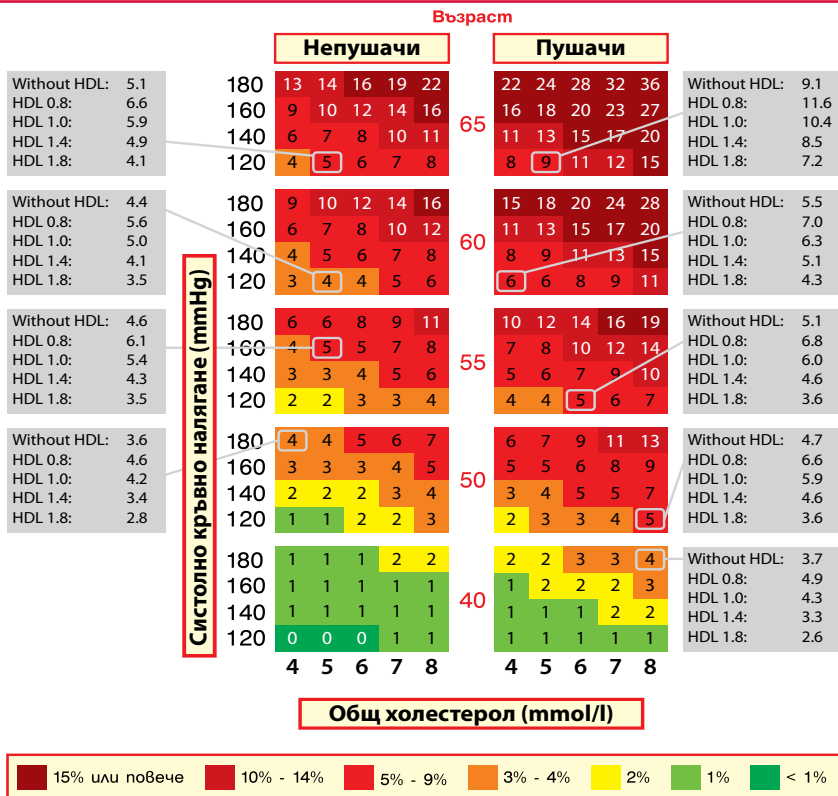
Оценката на общия сърдечно-съдов риск е част от продължителен процес. Граничните стойности които се използват за определянето на висок риск са отчасти условни и са основани на нива на риска, при които ползата е доказана в клинични изпитвания. В клиничната практика е необходимо да се вземат предвид въпроси от практическо естество, свързани с местните системи на здравеопазване и здравно осигуряване.

Не само пациентите с висок риск трябва да бъдат идентифицирани и лекувани; тези с умерен риск също трябва да получават професионални напътствия относно промени в начина на живот, а в някои случаи, ще е необходима и лекарствена терапия за контролиране стойностите на серумните липиди.

При тези индивиди трябва да се направи всичко, което действително може да се направи, за да:

- се предотврати допълнително увеличение на общия CV риск,
- се увеличи осъзнаването на опасността от CV риск,
- се подобри комуникацията относно риска, и
- се насърчат усилията по първична профилактика.

На пациентите с нисък риск трябва да се дадат напътствия как да поддържат статуса си на нисък риск. Следователно, интензивността на превантивните действия трябва да е адаптирана към общия CV риск на пациента.



Фигура 5. Оценка на риска без включени стойности за холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) при мъже в популации с висок риск от сърдечно-съдово заболяване, с примери за съответния оценен риск, когато са включени различни стойности на HDL-C.

Имайки предвид изложените съображения, могат да се предложат следните нива на общ CV риск:

1. Много висок риск

Индивиди с някое от следните:

- Сърдечно-съдово заболяване, документирано чрез инвазивно или не-инвазивно изследване (като коронарна ангиография, ядрено магнитен резонанс, стрес-ехокардиография, ултрасонографски измерена дебелина на каротидната плака), предходен миокарден инфаркт (MI), остър коронарен синдром (ACS), коронарна реваascularизация [перкутанна коронарна интервенция (PCI), аорто-коронарен байпас (CABG)] и други артериални реваascularизационни процедури, исхемичен инсулт, периферна артериална болест (PAD).
- Пациенти с диабет тип 2, пациенти с диабет тип 1 с увреда на прицелни органи (като микроалбуминурия).
- Пациенти с умерена до тежка форма на хронично бъбречно заболяване (CKD) [скорост на гломерулната филтрация (GFR) < 60 mL/min/1,73 m²].
- Изчислен по SCORE 10-годишен риск > 10%.

2. Висок риск

Индивиди с някое от следните:

- Подчертано повишени единични рискови фактори, като фамилна дислипидемия и тежка хипертония.
- Изчислен по SCORE 10-годишен риск за фатално сърдечно-съдово заболяване > 5% и < 10%.

3. Умерен риск

Индивидите се считат за такива с умерен риск при изчислен по SCORE 10-годишен риск > 1% и < 5%. В тази категория на риска попадат много от хората на средна възраст. Този риск допълнително се модифицира от фамилна анамнеза за преждевременна коронарна артериална болест (CAD), абдоминално затлъстяване, модел на физическата активност, стойности на HDL-C, TG, hs-CRP, Lp(a), фибриноген, хомоцистеин, аро В и принадлежност към социална прослойка.

4. Нисък риск

Категорията на нисък риск се отнася до индивидите с риск < 1%, изчислен по SCORE.

В **таблица 3** са представени различни интервенционални стратегии като функция на общия сърдечно-съдов риск и стойността на LDL-C. Интервенция относно риска при по-възрастни хора. Рискът от CVD се задейства в най-голяма степен от възрастта, която може да се разглежда като "време на експозиция" към факторите на риска. Това повдига следния въпрос: според **таблица 3**, би могло да се предположи, че повечето по-възрастни мъже-пушачи във високорисковите държави биха били кандидати за лекарствено лечение, дори и да имат удовлетворителни стойности на кръвното налягане и липидите. Досега това не е подкрепено с доказателства от изпитванията, поради което е строго препоръчително клиничистът да прилага клиничната си преценка при вземане на терапевтични решения при по-възрастните хора, придържайки се неохотливо към мерките относно начина на живот, на първо място прекратяване на тютюнопушенето.

Таблица 3. Интервенционални стратегии като функция на общия сърдечно-съдов риск и стойността на LDL-C

Общ сърдечно-съдов риск (SCORE), %	Стойности на LDL-C				
	< 70 mg/dL < 1,8 mmol/L	70 до < 100 mg/dL 1,8 до < 2,5 mmol/L	100 до < 155 mg/dL 2,5 до < 4,0 mmol/L	155 до < 190 mg/dL 4,0 до < 4,9 mmol/L	> 190 mg/dL > 4,9 mmol/L
< 1	Без намеса върху липидите	Без намеса върху липидите	Намеса в начина на живот	Намеса в начина на живот	Обмислете лекарство, ако намесата в начина на живот е недостатъчна
Клас ^a /Ниво ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
> 1 до < 5	Намеса в начина на живот	Намеса в начина на живот	Обмислете лекарство, ако намесата в начина на живот е недостатъчна	Обмислете лекарство, ако намесата в начина на живот е недостатъчна	Обмислете лекарство, ако намесата в начина на живот е недостатъчна
Клас ^a /Ниво ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 до < 10 или по-висок риск	Намеса в начина на живот, обмислете лекарство*	Намеса в начина на живот, обмислете лекарство*	Намеса в начина на живот и незабавна лекарствена интервенция	Намеса в начина на живот и незабавна лекарствена интервенция	Намеса в начина на живот и незабавна лекарствена интервенция
Клас ^a /Ниво ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
> 10 или много висок риск	Намеса в начина на живот, обмислете лекарство*	Намеса в начина на живот и незабавна лекарствена интервенция	Намеса в начина на живот и незабавна лекарствена интервенция	Намеса в начина на живот и незабавна лекарствена интервенция	Намеса в начина на живот и незабавна лекарствена интервенция
Клас ^a /Ниво ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

*При пациенти с MI, е необходимо да се обмисли терапия със статин, независимо от стойността на LDL-C.^{13,14}

^aКлас на препоръката

^bНиво на доказателственост. Източници за ниво A: 15–41.

CV = сърдечно-съдов; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; MI = миокарден инфаркт.

4. Оценка на лабораторните параметри на липиди и аполипопротеини

При мъже > 40-годишна възраст и жени > 50-годишна възраст или в постменопауза, може да се обмисли скрининг на рисковите фактори, особено при наличие и на други рискови фактори. Освен това, всички лица с данни за атеросклероза в което и да е съдово ложе или с диабет тип 2, независимо от възрастта, се считат за такива с висок риск; препоръчва се оценяване на техния липиден профил. Индивидите с фамилна анамнеза за преждевременно CVD също се нуждаят от ранен скрининг. Редица други патологични състояния се свързват с преждевременно CVD. Пациентите с артериална хипертония трябва да бъдат внимателно оценявани за съпътстващи метаболитни нарушения и дислипидемии. Пациентите с централно затлъстяване, дефинирано за Европееците като увеличаване на обиколката на талията > 94 cm при мъжете (90 cm за мъжете от Азиатски произход) и > 80 cm при жените, или с индекс на телесната маса (BMI) > 25 kg/m², но < 30 kg/m² (свърхтегло), или > 30 kg/m² (затлъстяване), също попадат на скрининг – макар че трябва да се признае, че рискът от CVD нараства по-бързо с увеличението на BMI, ставайки почти експоненциален при стойности на BMI от 27 kg/m² нагоре.

Автоимунните хронични възпалителни заболявания, като ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус (SLE) и псориазис са свързани с увеличен сърдечно-съдов риск. Пациентите с хронично бъбречно заболяване (CKD) (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) са също с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти и попадат на скрининг за дислипидемии. Клиничните прояви на генетичните дислипидемии, включително ксантоми, ксантелазми и преждевременен аркус корнеалис, трябва да бъдат активно търсени, тъй като те могат да сигнализират за наличие на тежко нарушение на липопротеините, особено за фамилна хиперхолестеролемия (FH), която е най-честото моногенно нарушение, свързано с преждевременно CVD. Антиретровирусната

терапия може да бъде свързана с ускорена атеросклероза. Освен това, скринингът за дислипидемии е показан и при пациенти с периферна артериална болест (PAD) или при наличие на увеличена дебелина на каротидната интима-медия (CIMT) или каротидни плаки.

И накрая, скринингът е показан при деца на пациенти с тежка дислипидемия [фамилна холестеролемия (FH), фамилна комбинирана хиперлипидемия (FCH) или хиломикронемия], както и проследяването им в специализирани клиники при засягане. Подобно, скринингът за сериозни нарушения на липопротеините се препоръчва при членове на семействата на пациенти с преждевременно CVD.

Препоръките за изготвяне на липиден профил за оценка на общия сърдечно-съдов риск са представени в **таблица 4**.

Предлаганата изходна оценка на липидите включва: стойности на TC, TG, HDL-C и LDL-C, изчислени по формулата на Friedewald, освен при повишени стойности на TG (> 4,5 mmol/L или по-големи от ~400 mg/dL), или чрез директен метод, стойностите на не-HDL-C и съотношението TC/HDL-C.

Формула на Friedewald в mmol/L: LDL-C = TC - HDL-C - TG/2,2; в mg/dL: LDL-C = TC - HDL-C - TG/5.

Алтернативно, може да се използват стойностите на аполипопротеин B (apo B) и съотношението apo B/apo A1, за които е установено, че са най-малкото толкова добри маркери на риска, колкото и традиционно използваните липидни параметри.⁴²

Повечето налични на пазара методи за тези анализи са добре стандартизирани. Методологичните разработки могат да се предизвикат отклонения в стойностите, особено при пациенти с високи абнормни стойности на липидите или при наличие на взаимодействащи протеини. Скоростният напредък в извършваните на място биохимически изследвания е направил възможно анализирането на липидите на място в клиничната практика. Сред тези налични методи, по възможност трябва се използват само одобрените и добре стандартизирани продукти.

Таблица 4. Препоръки за изготвяне на липиден профил за оценка на общия сърдечно-съдов риск

Заболяване	Клас ^a	Ниво ^b
Липидното изследване е показано при лица с диабет тип 2	I	C
Установено сърдечно-съдово заболяване	I	C
Хипертония	I	C
Тютюнопушене	I	C
BMI > 30 kg/m ² или обикла на талията > 94 cm (90 cm ²) за мъже, > 80 cm за жени	I	C
Фамилна анамнеза за преждевременно сърдечно-съдово заболяване	I	C
Хронично възпалително заболяване	I	C
Хронично бъбречно заболяване	I	C
Фамилна анамнеза за фамилна дислипидемия	I	C
Липидното изследване може да се обмисли при възраст за мъже > 40 и за жени > 50 години	II ^b	C

^aКлас на препоръката.^bНиво на доказателственост.^cЗа мъже от Азиатска раса.

BMI = индекс на телесна маса; CV = сърдечно-съдов;

CVD = сърдечно-съдово заболяване.

Измерване на гладно или след нахранване?

При възможност, вземането на кръвни проби трябва да се извършва след 12-часово гладуване, като това се изисква само за оценяването на TG, но е също необходимо и за изчисляването на LDL-C по формулата на Friedewald. Стойностите на TC, apo B, apo A1 и HDL-C могат да бъдат определени при проби след нахранване.⁴³ Състоянието на гладно е също от съществено значение при измерване на глюкозата в кръвта по време на скрининговите програми.

Интраиндивидуална вариабилност

Съществува значима интраиндивидуална вариабилност в стойностите на серумните липиди. За стойностите на TC е съобщен диапазон от 5–10%, а за стойностите на TG > 20%, особено при индивидите с хипертриглицеридемия (HTG). Тази вариабилност се дължи до известна степен на вариабилност в аналитичните методи, но също и на фактори на околната среда, като хранителна диета и физическа активност, и на сезонни промени, проявяващи се с по-високи стойности на TC и HDL-C през зимата.

Анализ на липиди и липопротеини

В рамките на тази точка трябва да се отбележи, че повечето методи за оценяване на риска и, виртуално, почти всички изпитвания на лекарства са основани на стойностите на TC и LDL-C, и че клиничната полза от прилагането на други измерители, включително стойностите на apo B, не HDL-C и различните съотношения, макар и понякога логична, не е доказана. До установяването на тяхната роля, традиционните измерители на риска, като стойностите на TC и LDL-C, остават солидни и подкрепени от голяма база доказателства. Нещо повече, голям брой клинични изпитвания са установили без сянка от съмнение, че най-малкото при високорисковите индивиди, понижението на TC или на LDL-C се свързва със статистическо и клинично значимо намаляване на смъртността поради сърдечно-съдово заболяване. Следователно,

стойностите на TC и на LDL-C остават главните цели, препоръчвани в тези указания.

Общ холестерол

В скрининговите програми стойността на TC се препоръчва за оценяване на общия CV риск чрез системата SCORE. В отделни случаи, обаче, стойността на TC може да бъде заблуждаваща. Това е така особено при жени, които често имат високи стойности на HDL-C и при индивиди с диабет или метаболитен синдром (MetS), които често имат ниски нива на HDL-C. За адекватен анализ на риска е необходимо да се анализират поне стойностите на HDL-C и LDL-C. Отбележете, че оценката на общия риск не включва пациенти с наследствена хиперлипидемия (включително фамилна холестеролемия (FH) и фамилна комбинирана хиперлипидемия (FCH)) или онези с TC > 8,0 mmol/L (~310 mg/dL). Тези пациенти са винаги с висок риск и следва да получават специална помощ.

Холестерол в липопротеини с ниска плътност

При повечето клинични проучвания LDL-C се изчислява по формулата на Friedewald (освен ако повишението на TG > 4,5 mmol/L или повече от ~400 mg/dL).

Изчисляването на стойността на LDL-C се основава на няколко допускания:

- Методологичните грешки могат да се натрупат, тъй като формулата изисква три отделни анализа на стойностите на TC, TG и HDL-C.
- При изчисляване на липопротеините с много ниска плътност (VLDL) е допусната и константата "съотношение холестерол/TG". При високи стойности на TG (> 4,5 mmol/L или повече от ~400 mg/dL), формулата не може да се прилага.
- Прилагането на формулата на Friedewald не е показано при вземане на кръвна проба след нахранване (Клас III B). При тези условия може да се определи стойността на не-HDL-C.

Независимо от своите ограничения, изчислената стойност на LDL-C е все още широко използвана. При наличност обаче, трябва винаги да се използват директните методи за определяне на LDL-C.

На пазара вече са налични голям брой методи за директно определяне на LDL-C. Модерното поколение на тези методи има добра възпроизводимост и специфичност, и преимуществата, че анализът се извършва в една стъпка и че не са така чувствителни към измененията в стойностите на TG. Сравненията между изчислената и директно измерена стойности на LDL-C показват добро съгласуване; имайки предвид ограничената на изчислената стойност на LDL-C, се препоръчва използването на директно измерената стойност на LDL-C, въпреки че повечето клинични изпитвания са извършени с изчислена стойност на LDL-C.

Голямо количество данни стои в основата на настоящите препоръки, а на международно ниво, е налице добро съгласуване между различните прицелни стойности. Не-HDL-C или apo B могат да дадат по-добра оценка за концентрацията на атерогенни частици, особено при високорисковите пациенти с диабет или MetS.

Холестерол в липопротеините с не-висока плътност

Не-HDL-C се използва за оценка на общия брой атерогенни частици в серума [VLDL + липопротеин с междинна плътност (IDL) + LDL] и се съотнася добре към стойностите на apo B. Не-HDL-C се изчислява лесно от стойността на TC минус тази на HDL-C.

Не-HDL-C може да предостави по-добра оценка на риска, в сравнение с LDL-C, особено при HTG, комбинирана с диабет, MetS или СКД. Това се подкрепя от скорешен мета-анализ, включващ 14 изпитвания на

статици, 7 изпитвания на фибрати и 6 изпитвания на никотиновата киселина.⁴⁴

Холестерол в липопротеините с висока плътност

Повечето достъпни анализи са с високо качество, но използваният метод трябва да бъде оценен спрямо достъпните референтни методи и контролиран чрез международни програми за качествен контрол.

Триглицериди

Триглицеридите (TG) се определят чрез точни и евтини ензимни техники. Много рядко се срещат грешки при пациенти с хиперглицеролемия, при които лъжливо се получават много високи стойности за TG. Високите стойности на TG са често свързани с ниски стойности на HDL-C и високи стойности на малките, плътни LDL-частици.

Наскоро са публикувани проучвания, които предполагат, че измерените след нахранване стойности на TG могат да носят информация относно остатъчните липопротеини, свързани с повишения риск.^{12,45} Как това би могло да бъде приложено в клиничната практика е все още обект на обсъждане.

Аполипопротеини

От техническа гледна точка, има преимущества при определянето на аро В и аро А1. Налични са добри имунохимически методи, които са лесно изпълними от конвенционалните автоматични анализатори. Аналитичното представяне е добро. Анализът не изискват състояние на гладно и не е чувствителен към умерено високите нива на TG.

Аполипопротеин Б (аро В). Аро В е главният аполипопротеин на атерогенните липопротеинови семейства VLDL, IDL и LDL. Концентрацията на аро В е добра оценка за броя на тези частици в серума. Това би могло да е от особена важност в случай на високи концентрации на малките плътни LDL. Няколко проспективни проучвания доказват аро В като равностоен на LDL-C при предвиждането на риска. Аро В не е оценен като основна терапевтична цел при изпитвания на статини, но няколко post-hoc анализи на изпитвания на статини предполагат, че аро В може да е не само маркер на риска, но и по-добра терапевтична цел отколкото LDL-C.⁴⁶ Главните недостатъци на аро В са, че той не е включен в алгоритмите за изчисление на глобалния риск и че той не е бил предварително зададена терапевтична цел в контролираните изпитвания. Скоростни данни от мета-анализ на Emerging Risk Factor Collaboration⁴² показва, че аро В не предоставя по-голяма полза от не-HDL-C или традиционните липидни съотношения. Подобно, аро В не е допринесъл по-голяма полза от традиционните липидни маркери при индивиди с диабет в проучването Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD).⁴⁷ Обратно, в друг мета-анализ на LDL-C, не-HDL-C и аро В, последният е бил превъзходящият маркер на сърдечно-съдов риск.⁴⁸

Аполипопротеин А1 (аро А1). Аро А1 е главният протеин на HDL и предоставя добра оценка за концентрацията на HDL. Всяка HDL-частица може да носи няколко аро А1-молекули. Стойност на серумния аро А1 от < 120 mg/dL за мъже и < 140 mg/dL за жени съответства приблизително на това, което се счита за ниска стойност на HDL-C.

Съотношение аполипопротеин Б/аполипопротеин А1, съотношение общ холестерол/холестерол в липопротеини с висока плътност и съотношение холестерол в липопротеините с не-висока плътност/холестерол в липопротеини с висока плътност

Различните съотношения дават подобна информация. Съотношението между аполипопротеин Б (аро В) и аполипопротеин А1 (аро А1) е използвано в големи проспективни проучвания като индикатор на риска. Съотношенията между атерогенните липопротеини и HDL-C (ТС/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C, аро В/аро А1) са полезни при оценяването

на риска, но при поставянето на диагноза и в качеството на терапевтични цели, компонентите на съотношението трябва да се разглеждат поотделно.

Липопротеин(а)

Редица проучвания използват липопротеин(а) (Lp(a)) като допълнителен маркер на риска.⁴⁹ Lp(a) има общи характеристики с LDL, но съдържа уникален протеин - аполипопротеин (а) [apo(a)], който е структурно различен от останалите аполипопротеини. Серумната стойност на Lp(a) е до значима степен генетично определена. Налични са няколко метода за определяне на Lp(a), но е необходимо стандартизиране между анализите, както и прилагане на нечувствителни към големината анализи. Lp(a) е изразяван, най-общо, като обща маса на Lp(a); препоръчва се, обаче, изразяването му като mmol/L (или mg/dL) на Lp(a) протеина.⁵⁰ Серумният Lp(a) не се препоръчва при скрининг на риска в общата популация; измерените стойности на Lp(a), обаче, трябва да се вземат предвид при индивиди с висок риск за CVD или утешена фамилиална анамнеза за преждевременно атеротромботично заболяване.⁵¹

Таблица 5. Препоръки за анализ на липидите при скрининг за риск от сърдечно-съдово заболяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Анализът на ТС се препоръчва при оценяване на общия CV риск чрез системата SCORE	I	C
Анализът на LDL-C се препоръчва като главен липиден показател при скрининг и оценяване на риска	I	C
Анализът на TG добавя информация за риска и е показан при оценяване на риска.	I	C
HDL-C е силен рисков фактор и анализът му се препоръчва за оценяване на риска.	I	C
Не-HDL-C трябва да се разглежда като алтернативен маркер на риска, особено при комбинирана хиперлипидемия, диабет, MetS или CKD.	II ^a	C
Анализът на Lp(a) се препоръчва в избрани случаи с висок риск и при индивиди с фамилиална анамнеза за преждевременно CVD.	II ^a	C
Аро В трябва да се разглежда като алтернативен маркер на риска, особено при комбинирана хиперлипидемия, диабет, MetS или CKD.	II ^a	C
Съотношението аро В/аро А1 комбинира информацията за риска от аро В и аро А1, и може да се препоръча като алтернативен анализ при скрининг на риска.	II ^b	C
Съотношението не-HDL-C/HDL-C може да се препоръча като алтернативен анализ при скрининг на риска.	II ^b	C

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

Аро = аполипопротеин; CKD = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; Lp = липопротеин; MetS = метаболитен синдром; ТС = общ холестерол; TG = триглицериди.

Таблица 6. Препоръки за анализ на липидите при предхождащо лечение охарактеризиране на дислипидемията

Заболяване	Клас ^a	Ниво ^b
Анализът на LDL-C се препоръчва като главен липиден анализ при скрининг и оценяване на риска.	I	C
Анализът на TG добавя информация за риска и е показан при поставяне на диагноза и избиране на лечение.	I	C
Анализът на HDL-C се препоръчва преди започване на лечението.	I	C
Анализът на не-HDL-C се препоръчва за допълнително охарактеризиране на комбинираната хиперлипидемия и дислипидемия при диабет, MetS или CKD.	II ^a	C
Анализът на apo B се препоръчва за допълнително охарактеризиране на комбинираната хиперлипидемия и дислипидемия при диабет, MetS или CKD.	II ^a	C
Анализът на Lp(a) се препоръчва в избрани случаи с висок риск и при индивиди с фамилна анамнеза за преждевременно CVD.	II ^a	C
Анализът на TC може да се обмисли, но обикновено не е достатъчен за охарактеризиране на дислипидемията преди започване на лечението.	II ^b	C

^aКлас на препоръката.^bНиво на доказателственост.

Apo = аполипопротеин; CKD = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; Lp = липопротеин; MetS = метаболитен синдром; TC = общ холестерол; TG = триглицериди.

Таблица 5 изброява препоръките за анализ на липидите при скрининг за риск от сърдечно-съдово заболяване, а **таблица 6** - препоръките за анализ на липидите при предхождащо лечение охарактеризиране на дислипидемията; **таблица 7** дава препоръките за анализ на липидите като терапевтична цел в превенцията на CVD.

Големина на риска на липопротеиновите частици

Липопротеините са хетерогенни класове от частици, и голям брой доказателства предполагат, че различните подкласове на LDL и HDL могат да са носители на различен риск за атеросклероза.⁵⁴ Установяването на малки плътни LDL може да се разглежда като възникващ рисков фактор, който може да бъде използван в бъдеще⁵⁴, но напоследък не е препоръчван за оценяване на риска.⁵⁵

Генотипизиране

Редица гени са били свързани с CVD. Понастоящем не се препоръчва използването на генотипизирането за оценка на риска. Проучванията предполагат, обаче, че в бъдеще може да се използва панел от гени за идентифициране на високорисковите индивиди.⁵⁶

За диагностицирането на специфични генетични хиперлипидемии, може да се обмисли генотипизиране на аполипопротеин E (apo E) и на гени, свързани с фамилната хиперхолестеролемия (FH).

Apo E е представен в три изоморфи (apo E2, apo E3 и apo E4). Генотипизирането на apo E се използва най-вече за диагностициране на дис-

Таблица 7. Препоръки за анализ на липидите като терапевтична цел в превенцията на сърдечно-съдово заболяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
Анализът на LDL-C се препоръчва като терапевтична цел.	I	A	15, 16, 17
Анализът на TC трябва да се разглежда като терапевтична цел при неналични други анализи.	II ^a	A	5, 15
Анализът на TG трябва да се провежда по време на лечението на дислипидемии с високи стойности на TG.	II ^a	B	52
Анализът на не-HDL-C трябва да се разглежда като вторична терапевтична цел при комбинирана хиперлипидемия, диабет, MetS или CKD.	II ^a	B	48
Анализът на apo B трябва да се разглежда като вторична терапевтична цел.	II ^a	B	48, 53
Анализът на HDL-C не се препоръчва като терапевтична цел.	III	C	-
Съотношенията apo B/apo A1 и не-HDL-C/HDL-C не се препоръчват като терапевтични цели.	III	C	-

^aКлас на препоръката.^bНиво на доказателственост.^cИзточници.

Apo = аполипопротеин; CKD = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; MetS = метаболитен синдром; TC = общ холестерол; TG = триглицерид.

беталипопротеинемия (apo E2 хомозиготност) и е показано в случаи с тежка комбинирана хиперлипидемия.

Днес са налични средства/инструментарии за генетичен скрининг във фамилии с FH, които трябва да се прилагат в специализирани клиники.⁵⁷

5. Цели на лечението

Целите на лечението на дислипидемия се основават най-вече на резултатите от клинични изпитвания. При почти всички изпитвания на липидопонижаващи лекарства, стойността на LDL-C е използвана като индикатор за отговора към терапията. Поради това, стойността на LDL-C остава първостепенна терапевтична цел на повечето стратегии по овладяването на дислипидемии.

Най-скорошният мета-анализ на няколко изпитвания - Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT), обхващащи > 170 000 пациенти, е потвърдил дозо-зависимото намаляване на CVD при понижаване на LDL-C.¹⁵

Общите указания за превенция на CVD в клиничната практика силно препоръчват модулиране на интензивността на превантивната намеса според нивото на общия CV риск. Поради това, прицелните стойности трябва да бъдат недотам задължителни, когато общият CV риск намалява от много висок към висок или умерен.

Всяко понижаване от 1,0 mmol/L (~40 mg/dL) в стойността на LDL-C е

свързано със съответно 22%-но намаление на смъртността и заболяемостта от CVD.¹⁵

Екстраполирайки от наличните данни, абсолютно понижение на LDL-C до стойност < 1,8 mmol/L (по-малко от ~70 mg/dL) или поне относително понижение на LDL-C от 50% осигурява най-добра полза с оглед намаляването на CVD.¹⁵ При болшинството пациенти, това е постижимо чрез прилагане на монотерапия със статини. Поради това, за пациентите с много висок CV риск, терапевтичната прицелна стойност за LDL-C е < 1,8 mmol/L (по-малко от ~70 mg/dL) или понижение > 50% от изходната стойност на LDL-C.

Прицелните стойности за индивиди с висок риск са екстраполирани от редица клинични изпитвания.¹⁵ При тези пациенти трябва да се вземе предвид стойност на LDL-C < 2,5 mmol/L (по-малко от ~100 mg/dL). Вторичните терапевтични цели при високорисковата категория се основават на екстраполацията на данни; поради това, преди изпълнение на окончателния лечебен план, се изисква клинична оценка. Клиницистите трябва да направят оценка и за да избегнат преждевременно или ненужно прилагане на липидопонижаваща терапия. Намесите в начина на живот имат важно, дългосрочно въздействие върху здравето, а дългосрочните ефекти от фармакотерапията трябва да бъдат претеглени спрямо потенциалните нежелани реакции. При пациентите с умерен риск трябва да се вземе предвид стойност на LDL-C < 3 mmol/L (по-малко от ~115 mg/dL).

Други прицелни стойности, освен тази на холестерола в липопротеините с ниска плътност

Тъй като стойностите на аро В са измервани успоредно с тези на LDL-C в проучвания върху клиничния изход, стойността на аро В може да замести тази на LDL-C. Въз основа на наличните доказателства, стойността на аро В изглежда да е най-малкото толкова добър фактор на риска, колкото и тази на LDL-C, и в сравнение с LDL-C, е по-добър индекс за адекватността на LDL-понижаващата терапия.⁴⁶ Така също, изглежда, че сега се допускат по-малко лабораторни грешки при определянето на аро В, отколкото на LDL-C, особено при пациенти с HTG. При все това, понастоящем аро В не се измерва във всички клинични лаборатории. Клиницистите, които използват аро В в практиката си могат да продължат да го правят; терапевтичните прицелни стойности за аро В при индивиди с много висок или висок общ CV риск са, съответно, < 80 и < 100 mg/dL.

Специфичната прицелна стойност за не-HDL-C трябва да е 0,8 mmol/L (~30 mg/dL) по-висока от съответната прицелна стойност за LDL-C; това отговаря на стойността на LDL-C, увеличена с холестероловата фракция, която се съдържа в 1,7 mmol/L (~150 mg/dL) триглицериди (TG), което е горна граница на това, което се препоръчва.

Коригирането на липидопонижаващата терапия за оптимизиране на една или повече от вторичните и подлежащи на избор терапевтични цели може да се има предвид при пациенти с много висок CV риск след достигане на прицелна стойност за LDL-C (или за аро В), но клиничните преимущества на този подход, с оглед на изхода за пациента, остават засега непроучени.

До днес, при клиничните изпитвания не са определени специфични прицелни стойности за HDL-C или TG, въпреки че повишението на HDL-C предрича регресията на атеросклерозата, а ниските стойности на HDL-C се свързват с прекомерни инциденти и смъртност при пациентите с CAD, дори когато стойността на LDL-C е по-ниска от 1,8 mmol/L или ~70 mg/dL. При все това, липсват доказателства от клинични изпитвания върху ефективността от намесата върху тези променливи за допълнително намаляване на CV риск, и поради това, те трябва да се разглеждат като вторични и подлежащи на избор терапевтични цели. Хипотезата за специфична прицелна стойност на високо-чувствителния C-реактивен протеин (hs-CRP) във вторичната профилактика

Таблица 8. Препоръки за терапевтични прицелни стойности на LDL-C

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
При пациенти с МНОГО висок сърдечно-съдов риск (установено CVD, диабет тип 2, диабет тип 1 с уреда на прицелни органи, умерено до тежко CKD или ниво на риска по SCORE > 10%) прицелната стойност на LDL-C е < 1,8 mmol/L (по-малко от ~70 mg/dL) и/или > 50% понижение на LDL-C, когато прицелната стойност не може да се достигне.	I	A	15, 32, 33
При пациенти с ВИСОК сърдечно-съдов риск (подчертано повишени единични рискови фактори, ниво на риска по SCORE > 5% до < 10%) трябва да се обмисли прицелна стойност на LDL-C < 2,5 mmol/L (по-малко от ~100 mg/dL).	II ^a	A	15, 16, 17
При пациенти с УМЕРЕН сърдечно-съдов риск (ниво на риска по SCORE > 1% до < 5%) трябва да се обмисли прицелна стойност на LDL-C < 3,0 mmol/L (по-малко от ~115 mg/dL).	II ^a	C	-

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

CKD = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечно-съдов; CVD = сърдечно-съдово заболяване; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

се основава на резултатите от предварително зададените анализи на изпитванията Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) и A-to-Z³⁸ и на изпитването Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER),³⁹ които показват, че пациентите, които са достигнали както стойност на LDL-C < 2,0 mmol/L (по-малко от ~80 mg/dL), така и стойност на hs-CRP < 2,0 mg/L, са имали най-ниска честота на сърдечно-съдовите инциденти. Понастоящем, стойността на hs-CRP като вторична терапевтична цел не е препоръчителна за всички; въз основа на наличните данни, обаче, тя може да бъде полезна при индивиди в близост до високорисковата категория, за по-добро стратифициране на техния общ CV риск. Клиницистите трябва да направят оценка, когато обмислят интензифициране на лечението във вторичната профилактика или във високорисковата първична профилактика.

Таблица 8 изброява препоръките за терапевтични прицелни стойности на LDL-C.

Ако се използва не-HDL-C, прицелните стойности трябва да са < 2,6 mmol/L (по-малко от ~100 mg/dL) и < 3,3 mmol/L (по-малко от ~130 mg/dL), съответно, при индивидите с много висок и висок общ CV риск (клас IIa B⁴⁶).

Ако е налична стойност на аро В, прицелните стойности са < 80 mg/dL и < 100 mg/dL съответно, при индивидите с много висок и висок общ CV риск (клас IIa B⁴⁶).

6. Модифициране на начина на живот за подобряване на серумния липиден профил

Ролята на храненето за превенция на сърдечно-съдовите заболявания (CVD) е подробно разглеждана.^{60–62} Налице са убедителни доказателства, че хранителните фактори могат да повлияят атерогенезата директно или чрез ефекти на традиционните рискови фактори, като стойности на липидите, кръвното налягане или глюкозата.

Преразгледани са резултатите от рандомизирани клинични изпитвания (RCT), свързващи модела на хранене със сърдечно-съдовите заболявания.⁶⁰ Някои интервенции са довели до съществени резултати в превенцията на CVD, докато други са претърпели неуспех. Болишинството доказателства, свързващи храненето със CVD се основават на наблюдателни проучвания и изследвания на ефектите от промени в храненето върху стойностите на липидите. В този раздел се обсъждат влиянието на промените в начина на живот и на функционалните храни върху липопротеините, представено обобщено в **таблица 9**.

6.1 Влияние на начина на живот върху стойностите на общия холестерол и холестерола в липопротеините с ниска плътност

Съдържащите се в храната наситени мастни киселини (saturated fatty acids, SFA) са хранителният фактор с най-силно влияние върху стойността на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) (0,02–0,04 mmol/L или 0,8–1,6 mg/dL повишение на LDL-C за всеки допълнителен 1%-ов енергиен прием, произхождащ от наситени мазнини).⁶³

Стеариновата киселина, за разлика от други SFA (лауринова, мускатова и палмитинова), не повишава стойностите на общия холестерол (TC).

Транс-ненаситените мастни киселини могат да бъдат открити в ограничени количества (обикновено < 5% от общото количество мазнини) в млечните продукти и месото на преживни животни. “Частично хидрираните мастни киселини” от индустриален произход представляват главният източник на транс-мастни киселини в храната; средната консумация на транс-мастни киселини в западните държави е между 2 и 5% от общия енергиен прием. Количествено, съдържащите се в храната транс-мастни киселини оказват повишаващ ефект върху LDL-C, подобен на този, упражняван от SFA.⁶⁴

Ако 1% от съдържащата се в храната енергия, получена от SFA, се замести с такава, извлечена от мононенаситени мастни киселини s (monounsaturated fatty acids, MUFA), стойността на LDL-C намалява с 0,041 mmol/L (1,6 mg/dL); ако се замести с такава, получена от n-6 полиненаситени мастни киселини (polyunsaturated fatty acids, PUFA), понижението е 0,051 mmol/L (2,0 mg/dL); а ако се замести с такава, произхождаща от въглехидрати, то е 0,032 mmol/L (1,2 mg/dL).⁶³ Полиненаситените мастни киселини (PUFA) от n-3 сериите не оказват директен хипохолестеролемичен ефект; обичайната консумация на риба, обаче, се свързва с понижен сърдечно-съдов риск, най-често независимо от какъвто и да било ефект върху серумните липиди. При консумация във фармакологични дози (> 2 г/ден) ефектът на n-3 PUFA върху стойностите на LDL-C се изразява или в запазване (неутрален ефект) или в леко повишение при съпътстващо понижение на триглицеридите (TG).⁶³ Съществува положителна връзка между приемания чрез храната холестерол и смъртността от коронарна артериална болест (CAD), която е отчасти независима от стойностите на TC. Редица експериментални проучвания при хора са оценявали ефектите на приемания чрез храната холестерол върху холестероловата абсорбция и липидния метаболизъм и са разкрили подчертана

интер-индивидуална вариабилност.^{66,62} Съдържащите се в храната въглехидрати са “неутрални” по отношение на LDL-C; поради това, храните, богати на въглехидрати, представляват една от възможните опции за заместване на наситените мазнини в хранителната диета.⁶³ Съдържащите се в храната фибри (особено тези от разтворим вид), представени в бобовите растения, плодотеве, зеленчуците и храните от непряко брашно, оказват директен хипохолестеролемичен ефект.⁶⁵ Поради това, въглехидратните храни, богати на фибри, са оптималният хранителен заместител на наситените мазнини за максимално усилване на ефектите на храната върху стойностите на LDL-C и за свеждане до минимум на възможните нежелани ефекти на храната с високо въглехидратно съдържание върху другите липопротеини.⁶⁵ Намаляването на телесното тегло също повлиява TC и LDL-C, но големината на този ефект е твърде малка; при силно затлъстели индивиди, при всяко намаление на телесното тегло от 10 kg се наблюдава понижението в концентрацията на LDL-C от ~0,2 mmol/L (~8 mg/dL). Понижението в стойностите на LDL-C, предизвикано от редовни физически упражнения, е дори по-малко.^{68,70}

В **таблица 9** са обобщени препоръките относно храненето, за намаляване на TC и LDL-C; имайки предвид културалните различия при храненето в Европа, е необходимо тези препоръки да бъдат включени в практически готварски рецепти, вземайки предвид местните навици и социално-икономически фактори.

6.2 Влияние на начина на живот върху стойностите на триглицеридите

Храната с високо съдържание на мононенаситени мазнини значително подобрява чувствителността към инсулин, в сравнение с тази с високо съдържание на наситени мазнини.⁸⁴ Това протича успоредно с понижението на стойностите на триглицеридите (TG), особено в пост-рандиалния период.

Друг ефект на храната върху стойностите на TG се наблюдава при прилагане на високи дози дълговерижни n-3 PUFA; основаният изключително на естествени храни диетичен подход, обаче, рядко постига прием, достатъчен за достигане на клинично значим ефект. За този цел могат да се използват или фармакологични добавки или храни, изкуствено обогатени с n-3 PUFA.⁸⁴

При индивиди с тежка хипертриглицеридемия (HTG) и налични хиломикрони и на гладно, е подходящо възможно най-голямо намаление на общото количество мазнина, приемано чрез храната (< 30 г/ден); при тези пациенти може да се обмисли прилагане на средноверижни TG, при които се избягва образуването на хиломикрони, тъй като те биват директно транспортирани и метаболизирани в черния дроб.

Глюкознитя и липиден метаболизъм са до голяма степен взаимосвързани и всяко смущение във въглехидратния метаболизъм, индуцирано от храна с високо съдържание на въглехидрати, води също до повишение на концентрациите на TG. Колкото по-голямо и бързо е това смущение, толкова по-изразени са последствията за метаболизма. Повечето вредни ефекти на храната с високо съдържание на въглехидрати биха могли да се намалят при забавяне на храносмилането и абсорбцията на въглехидратите. Гликемичният индекс позволява идентифицирането на храни с “бърза” и “бавна” абсорбция сред тези с богато съдържание на въглехидрати. По-специално, вредните ефекти на храните с високо въглехидратно съдържание върху TG възникват главно, когато се консумират храни с богато съдържание на въглехидрати и висок гликемичен индекс/ниско съдържание на фибри, докато те са много по-слабо проявени, когато диетата се основава на по-голямата си част върху богати на фибри храни с нисък гликемичен индекс.⁸⁵

Благоприятните ефекти върху метаболизма на серумните липиди, индуцирани от храните с нисък гликемичен индекс/високо съдържание

Таблица 9. Влияние на специфични промени в начина на живот върху стойностите на липидите

	Големина на ефекта	Ниво на доказателственост	Източници
Интервенции в начина на живот за понижаване стойностите на ТС и LDL-C			
Намаляване на наситените мазнини в храната	+++	A	63
Намаляване на транс-мазнините в храната	+++	A	64
Увеличаване на фибрите в храната	++	A	65
Намаляване на холестерола в храната	++	B	66
Употреба на функционални храни, обогатени с фитостероли	+++	A	67
Намаляване на наднорменото тегло	+	B	68
Употреба на продукти от соеви протеини	+	B	69
Увеличаване на обичайната физическа активност	+	A	70
Употреба на добавки от мая на червен ориз	+	B	71, 72
Употреба на поликозанолови добавки	-	B	73
Интервенции в начина на живот за понижаване стойностите на TG			
Намаляване на наднорменото тегло	+++	A	68
Намаляване приема на алкохол	+++	A	74
Намаляване приема на моно- и дизахариди	+++	A	75, 76
Увеличаване на обичайната физическа активност	++	A	77
Намаляване на общото количество въглехидрати в храната	++	A	78
Употреба на добавки от n-3 полиненаситени мазнини	++	A	79
Замяна на наситените мазнини с моно- и полиненаситени мазнини	+	B	63
Интервенции в начина на живот за повишаване стойностите на HDL-C			
Намаляване на транс-мазнините в храната	+++	A	64
Увеличаване на обичайната физическа активност	+++	A	77
Намаляване на наднорменото тегло	++	A	68
Намаляване на въглехидратите в храната и замаяната им с ненаситени мазнини	++	A	78
Умерена употреба на алкохол	++	B	80
Отдаване предпочитание на храните с нисък гликемичен индекс и високо съдържание на фибри сред храните, богати на въглехидрати	+	C	-
Прекратяване на тютюнопушенето	+	B	81
Намаляване приема на моно- и дизахариди	+	C	-

+++ = общо съгласие за ефектите върху стойностите на липидите.

++ = по-слабо изразени ефекти върху стойностите на липидите; тежестта на доказателствата/мнението е в полза на ефикасността.

+ = противоречиви доказателства; ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателствата/мнение.

- = неефективно и/или несигурност по отношение на безопасността.

HDL-C = холестерол в липопротеини в висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини в ниска плътност; TG = триглицериди.

на фибри не могат да бъдат автоматично екстраполирани към храни, във които фруктозата (захар с нисък гликемичен индекс) представлява главният източник на въглехидрати. Обратно, фруктозата в храната допринася за повишението на TG; този ефект е дозо-зависим и се превръща в клинично значим, когато дневният енергиен прием > 10% — при обичайна консумация на фруктоза между 15 и 20% от енергийния прием, серумните стойности на TG нарастват до 30–40%. Захарозата - дизахарид, съдържащ глюкоза и фруктоза, представлява важен източник на фруктоза в хранителния режим.⁷⁶ Намаляването на телесното тегло подобрява чувствителността към

инсулин и намалява стойностите на TG. В много проучвания, понижението на стойностите на TG, дължащо се на намаляване на телесното тегло, е между 20 и 30%; този ефект обикновено се запазва до възвръщане на увеличението в телесното тегло.⁷⁰

Приемът на алкохол има главен отрицателен принос върху стойностите на TG. Докато при индивидите с НТГ дори малко количество алкохол може да индуцира допълнително повишение на концентрациите на TG, в общата популация алкохолът оказва вредни ефекти само ако приемът превишава този, считан за умерена консумация (до 1–2 питиета/ден, съответстващи на 10–30 g/ден).⁷⁴

6.3 Влияние на начина на живот върху стойностите на холестерола в липопротеините с висока плътност

Наситените мастни киселини (SFA) повишават стойностите на HDL-C успоредно с тези на LDL-C; обратно, транс-мастните киселини намаляват първите и повишават вторите. Консумацията на мононенаситени мастни киселини (MUFA), като заместители на SFA, оказва малък или пренебрежим ефект върху стойностите на HDL-C; n-6 PUFA индуцират слабо понижение. Най-общо, n-3 мастните киселини имат ограничен ефект (< 5%) върху стойностите на HDL-C.^{63,66}

Увеличената консумация на въглехидрати, като изокалоричен заместител на мазнините, се свързва със значително понижение на HDL-C (0,1 mmol/L или ~4 mg/dL при всяко 10%-ово заместване в енергийния прием). Когато богатите на въглехидрати храни, обаче, имат нисък гликемичен индекс и високо съдържание на фибри, понижението на HDL-C или не се наблюдава или е много малко.^{63,67} Обикновено високият прием на фруктоза/захароза се свързва с по-изразено понижението на HDL-C.

Умерената консумация на етанол (до 20–30 g/ден при мъжете и 10–20 g/ден при жените) се свързва с повишени стойности на HDL-C, при сравнение с въздържателите.⁶⁶

Намаляването на телесното тегло повлиява благоприятно стойностите на HDL-C: наблюдава се повишение от 0,01 mmol/L (~0,4 mg/dL) за всеки свален kg от телесното тегло при стабилизирано намаление на теглото.

Аеробната физическа активност, съответстваща на общ енергиен разход от 1 500 - 2 200 kcal/седмича, като ~25–30 km бързо ходене на седмица (или еквивалентна активност) може да повиши стойностите на HDL-C с 0,08–0,15 mmol/L (3,1–6 mg/dL).⁷⁷ Прекратяването на тютюнопушенето може също да допринесе за повишението на HDL-C.^{5, 81}

6.4 Хранителни добавки и функционални храни, действащи върху стойностите на серумните липиди

Разработени са новаторски хранителни стратегии за подобряване на дислипидемите, основаващи се или на промяна в някои "рискови" хранителни компоненти или на насърчаване на консумацията на специфично насочени "здравословни" функционални храни и/или хранителни добавки; тези така наречени "нутрицевтици" могат да бъдат прилагани като алтернативи или добавки към липидопонижаващите лекарства.⁶⁹

Хранителната оценка на функционалните храни включва не само търсене на клинични доказателства за благоприятни ефекти, отнасящи се до подобрения здравен статус или намаление на риска от заболявания, но и демонстриране на добра поносимост и отсъствие на сериозни нежелани реакции. Доказването на свързаните със здравето претенции, отнасящи се до всяка храна, трябва да бъде основано на резултатите от интервенционални проучвания при хора, които се съгласуват с предложените твърдения.⁸⁸

Най-общо, до този момент липсват налични доказателства за функционалните храни в тази област; главният пропуск се състои в отсъствието на базирани на хранителна диета интервенционални изпитвания с достатъчна продължителност, която да съответства на естествения ход на дислипидемите и сърдечно-съдовите заболявания.

Фитостероли

Главните фитостероли - ситостерол, кампестерол и стигмастерол - се срещат в естествено състояние в зеленчуковите масла и, в по-малки количества, в зеленчуците, пресните плодове, кестените, зърнените и бобовите растения. Хранителният прием на растителни стероли варира, усреднено, от 250 mg/ден в Северна Европа до ~500 mg/ден в

Средиземноморските страни. Фитостеролите конкурират холестерола по отношение на чревната абсорбция, като по този начин модулират стойностите на TC.

Фитостеролите се добавят в продуктите за намазване и зеленчуковите масла (функционален маргарин, масло и олио), както и в киселото мляко и други храни; храните-матрици, обаче, не оказват такова значимо влияние върху холестерол-понижаващата ефикасност, както фитостеролите в еквивалентни дози. Дневната консумация на 2 g фитостероли може ефективно да понижи стойностите на TC и LDL-C с 7–10% при хора, с малък или пренебрежим ефект върху стойностите на HDL-C и TG при консумиране с основното ястие.⁶⁷ Понастоящем липсват налични данни, които да показват, че понижаването на холестерола чрез растителни стероли води до резултати в превенцията на CVD. Необходимо е и дългосрочно наблюдение, за да се гарантира безопасността от редовната употреба на продукти, обогатени с фитостероли. Възможният спад в стойностите на каротеноидите и мастноразтворими витамини от стероли/станолите може да се предотврати чрез диета, богата на тези хранителни съставки.⁸⁹

Соеви протеини

Соевите протеини имат умерен LDL-C-понижаващ ефект. Соевите храни могат да бъдат използвани като съдържателни растителни протеини заместители на храните с животински протеини и високо съдържание на SFA, но очакваното понижаване на LDL-C може да бъде скромно (3–5%) и по-вероятно при индивиди с хиперхолестеролемия.⁹⁰

Хранителни фибри

Наличните доказателства устойчиво демонстрират TC- и LDL-C-понижаващ ефект на водноразтворимите фибри на овесените ядки, б-глюкан и псилиум. Обогатените с тези фибри храни са добре понисими, ефективни и се препоръчват за понижаване на LDL-C при дневна доза на разтворимите фибри от 5–15 g/ден.⁹¹

n-3 ненаситени мастни киселини

Добавянето на 2–3 g/ден рибено масло (богато на дълговерижни n-3 мастни киселини) може да понижи стойностите на TG с 25–30% както при нормолипидемични, така и при хиперлипидемични индивиди. α -Линоленовата киселина (средноверижна n-3 мастна киселина, съдържаща се в кестените, някои зеленчуци и някои масла от семена) има по-малък ефект върху стойностите на TG. Дълговерижните n-3 PUFA също намаляват пост-прандиалния липемичен отговор. Дълговерижните n-3 PUFA, приемани като добавки в доза от ~3 g/ден, могат да повишат LDL-C с ~5% при пациенти с тежка хипертриглицеридемия.⁸⁵ Нискодозовата добавка на маргарин с n-3 PUFA (400 mg/ден) или с α -линоленова киселина (2 g/ден), обаче, не е понижала значимо стойностите на TG в рандомизирано клинично изпитване, обхващащо 4 837 пациенти с прекаран миокарден инфаркт; тази добавка не е понижала и честотата на главни сърдечно-съдови инциденти.⁹²

Поликозанол и мая от червен ориз

Поликозанол представлява естествена смес от дълговерижни алифатни алкохоли, извлечени най-вече восъка на захарната тръстика.⁹³ Проучванията показват, че поликозанолът от захарна тръстика, ориз или житен зародък не оказва значим ефект върху стойностите на LDL-C, HDL-C, TG, apo B, Lp(a), хомоцистемия, hs-CRP, фибриногена или факторите на кръвосъсирването.⁹⁴

Маята от червен ориз ("Red yeast rice", RYR) е източник на ферментирал пигмент, който в продължение на векове е използван в Китай като хранителна подправка (оцветител и овкусител на храните). Възможните биоактивни ефекти на RYR са свързани с механизъм, подобен на този при статините [инхибиране на хидрокси-метил-глутарил коензим

A (HMG-CoA) редуктаза]. Различните търговски продукти на RYR имат различни концентрации на биоактивните съставки моноколини и понижават стойностите на TC и LDL-C,⁷¹ но дългосрочната безопасност при редовна консумация на тези продукти не е изцяло документирана. При проведено в Китай рандомизирано клинично изпитване при пациенти с коронарна артериална болест (CAD), частично пречистен екстракт от RYR е намалил честотата на рекурентните събития с 45%.⁷²

6.5 Препоръки за начина на живот

Телесно тегло и физическа активност

Тъй като свързването, затлъстяването и централното затлъстяване често допринасят за развитието на дислипидемия, калорийният прием трябва да бъде намален, а енергийните разходи увеличени при индивидите с наднормено тегло и/или абдоминално затлъстяване. Свързването се дефинира като индекс на телесната маса (BMI) > 25 до < 30 kg/m², а затлъстяването като BMI > 30 kg/m². Критериите за централно затлъстяване, дефинирани от Международната федерация по диабет (International Diabetes Federation) са представени в **таблица 10**.⁹⁵ Намалването на телесното тегло, дори и скромно (5–10% от изходното телесно тегло), подобрява абнормните стойности на липидите и повлиява благоприятно други сърдечно-съдови рискови фактори, често налични при дислипидемичните индивиди. Намалването на телесното тегло може да бъде постигнато чрез ограничаване консумацията на енергийно богати храни, индуцирайки калориен дефицит от 300–500 kcal/ден. За да остане по-дълго време ефективна, тази препоръка трябва да бъде включена в структурирани, интензивни по отношение на начина на живот, образователни програми. С цел улесняване на поддържането на телесно тегло в близост до прицелното, е винаги подходящо да се препоръча на хората с дислипидемия занимание с редовни, умерено интензивни физически упражнения.⁵ Скромното намаление на телесното тегло и редовните физически упражнения с умерена интензивност са много ефективни за предотвратяване на диабет тип 2 и за подобряване на всички метаболитни аномалии и сърдечно-съдови рискови фактори, съчетани с резистентност към инсулин, често свързани с абдоминалното затлъстяване. Физическата активност трябва да се насърчава, имайки за цел ежедневно прилагане на редовни физически упражнения в продължение на поне 30 min/ден.

Хранителен прием на мазнини

При възрастни, препоръчваният общ прием на мазнини е между 25 и 35% от количеството калории.^{96,97} При болшинството индивиди е приемлив широк диапазон на приема, който зависи от индивидуалните предпочитания и особености. Приемът на мазнини, който надвишава

35% от количеството калории, се свързва най-общо с увеличен прием на наситени мазнини и калории. Обратно, ниският прием на мазнини и масла увеличава риска от недостатъчен прием на витамин Е и съществено важни мастни киселини, и може да допринесе за неблагоприятни промени в стойностите на HDL.⁵

Приемът на мазнини трябва да произхожда преобладаващо от източници на MUFA и п 6 и п-3 PUFA. За подобряване на серумните липидни стойности, приемът на наситени мазнини трябва да бъде по-нисък от 10% от общия калориен прием. Оптималният прием на SFA трябва да бъде допълнително намален (< 7% от енергийния прием) при наличие на хиперхолестеролемиа. Приемът на п-6 PUFA трябва да бъде ограничен до < 10% от енергийния прием, за да се сведе до минимум риска от липидна пероксидация на серумните липопротеини и да се избегне всяко клинично значимо понижение на HDL-C.⁵

Обсервационните доказателства подкрепят препоръката, указваща, че приемът на риба и п 3 мастни киселини от растителни източници (α-линоленова киселина) може да намали риска от сърдечно-съдова смърт и инсулт, но не оказва значими ефекти върху метаболизма на серумните липопротеини. Добавянето на фармакологични дози п-3 мастни киселини (> 2.3 g/ден) понижава стойностите на TG, но повишаването на TG може да повиши стойностите на LDL-C; няма достатъчно данни за изготвянето на препоръка относно оптималното съотношение п-3/п-6 мастни киселини.⁹⁸

В идеалния случай, хранителният прием на холестерол трябва да бъде < 300 mg/ден.

Ограничената консумация на храни от обработени източници на транс-мазнини е най-ефективният начин за намаляване приема на транс-мазнини под 1% от енергийния прием. Тъй като транс-мастните киселини, получавани при частичното хидриране на зеленчукови масла, съответстват на > 80% от общия прием, на хранителната индустрия се пада отговорната роля за намаляване съдържанието на транс-мастни киселини в доставяните на пазара храни.

Хранителен прием на въглехидрати и фибри

Приемът на въглехидрати може да варира между 45 и 55% от общия енергиен прием. Консумацията на зеленчуци, бобови растения, плодове, ядки и пълнозърнести храни трябва да бъде насърчавана в значителна степен, заедно с тази на всички останали храни, богати на фибри с нисък гликемичен индекс. Хранителна диета с модифицирано съдържание на мазнини, предоставяща 25–40 г от общото количество приемани чрез храната фибри, включително поне 7–13 г разтворими фибри, е добре понасяна, ефективна и се препоръчва за контрол на серумните липидни стойности; обратно, препоръката за много ниско въглехидратно съдържание на хранителната диета е необоснована.

Приемът на захари не трябва да надвишава 10% от общия енергиен прием (в допълнение към количеството в естествените храни, като плодове и млечни продукти); препоръката за по-ограничен прием на захари може да е полезна при индивиди с необходимост от намаляване на теглото или с високи серумни стойности на TG. Безалкохолните напитки трябва да се употребяват умерено от общата популация и да бъдат драстично ограничени при индивидите с повишени стойности на TG.

Алкохол и тютюнопушене

Умерената консумация на алкохол (до 20–30 g/ден за мъже и до 10–20 g/ден за жени) е приемлива при употребяващите алкохолни напитки, при условие, че стойностите на TG не са повишени. Прекратяването на тютюнопушенето носи неоспорими ползи за цялостния сърдечно-съдов риск и специално за стойностите на HDL-C.⁵

Таблица 10. Дефиниция на централно затлъстяване

	Обиколка на талията
Кавказка раса (Европейци)	Мъже > 94 cm; жени > 80 cm
Южна Азия, Китай, Япония	Мъже > 90 cm; жени > 80 cm
Етнически произход от Южна и Централна Америка	Вижте препоръките за индивидите от Южна Азия до наличие на по-специфични данни
Африканци от областите под Сахара	Вижте данните за индивидите от Европа до наличие на по-специфични данни
Източно-Средиземноморски и Близкоизточни популации	Използвайте данните за индивидите от Европа до наличие на по-специфични данни

Таблица 11. Препоръки относно храненето за понижаване на стойностите на ТС и LDL-C

	Да се предпочете	Да се използва умерено	Да се избира в редки случаи в ограничени количества
Зърнени храни	Пълнозърнести	Рафиниран хляб, ориз и тестени изделия, бисквити, корн флейкс	Зеленчуци, приготвени с масло или сметана
Зеленчуци	Сурови и сготвени зеленчуци		
Бобови храни	Всички (вкл. соя и соеви протени)		
Плодове	Пресни и замразени плодове	Сушени плодове, желета, конфитюри, консервирани плодове, плодови сокове, (плодови) сладоледи	
Сладкиши и подсладители	Не-калорични подсладители	Захароза, мед, фруктоза, глюкоза, шоколад, бонбони	Кейкове/торти, сладоледи
Месо и риба	Постна и мазна риба, пилешко без кожа	Креки пържолити от говеждо, агнешко, свинско или телешко, морски храни, мекотели	Наденчици, салами, бекон, ребърца, хот-дог, карантин
Млечни продукти и яйца	Обезмаслено прясно и кисело мляко, яйчен белтък	Нискомаслено мляко, нискомаслено сирене и други млечни продукти	Обикновено сирене, сметана, яйчен жълтък, пълномаслено прясно и кисело мляко
Мазнина за готвене и сосове	Оцет, кетчуп, горчица, обезмаслени сосове	Зеленчукови масла, мек маргарин, салатни сосове, майонеза	Масло, твърд маргарин, транс-мазнини, палмово и кокосово масло; свинска мас, мазнина от бекон/пушена сланина, сосове приготвени с жълтък
Ядки/семена		Всички	Кокос
Готварски процедури	Печене на скара, варене	Разбъркване и пържене. Китайска кухня, печене	Пържене

LDL-C = LDL-холестерол; ТС = общ холестерол.

Хранителни добавки и функционални храни

Налице са голям брой функционални храни и хранителни добавки, които понастоящем биват промотирани като благоприятни за индивидите с дислипидемия или за намаляване на риска от сърдечно-съдово заболяване. За някои от тези продукти е доказано, че упражняват потенциално значими функционални ефекти, но не са изследвани в дългосрочни клинични изпитвания и, следователно, трябва да бъдат използвани само когато наличните доказателства недвусмислено подкрепят благоприятните им ефекти върху стойностите на серумните липиди и тяхната безопасност. Въз основа на наличните доказателства, употребата на храни, обогатени с фитостероли (1-2 g/ден), може да се обмисли при индивиди с повишени стойности на ТС и LDL-C, при които оценката на общия сърдечно-съдов риск не оправдава прилагането на холестерол-понижаващи лекарства.⁹⁹

Други особености на здравословната хранителна диета, допринасящи за превенция на сърдечно-съдовите заболявания

Хранителната диета трябва да бъде разнообразна и богата на различни видове плодове и зеленчуци, за да се извлече достатъчно количество и многообразие от антиоксиданти.

За превенция на сърдечно-съдовите заболявания, при общата популация се препоръчват най-малко две до три порции риба седмично, заедно с редовна консумация на други хранителни източници на n-3 PUFA (ядки, соя и масло от семена на лен); за вторична профилактика на CVD, препоръчаното количество n-3 ненаситени мазнини е 1 g/ден, което, обаче, не се получава с леснота от предимно естествени хранителни източници, поради което може да се обмисли употреба на нутрицевтици и/или фармакологични добавки. Приемът на сол трябва да се ограничи до < 5 g/ден, не само чрез намаляване на количеството сол, употребявано за подправяне на храната, но и чрез намаляване на консумацията на храни, консервирани чрез добавяне на сол; тази препоръка трябва да се прилага по-строго при индивиди с хипертония или MetS.⁵ Препоръките относно храненето за понижаване

Таблица 12. Обобщение на мерките по отношение на начина на живот и избора на здравословни храни за овладяване на общия сърдечно-съдов риск

- Препоръките относно храненето трябва винаги да вземат предвид местни хранителни навици; интересът към избор на здравословни храни, зает от други култури, обаче, трябва да се промотира.
- Необходимо е да се консумира широко разнообразие от храни. Енергийният прием трябва да се адаптира така, че да предотвратява свръхтеглото и затлъстяването.
- Консумацията на плодове, зеленчуци, бобови растения, ядки, целозърнени храни и хляб, риба (особено мазна) трябва да се насърчава.
- Наситените мазнини трябва да се заместят с горепосочените храни и с мононенаситени и полиненаситени мазнини от зеленчуков произход, за да се намали енергийният прием от общото количество мазнини до < 35% от общия енергиен прием, на наситените мазнини до < 7% от общия енергиен прием, на транс-мазнините до < 1% общия енергиен прием и на хранителния холестерол до < 300 mg/ден.
- Приемът на сол трябва да се намали под 5 g/ден чрез избягване на посояването при хранене и ограничаването му при готвене и чрез избиране на пресни или замразени несоленосани храни; много от обработените и готови за консумация храни, включително хляба, са с високо съдържание на сол.
- На тези, които консумират алкохолни напитки, е необходимо да се препоръча умереност (< 10-20 g/ден за жени и < 20-30 g/ден за мъже), а на пациентите с хипертриглицеридемия (HTG) – въздържание.
- Приемът на напитки и храни с добавена захар, по-специално безалкохолни напитки, трябва се ограничи, особено при пациенти с HTG.
- Физическата активност трябва да се насърчава, имайки за цел ежедневно прилагане на редовни физически упражнения в продължение на поне 30 min/ден.
- Употребата и експозицията на тютювени продукти трябва да се избягва.

не на стойностите на TC и LDL-C са обобщени в **таблица 11. Таблица 12** обобщава мерките по отношение на начина на живот и избора на здравословни храни за овладяване на общия сърдечно-съдов риск. На всички хора трябва да се дават напътствия относно начина на живот, свързан с по-нисък риск от CVD. На високорисковите индивиди, по-специално тези с дислипидемия, трябва да се предоставя, по възможност, съвет от специалист по храненето.

7. Лекарства за лечение на хиперхолестеролемия

Стойностите на холестерола се определят от многобройни генетични фактори, както и от фактори на околната среда, най-вече от хранителните навици. Хиперхолестеролемията може да бъде и вторична по отношение на други патологични състояния. Вторична дислипидемия може да настъпи по различни причини; възможността за вторична хиперхолестеролемия (**таблица 13**) трябва да се има предвид преди започване на лечението. Като пример, леката форма на хипотиреоидизъм е доста често срещана и свързана с повишение на холестерола; последното се разрешава след нормализиране на тиреоидната функция.

Таблица 13. Примери за причини на вторична хиперхолестеролемия

- | |
|-----------------------|
| • Хипотиреоидизъм |
| • Нейфротичен синдром |
| • Бременност |
| • Синдром на Cushing |
| • Анорексия нервоза |
| • Имуносупресанти |
| • Кортикостероиди |

7.1 Статини

Механизъм на действие

Статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб чрез конкуритивно инхибиране на активността на ензима хидрокси-метил-глутарил коензим А редуктаза (HMG-CoA). Понижаването на вътреклетъчната концентрация на холестерола индуцира експресията на рецептора за липопротеини с ниска плътност (low-density lipoprotein receptor, LDLR) върху клетъчната повърхност на хепатоцитите, което води до повишена екстракция на LDL-C от кръвта и намалена концентрация на циркулиращия LDL-C и други аеро-V-съдържащи липопротеини, включително частици, богати на триглицериди (TG).

Ефикасност в клиничните проучвания

Статините са сред най-често проучваните лекарства за целите на сърдечно-съдовата профилактика, а разглеждането на отделни проучвания е извън обхвата на настоящите указания.

Голям брой широкомащабни клинични изпитвания са показали, че статините съществено намаляват сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, както при първичната, така и при вторичната профилактика.^{15–17} Доказано е също, че статините забавят прогресията и дори съдействат за регресията на коронарната атеросклероза.^{18–40}

Мета-анализи

В мета-анализите на CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration)

на индивидуални данни от > 170 000 участници в 26 рандомизирани изпитвания на статини,¹⁵ се съобщава за 10% намаление на смъртността поради всякаква причина и 20% намаление на смъртността поради коронарна артериална болест (CAD) за всяко намаление на LDL-C от 1,0 mmol/L (~40 mg/dL). Рискът за сериозни коронарни инциденти е намален с 23%, а рискът за инсулт е намален със 17% за всяко намаление на LDL-C от mmol/L (40 mg/dL). Процентите намаления в честотите на сериозните сърдечно-съдови инциденти за всяко намаление на LDL-C от mmol/L (mg/dL) са били много сходни във всички проучвани подгрупи. Ползите са били значими в рамките на първата година, но са били по-големи през следващите години. Не е наблюдаван повишен риск за каквато и да било специфична не-сърдечно-съдова причина за смърт, включително рак, при пациентите, получаващи статини. Допълнителният риск от рабдомиолизис при лечението със статини е бил малък и незначим. В този мета-анализ не е изследвана информацията за епизодични повишения на чернодробните ензими. Други мета-анализи^{16,17,41} предоставят отговори на въпроси, касаещи първичната профилактика, с резултати относно ефикасността и безопасността, които, най-общо, се съгласуват със заключенията на CTT.¹⁵ По отношение на разходната ефективност и качеството на живот, все още е необходимо повишено внимание при предписване на статини за първична профилактика сред хора с нисък общ сърдечно-съдов риск.⁴¹

Прилагани в максималната препоръчителна доза, различните статини се различават по способността си да понижават LDL-C. Наличните понастоящем доказателства предполагат, че клиничната полза е до голяма степен независима от вида на статина, но зависи от степента на понижаване на LDL-C; поради това, видът на използвания статин трябва да отразява степента на понижаване на LDL-C, която се изисква за достигане на прицелната стойност на LDL-C при даден пациент.^{15,100} Повече подробности по този въпрос са предоставени в Приложение II на тези указания. Предложена е следната схема:

- Изгответе оценка на общия сърдечно-съдов риск на лицето
- Ангажирайте пациента при вземане на решения върху овладяването на сърдечно-съдовия риск
- Установете прицелната стойност на LDL-C за това ниво на риска
- Изчислете процентното понижение на LDL-C, което се изисква за достигане на тази цел
- Изберете статин, който, усреднено, може да осигури това понижаване
- Тъй като отговорът към лечението със статини е променлив, титрирането за достигане на целта е задължително
- Ако приложението на статина не може, само по себе си, да достигне целта, обмислете лекарствени комбинации.

Разбира се, това са само най-общи критерии при избора на лекарство. Клиничното състояние на лицето, съпътстващото лечение и поносимостта към лекарството играят главна роля при определянето на окончателния избор на лекарството и дозата.

Нежелани лекарствени реакции и взаимодействия

Статините се различават по степента си на абсорбция, бионаличност, свързване с плазмените протеини, екскреция и разтворимост. Ловастатин и симвастатин са пролекарства, докато другите налични статини се прилагат в активната им форма. Тяхната степен на абсорбция варира между 20 и 98%. Много от статините са подложени на значим чернодробен метаболизъм от цитохромните изоензими P450 (CYP), с изключение на правастатин, розувастатин и питавастатин. Тези ензими са експресирани най-вече върху чернодробната и чревна стена.

Въпреки благоприятните ефекти на лечението със статини върху предотвратяването на сърдечно-съдова заболявания, съществуват индивидуална вариация в отговора към терапията със статини, както и в честотата на възникване на нежелани реакции.

Мускули

Статините са най-общо добре понасяни, а сериозните нежелани събития са редки. Над 129 000 пациенти са били систематично проучвани в контролирани изпитвания със заслепено рандомизирано прицелване към лечебна група на статин спрямо такава на плацебо.¹⁵ Фактори като напреднала възраст, малка големина на тялото, женски пол, нарушена бъбречна и чернодробна функция, периоперативни периоди, хипотиреоидизъм, мултисистемно заболяване и злоупотреба с алкохол увеличават вероятността от нежелани реакции при статините.

Най-сериозният нежелан ефект, свързан с лечението със статини, е миопатията, която може да прогресира до рабдомиолиза и това, на свой ред, да доведе до бъбречна недостатъчност и смърт. Повишението на креатин фосфокиназа (creatine phosphokinase, CK) е главен маркер за протичащо разрушение и смърт на мускулните клетки. Освобождаването на миоглобин от тези клетки може директно да увреди бъбреците. Повишението на CK е най-добрият, макар и не безспорен индикатор за статин-индуцирана миопатия. Обичайната дефиниция за поносимо повишение на този ензим е петкратно увеличение над горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), измерено в две посещения. Не е изяснено по какъв начин статините увреждат скелетната мускулатура. Честотата на възникване на миопатия е ниска (< 1/1000 лекувани пациенти), а допълнителният риск, в сравнение с този при пациентите, лекувани с плацебо, е бил < 1/10 000 пациенти, лекувани в клинични изпитвания.

Миопатията възниква с най-голяма вероятност при лица с комплексни медицински проблеми и/или които приемат голям брой лекарства, или при лица в старческа възраст, особено жени. Миалгия (без повишение на CK) възниква при 5–10% от пациентите в клиничната практика. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават съвременно за неочаквана мускулна болка или слабост. Пациентите с оплаквания за миалгия без повишени стойности на CK, обаче, могат да продължат приема на лекарството, ако симптомите са поносими. Ако симптомите са непоносими или прогресират, лекарството трябва да се спре. Възможността за повторно прилагане с цел потвърждаване на причината за болката трябва да се обсъди с пациента, както и намаляването на дозата, заместването на лекарството и/или назначаването на други лекарствени комбинации. Мощните лекарства, като аторвастатин и розувастатин, могат често да бъдат прилагани периодично, през няколко дни, за да се намалят нежеланите реакции.

Черен дроб

Активността на аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) в кръвния серум е обичайно използвана от клиницистите за оценяване на хепатоцелуларната увреда. Тези измервания са били проследявани във всички значими изпитвания на статини. Повишени стойности на чернодробните трансминази възникват при 0,5–2,0% от лекуваните със статин пациенти и са дозо-зависими. Обичайната дефиниция за показателно повишение на тези ензими е трикратно увеличение над горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) в две посещения, обикновено измерено в рамките на къс интервал от дни до няколко седмици.

Не е установено дали повишението на трансминазите при статините съставлява действителна хепатотоксичност. Прогресията до чернодробна недостатъчност е изключително рядка. Обратно развитие на повишението на трансминазите е често отбелязвано при намаляване

на дозата; следователно, пациент, който развива повишени стойности на трансминазите трябва да бъде наблюдаван чрез повторно оценяване на чернодробната функция за потвърждаване на находката, както и по-нататъшно проследяване чрез чести чернодробни функционални изследвания до нормализиране на абнормната стойност. При персистирание на повишението в стойностите на трансминазите > 3 пъти ULN или по-голямо, лечението трябва да се преустанови.

Диабет *mun* 2

Скорешните находки, че честотата на възникване на диабет може да се увеличи при прилагане на статини, не трябва да обезкуражават при назначаване на лечението; абсолютното понижаване на риска от сърдечно-съдово заболяване (CVD) при високорискови пациенти компенсира възможните нежелани ефекти от много малкото нарастване в честотата на възникване на диабет.¹⁰¹

Други ефекти

Резултатите от обсервационни проучвания предполагат други непредвидени ползи и нежелани ефекти, свързани с лечението със статини^{102,103}, като напр. мултиплена склероза, болест на Alzheimer и респираторни заболявания. Тези резултати се нуждаят от потвърждение, за предпочитане при рандомизирани контролирани изпитвания (RCT) и подчертават необходимостта от дългосрочна фармаконадгледност.

Взаимодействия

Описани са голям брой значими лекарствени взаимодействия при статините, които може да увеличат риска от нежелани ефекти. Инхибиторите и индукторите на ензимните пътища, участващи в метаболизма на статините са обобщени в таблица, представена в Приложение III на тези указания. Всички понастоящем налични статини, с изключение на правастатин, розувастатин и питавастатин, са подложени на екстензивен чернодробен метаболизъм чрез CYP. Тези изоензими са главно експресирани в черния дроб и червата. Правастатин не е подложен на метаболизъм от системата на CYP, а се метаболизира чрез сулфатиране и конюгация. Изоензимите CYP3A са най-богато представени, но и други изоензими, като CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 са също ангажирани в метаболизма на статините. Поради това, други фармакологични субстрати на тези CYP могат да засегнат метаболизма на статините. Обратно, терапията със статини може да повлияе катаболлизма на други лекарства, които се метаболизират от същата ензимна система.

Комбинацията от статини с фибрати може да увеличи риска от миопатия. Този риск е най-висок при гемфиброзил, а комбинираното прилагане на гемфиброзил със статини трябва да се избягва. Изглежда, че опасността от повишен риск за миопатия при комбинирането на статини с други фибрати, като фенофибрат, безафибрат или ципрофибрат е малка.^{104,105} Повишеният риск за миопатия с никотиновата киселина е бил разискван, но при скорешните обзори не е установен повишен риск от миопатия при това средство.^{106,107}

7.2 Секвестранти на жлъчната киселина

Механизъм на действие

Жлъчните киселини се синтезират в черния дроб от холестерола. Жлъчната киселина се освобождава в червения лумен, но по-голямата ѝ част се завръща в черния дроб от терминалния илеум чрез активна абсорбция. И двата по-стари секвестранта на жлъчна киселина, холестирамин и коlestипол, представляват свързващи се с жлъчната киселина обменни смоли. Наскоро на пазара е въведен колесевелам. Секвестрантите на жлъчна киселина не се абсорбират системно или промятат от храносмилателните ензими. Поради това, благоприятни-

те клинични ефекти са индиректни. Чрез свързването си с жлъчната киселина, лекарствата предотвратяват навлизането ѝ в кръвта, като по този начин отстраняват голяма част от жлъчните киселини от ентерохепаталната циркулация. Лишеният от жлъчна киселина черен дроб синтезира в по-голяма степен от чернодробните холестеролови депа. Намалването на завръщата се към черния дроб жлъчна киселина води до възходяща регулация на ключови ензими, отговорни за синтеза на жлъчна киселина от холестерол, по-специално на CYP7A1. Усиленият катаболизъм на холестерола до жлъчна киселина води до компенсаторно увеличение на активността на чернодробните LDLR, очистявайки LDL-C от циркуляцията и по този начин намалявайки нивата на LDL-C. Тези средства понижават и стойностите на глюкоза при хипергликемични пациенти; механизъмът на това намаление, обаче, не е напълно изяснен.

Ефикасност в клиничните проучвания

При максимална доза от 24 g холестирамин, 20 g коlestипол или 4,5 g холестагел е наблюдавано понижение от 18–25% на LDL-C. Не е съобщаван значим ефект върху HDL-C, докато TG може да се повишат при някои предразположени пациенти.

В клиничните изпитвания, секвестрантите на жлъчна киселина са допринесли в голяма степен за първоначалното доказване на ефикасността от понижението на LDL-C за намаляването на сърдечно-съдовите инциденти при хиперхолестеролемични пациенти, с полза, пропорционална на степента на понижение на LDL-C.¹⁰⁸

Нежелани лекарствени реакции и взаимодействия

Стомашно-чревните нежелани реакции (най-често флатуленция, констипация, диспепсия и гадене) са често проявени при тези лекарства, дори при ниски дози, което ограничава практическата им употреба. Тези нежелани ефекти могат да бъдат отслабени чрез започване на лечението при ниски дози и поемане на обилно количество течност с лекарството. Дозата трябва да бъде постепенно повишавана. Съобщава се за намалена абсорбция на мастноразтворимите витамини. Нещо повече, тези лекарства може да повишат TG при определени пациенти.

Секвестрантите на жлъчната киселина имат значими лекарствени взаимодействия с много от често предписваните лекарства и поради това трябва да бъдат назначавани 4 часа преди или 1 час след приема на другите лекарства. Колесевелам представлява по-нова форма на секвестрант на жлъчна киселина, която може да се окаже по-добре понасяна от холестирамин. Лекарството понижават LDL-C, а така също подобрява гликирания хемоглобин (HbA1C) при пациенти с диабет тип 2.^{109,110} Колесевелам взаимодейства в по-малка степен с други лекарства и може да се приема заедно със статини. За останалите лекарства, обаче, трябва да се прилагат същите общи правила за назначение, както за останалите секвестранти.

7.3 Инхибитори на холестероловата абсорбция

Механизъм на действие

Езетимиб е първото липидопонижаващо лекарство, което инхибира чревното поемане на хранителния и жлъчен холестерол, без да повлиява абсорбцията на мастноразтворимите хранителни съставки. Чрез инхибиране на холестероловата абсорбция на ниво чревен ресинет епител (най-вероятно чрез взаимодействие с протеина NPC1L1), езетимиб намалява количеството на холестерола, включен в липопротеините, които циркулират към черния дроб. В отговор на намаленото доставяне на холестерол, черният дроб реагира чрез възходяща регулация на LDLR, което на свой ред води до увеличен лирънс на LDL от кръвта.

Ефикасност в клинични проучвания

При клинични проучвания монотерапията с езетимиб понижават LDL C с 15–22% при хиперхолестеролемични пациенти. Комбинираното лечение с езетимиб и статин осигурява нарастващо понижение на стойностите на LDL-C от 15–20%. Ефикасността на езетимиб в комбинация със симвастатин е била изследвана при лица с аортна стеноза в проучването на симвастатин и езетимиб при аортна стеноза (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis, SEAS)³⁸ и при пациенти с хронично бъбречно заболяване (CKD) в проучването върху сърдечната и бъбречната защита (Study of Heart and Renal Protection, SHARP) (вж. точки 7.5.2 и 10.9). В проучването SHARP е доказано 17% намаление в честотата на сърдечно-съдови инциденти при рамото симвастатин–езетимиб спрямо плацебо.¹¹¹

Езетимиб може да се прилага като терапия от втори ред в комбинация със статини, когато терапевтичната цел не може да се достигне при максимално толерираната доза статин или при пациенти с непоносимост към статини или с противопоказания за тези лекарства.

Нежелани лекарствени реакции и взаимодействия

Езетимиб се абсорбира бързо и се метаболизира екстензивно до фармакологично активния езетимиб глюкуронид. Препоръчителната доза на езетимиб от 10 mg/ден може да бъде прилагана сутрин или вечер, независимо от приема на храна. Няма клинично значими ефекти на възрастта, пола или расовата принадлежност върху фармакокинетиката на езетимиб и не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека форма на чернодробно увреждане или лека до тежка бъбречна недостатъчност. Езетимиб може да бъде едновременно прилаган с кавтато и да е доза на всеки статин. Не са били съобщавани значими нежелани ефекти; най-честите нежелани реакции са умерени повишения в стойностите на чернодробните ензими и мускулна болка.

7.4 Никотинова киселина

Никотиновата киселина притежава широкоспектърно липид-модулиращо действие, повишавайки HDL-C по дозо-зависим начин с ~25% и понижавайки както LDL-C с 15–18%, така и TG с 20–40% при доза от 2 g/ден. Никотиновата киселина е уникална в понижаването на стойностите на Lp(a) с до 30% при тази доза. Поради това, тя се прилага най-вече при лица с ниски стойности на HDL-C, като типичните при смесена хиперлипидемия, хипертриглицеридемия (HTG) или при фамилен комбиниран хиперлипидемия (FCH), но може да се използва и при лица с резистентност към инсулин (диабет тип 2 и метаболитен синдром (MetS)). Никотиновата киселина може да се прилага в комбинация със статини (вж. също точки 8.3 и 8.5.2).¹¹²

7.5 Лекарствени комбинации

Въпреки, че при много от пациентите прицелните стойности на LDL-C се достигат чрез монотерапия, част от високорисковите лица или пациенти с много високи стойности на LDL-C се нуждаят от допълнително лечение. Има и пациенти с непоносимост към статини или такива, които не са в състояние да понесат по-високи дози статини. При тези случаи трябва да се обмисли комбинирано лечение.¹¹³

7.5.1 Статини и секвестранти на жлъчната киселина

Комбинацията от статин и холестирамин, коlestипол или колесевелам може да бъде полезна за достигане на прицелните стойности на LDL C. Усреднено, добавянето на секвестрант на жлъчната киселина към статин понижават стойността на LDL C с още 10–20%. Няма публикувани данни за клиничния изход при изпитвания, обаче, от комбинирането на традиционните секвестранти на жлъчната киселина или колесевелам с други лекарства. Установено е, че комбинацията намалява атеросклерозата, оценена чрез ангиография.^{113–115}

7.5.2 Статини и инхибитори на холестероловата абсорбция

Комбинирането на езетимиб със статин намалява стойностите на LDL-C с допълнителни 15 20%.¹¹⁶ Резултатите от проучването SEAS при пациенти с асимптоматична аортна стеноза са показали, че езетимиб и симвастатин, прилагани едновременно, намаляват честотата на възникване на исхемични сърдечно-съдови инциденти (до 46% при пациенти с по-лека тежест на аортната стеноза), но не и инцидентите, свързани със стеноза на аортната клапа.³⁸ Наскорно са представени данни от изпитването SHARP, с положителни резултати при пациентите с хронично бъбречно заболяване (СКД) (вж. точка 10.9).¹¹¹

7.5.3 Други комбинации

При високорискови пациенти като тези с фамилна хиперхолестеролемия (FH) или при случаи на непоносимост към статини, може да се обмисли прилагане на други комбинации. Едновременното прилагане на езетимиб и секвестранти на жлъчната киселина (колесвелам, колестипол или холестирамин) води до допълнително понижаване на стойностите на LDL-C, без каквито и да било допълнителни нежелани ефекти, в сравнение със самостоятелното прилагане във стабилен дозов режим на секвестранти на жлъчната киселина. Добавянето на езетимиб към никотиновата киселина понижава допълнително LDL-C и не повлиява повишението на HDL-C, индуцирано от никотиновата киселина. Така също, тройната терапия (секвестрант на жлъчната киселина, статин и езетимиб или никотинова киселина) допълнително намалява LDL-C. Не са провеждани проучвания върху клиничния изход при тези комбинации.

Функционалните храни, съдържащи фитостероли, както и таблетките, съдържащи растителен стерол, намаляват допълнително стойностите на LDL-C с до ~5–10% при пациенти, приемащи стабилизирана доза на статин, като тази комбинация е също добре понасяна и безопасна⁶⁷ (вж. също точка 6.4) Все още обаче, не е изяснено дали това би понижало риска от сърдечно-съдово заболяване (CVD), тъй като няма изпитвания с растителни стероли в комбинация с други липидопонижаващи лекарства върху изхода от сърдечно-съдови заболявания (CVD).

7.6 Афереза на липопротеините с ниска плътност

Редките случаи на пациенти с тежка хиперлипидемия, особено хомозиготна и тежка хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH), изискват оценка от специалист и обмисляне на необходимостта от афереза на LDL. Чрез прилагане на тази скъпо струваща, но ефективна техника, LDL и Lp(a) се отстраняват от плазмата по време на провежданата едеседмично или през седмица екстракорпорална циркулация. Очевидно, това е процедура, която се провежда само във високо специализирани центрове.

7.7 Бъдещи перспективи

Съобщава се за голям брой обещаващи нови лекарства, наскорно достигнали фаза III в клиничните изпитвания, които ефективно намаляват LDL-C при тежки форми на хиперхолестеролемия, в това число инхибитори на микросомалния трансфериращ протеин (microsomal transfer protein, MTP),¹¹⁷ миметици на тиреоидния хормон с чернодробна селективност¹¹⁸ и олигонуклеотиди, като мипомерсен, който специфично потиска ар В.¹¹⁹ Всички тези подходи може по-нататъшно да подпомогнат постигането на терапевтичните цели при индивиди с тежка или фамилни форми на хиперлипидемия, особено при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия (FH).

Препоръките за фармакологичното лечение на хиперхолестеролемия са представени в **таблица 14**.

Таблица 14. Препоръки за фармакологично лечение на хиперхолестеролемия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
Предпишете статин до максимално препоръчителната доза или до максимално поносимата доза за постигане на прицелната стойност.	I	A	15, 16, 17
В случай на непоносимост към статини, трябва да се обмисли прилагане на секвестранти на жлъчната киселина или никотинова киселина.	II ^a	B	108, 120
В случай на непоносимост към статини, може да се обмисли и прилагане на инхибитор на холестероловата абсорбция, самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчната киселина или никотинова киселина.	II ^b	C	-
Ако не се постига прицелната стойност, може да се обмисли комбинация на статин с инхибитор на холестероловата абсорбция или секвестрант на жлъчната киселина или никотинова киселина.	II ^b	C	-

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

8. Лекарства за лечение на хипертриглицеридемия

Триглицериди и риск от сърдечно-съдово заболяване

Въпреки, че ролята на триглицеридите (TG) като рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (CVD) е била многократно обсъждана, скоршорни данни силно подкрепят ролята на липопротеините, богати на TG, като рисков фактор за възникване на CVD.¹²¹ Скоршорни големи проспективни проучвания съобщават, че измерените след храняване TG прогнозираат риска от CHD в по-голяма степен, отколкото стойностите на TG, измерени на гладно.^{124,45} Дали повлияването на високите стойности на TG върху риска от CVD може да се обясни чрез увеличаването на вторични остатъчни частици, малки плътни LDL частици или е свързано с ниски стойности на HDL, остава неуточнено.¹²¹ Наскорно, не-HDL-C е разпознат като добър суруготен маркер на TG и остатъците.⁴² Ролята на хипертриглицеридемията (HTG) като рисков фактор за CVD се изяснява от факта, че около една трета от възрастните индивиди имат нива на TG > 1,7 mmol/L (повече от ~150 mg/dL).¹²² Хипертриглицеридемията (HTG) може да настъпи поради различни причини (**таблица 15**).

8.1 Лечение на хипертриглицеридемия

Действия за предотвратяване на остър панкреатит

Един от първостепенните клинични рискове на драматично повишените стойности на TG е острия панкреатит. Рискът от панкреатит е клинично значим, ако стойността на TG надхвърля 10 mmol/L (повече от ~880 mg/dL), а действията за предотвратяване на остър панкреатит са задължителни. Очевидно хипертриглицеридемията (HTG) е причината за ~10% от всички случаи на панкреатит, като пациентите може да развият панкреатит дори когато концентрацията на TG е меж-

ду 5 и 10 mmol/L (~440 880 mg/dL).

При проява на симптоми, приемете пациента в болнично заведение или осигурете внимателно и непрекъснато проследяване на стойностите на TG. Ограничаването на калориите и съдържанието на мазнини (препоръчително 10–15%) в храната и въздържането от алкохол са задължителни. Започнете лечение с фибрати (фенофибрат), с n-3 мастни киселини (2–4 g/ден) като допълващо лечение или с никотинова киселина. При пациенти с диабет, започнете терапия с инсулин за постигане на добър гликемичен контрол. Най-общо, рязък спад на стойностите на TG се наблюдава в рамките на 2–5 дни. При остри случаи, е възможно прилагане на афереза за бързо понижаване на стойностите на TG.¹²³

Стратегии за контрол на серумните триглицериди

Въпреки, че ролята на TG като рисков фактор за CVD остава неопределена, е желателно ниво на измерените на гладно TG < 1,7 mmol/L или по-малко от ~150 mg/dL.

Първата стъпка е да се обмислят възможните причини за HTG и да се оценят общия сърдечно-съдов риск. Главната цел е достигане на прицелните стойности за LDL-C, въз основа на нивото на общия CV риск. В сравнение със съкрушителните доказателства за ползите от понижаването на LDL-C, доказателствата за ползите от намаляването на повишените стойности на TG са все още скромни.

Контрол на начина на живот

Влиянието на контрола на начина на живот върху стойностите на TG е добре документирано. Намаляването на телесното тегло заедно с програма за редовна физическа активност с умерено натоварване могат да понижат стойността на TG между 20 и 30%, и трябва да бъдат задължителни за всички пациенти със затлъстяване, метаболитен синдром (MetS) или диабет тип 2.

Таблица 15. Възможни причини за хипертриглицеридемия (HTG)

• Генетично предразположение
• Затлъстяване
• Диабет тип 2
• Консумация на алкохол
• Диета, богата на прости въглехидрати
• Бъбречно заболяване
• Хипотиреоидизъм
• Бременност (физиологичните концентрации на TG се удвояват през третия триместър)
• Автоимунни заболявания, като парапротеинемия или SLE
• Голям брой лекарства, включително <ul style="list-style-type: none"> >Кортикостероиди >Естрогени, особено тези приемани перорално >Тамоксифен >Антихипертензивни средства: напр. β-адренергични блокиращи средства (с изключение на карведилол), тиазиди >Изотретиноин >Смоли, свързани с жлъчната киселина >Циклоспорин >Антиретровирусни средства (протеазни инхибитори) >Психотропни лекарства: фенотиазини, антипсихотици от второ поколение

HTG = хипертриглицеридемия; SLE = системен лупус еритематозус, TG = триглицериди.

Фармакологично лечение

Въпреки, че рискът за CVD е повишен, ако измерените на гладно TG са > 1,7 mmol/L (повече от ~150 mg/dL),¹²¹ прилагането на лекарства за понижаване на TG трябва да се обмисли само при лица с TG > 2,3 mmol/L (повече от ~200 mg/dL), които не могат да ги понижат чрез мерки в начина на живот, и ако лицето е с висок общ сърдечно-съдов риск.

Наличните фармакологични интервенции включват статини, фибрати, никотинова киселина и n-3 полиненаситени мастни киселини (PUFA). Тъй като статините оказват съществени ефекти върху смъртността, както и върху повечето параметри на изхода от CVD, тези лекарства са средство на първи избор за намаляване както на общия риск от CVD, така и на умерено повишените стойности на TG. По-мощните статини (аторвастатин, розувастатин и питавастатин) показват подчертано понижение на стойностите на TG, особено във високи дози и при пациенти с повишени TG.

8.2 Фибрати

Механизъм на действие

Фибратите са агонисти на активирания от пероксисомен пролифератор рецептор-α (peroxisome proliferator-activated receptor-α, PPAR-α), който оказва действието си чрез транскрибиращи фактори, регулиращи различни етапи в метаболизма на липидите и липопротеините. Взаимодействайки с PPAR α, фибратите заедно с различни кофактори, регулират експресията на гените. Като резултат, фибратите имат добра ефикасност в понижаването на измерените на гладно стойности на TG, както и на постпрандиалните стойности на TG и остатъчните частици на липопротеините, богати на триглицериди (triglyceride-rich lipoprotein,TRL). Ефектите за повишаване на HDL-C от страна на фибратите са скромни.¹¹²

Ефикасност при клинични изпитвания

Клиничните ползи от монотерапията с фибрати са илюстрирани главно от четири проспективни, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания: Helsinki Heart Study (HHS), Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), Bezafibrate Infarction Prevention study (BIP) и FIELD.^{124–127} Данните от тези изпитвания са показали устойчиво понижение в честотата на не-фатален миокарден инфаркт (MI) (макар и често като резултат от post-hoc анализите), като ефектът е бил най-силно изразен при лица с повишени стойности на TG/ниски стойности на HDL C. Данните за другите параметри на изхода от заболяването, обаче, остават неубедителни. Следователно, сумарната ефикасност на фибратите върху изхода от CVD е много по-малко изразена, отколкото тази на статините. Скоршони мета-анализи съобщават, че терапията с фибрати намалява честотата на сериозни сърдечно-съдови инциденти с 13% [95% доверителен интервал (CI) 7–19], като ползите са били най-силно изразени при пациенти с повишени стойности на TG (> 2,3 mmol/L или повече от ~200 mg/dl).⁵²

Нежелани лекарствени реакции и взаимодействия

Фибратите са най-общо добре понасяни, с леки нежелани ефекти, като стомашно-чревни нарушения са съобщени при ~5% от пациентите, а кожни обриви при 2%.¹²⁸ Най-общо, миопатията, повишенията на чернодробните ензими и холелитиазата представляват най-разпространените и познати проблеми относно безопасността, свързани с лечението с фибрати.¹²⁸ В проучването FIELD, малки, но значими повишения в честотата на възникване на панкреатит (0,8% спрямо 0,5%) и на белодробна емболия (1,1% спрямо 0,7%), и незначителна тенденция към нарастване на честотата на тромбоза на дълбоките вени (1,4% спрямо 1,0%) са наблюдавани при пациентите, приемащи фенофибрат, сравнени с тези на плацебо; това се съгласува с данните

от други проучвания на фибрати.¹²⁷ Повишения на СК (> 5 пъти над ULN) и ALT (> 3 пъти над ULN) са съобщени по-често при пациентите на фенофибрат, отколкото при тези на плацебо, но честотата на възникване на тези аномалии е останала < 1% и при двете лечебни групи.

В проучването FIELD, е съобщен един случай на рабдомиолиза в групата на плацебо и три случая в групата на фенофибрат.¹²⁷ Съобщено е, че рискът от миопатия е 5,5-кратно по-голям при прилагането на фибрати като монотерапия, в сравнение с употребата на статини.¹²⁸ Рискът от миопатия е по-висок при пациенти с хронично бъбречно заболяване (CKD) и варира при различните фибрати и статини, използвани в комбинация. Това се обяснява с фармакологичното взаимодействие между различните фибрати и глюкуронидирането на статините. Гемфиброзил инхибира метаболизма на статините по пътя на глюкуронидацията, което води до силно повишение в серумните концентрации на статините. Тъй като фенофибратът не участва в същите фармакокинетични пътища като гемфиброзил, рискът от миопатия е много по-малък при комбинираното лечение.¹²⁸

Както при краткосрочни, така и при дългосрочни проучвания се съобщава, че като клас, фибратите повишават серумния креатинин и хомоцистеина, като ефектът изглежда специфичен за фибратите. Дали повишението на серумния креатинин отразява или не отразява дисфункция на бъбреците е въпрос на текущи обсъждания, но е ясно, че ежедното мониториране на стойностите на креатинина е необходимо, особено при хора с диабет тип 2.

Повишението на хомоцистеина от фибратите е считано за относително несвързано с риска от сърдечно-съдово заболяване. Индуцираното от фибрати повишение на хомоцистеина, обаче, може да маскира повишенията на HDL-C и apo A1, а това може да допринесе за по-ниски от очакваните ползи от фенофибрат върху параметрите на клиничния изход.¹²⁹ Високият хомоцистен съвдееща също за развитието на тромбоза, а това може да обясни увеличената склонност към тромбоза на дълбоките вени и нарастване на честотата на белодробна емболия, наблюдавани в проучването FIELD.

8.3 Никотинова киселина

Механизъм на действие

Съобщава се, че никотиновата киселина намалява притока на мастни киселини към черния дроб и секрецията на липопротеините с много висока плътност (VLDL) от черния дроб; изглежда, че този ефект е отчасти медиран от ефектите на чувствителната към хормони липаза в мастната тъкан. Никотиновата киселина има ключови участъци на действие както в черния дроб, така и в мастната тъкан. Съобщава се, че в черния дроб, никотиновата киселина инхибира диацилглицерол ацилтрансфераза 2 (diacylglycerol acyltransferase-2, DGAT-2), което води до намалена секреция на VLDL-частици от черния дроб, а така също се отразява и в понижени стойности както на LDL-, така и на LDL-частиците.¹³⁰

Никотиновата киселина повишава стойностите на HDL-C и apo A1, най-вече чрез стимулиране производството на apo A1 в черния дроб.¹³⁰ Ефектите на никотиновата киселина върху липолизата и мобилизацията на мастни киселини са добре доказани.

Ефикасност при клинични изпитвания

Никотиновата киселина оказва голям брой благоприятни ефекти върху серумните липиди и липопротеини.¹³⁰ Никотиновата киселина понижава ефективно не само TG, но и LDL-C, оказвайки своя ефект върху всички аро В-съдържащи протеини. Никотиновата киселина увеличава аро A1 съдържащите липопротеини, което се отразява в повишения на HDL-C и аро A1. Понастоящем, никотиновата киселина се използва най-вече като форма с удължено освобождаване (extended release, ER). При дневна доза от 2 г тя понижава TG с ~20-40% и LDL-C с 15-18%, и повишава HDL-C с ~15-35%.¹³⁰ Понастоящем

наличните данни върху изхода от заболяванията за никотиновата киселина, получени от рандомизирани клинични изпитвания, са все още ограничени.^{120,131} Благоприятен ефект върху ангиографските параметри е съобщен при проучването за лечение на фамилна атеросклероза (Familial Atherosclerosis Treatment Study, FATS) и при проучването за лечение на атеросклероза, свързана с повишаване на HDL (HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS)).¹³² При лекуваните със статин пациенти с ниски HDL-C, приложената във високи дози никотинова киселина с изменено освобождаване значимо намалява площта на каротидната стена, количествено определена чрез магнитно резонансно изображение след 1 година, в сравнение с плацебо.¹³³ Две големи текущо провеждани изпитвания (AIM-HIGH и HPS2-THRIVE), прилагачи съответно никотинова киселина с ER спрямо плацебо в допълнение към симвастатин и никотинова киселина с ER/ларопипрант спрямо плацебо при пациенти, лекувани със симвастатин (при показания, плюс есетимиб) ще предоставят допълнителни данни за ефектите на никотиновата киселина върху риска от сърдечно-съдово заболяване при комбинирано лечение със статини.

В изпитването Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (ARBITER-6 HALTS) при 315 пациенти, никотиновата киселина се оказва по-ефективна от есетимиб в намаляването на дебелината на каротидната интима-медия в каротидните артерии (CIMT) на фона на лечение със статини при пациенти с LDL-C < 2,5 mmol/L (по-малко от ~100 mg/dL).¹³⁴

Нежелани лекарствени реакции и взаимодействия

В клиничната практика, кожни реакции (зачервяване) са най-честият и безопаснокогелен нежелан ефект на никотиновата киселина и нейните производни, които в редица случаи предотвратяват титрирането на дозата до максимална ефикасност, дори когато се прилага аспириин като модулатор на зачервяването. Другите нежелани реакции на никотиновата киселина включват хиперурикемия, чернодробна токсичност и акантозис нигриканс. Наскоро в адипоцитите са открити специфични рецептори [G протеин-куплиран (сдвоен) рецептор (G protein-coupled receptor, GPR) 109A и GPR 109B] за никотиновата киселина. Интересното е, че наличието на тези рецептори в макрофагите на кожата е изглежда свързано с най-силно проявяващия се ефект на никотиновата киселина, феноменът на зачервяване, свързано със сърбеж и мравучкане. Медиаторът е простагландин D2, освобождаван от арахидоновата киселина. Ларопипрант е селективен антагонист на действието на простагландин D2 на ниво рецептори. Комбинацията никотинова киселина/ларопипрант е одобрена от Европейската агенция по лекарствата (European Medicines Agency, EMA) за клинична употреба. Едно скорошно проучване разкрива, че < 15% от лицата, прилагачи за пръв път никотинова киселина с ER, все още продължават да използват лекарството след 1 година. Наскоро въведената комбинация с ларопипрант може да спомогне за намаляването на честотата на този нежелан ефект. Повишенията на чернодробните ензими при лицата, прилагачи никотинова киселина с ER са по-редки (< 1%), отколкото с предшисни съединения на никотиновата киселина. При лечението на диабетици е необходимо да се обърне внимание на факта, че никотиновата киселина може да повлияе върху гликемичния контрол чрез повишаване нивата на глюкозата в кръвта. В клиничната практика, може да се използва титриране на дозата на глюкозо-понижаващото лекарство за преодоляване на тези неблагоприятни ефекти.

8.4 n-3 мастни киселини

Механизъм на действие

n-3 мастни киселини (eicosapentaenoic acid, EPA) и (docosahexaenoic acid, DHA) са елементи на рибеното масло и съответно на Средиземноморската храна. Използвани са за намаляване на TG. n-3 мастни

киселини във фармакологични дози (> 2 g/ден) повлияват серумните липиди и липопротеини, и по-специално концентрацията на липопротеините с много ниска плътност (VLDL). Подлежащият механизъм е слабо изяснен, въпреки че може да е свързан, поне отчасти, със способността им да взаимодействат с PPAR и да водят до намалена секреция на аро В.

Ефикасност при клинични изпитвания

Рибеното масло понижавя стойността на TG с ~30%, но степента на ефектите върху останалите липопротеини е незначителна. Необходими са по-подробни данни върху клиничния изход за обосноваване практиката на предписване на п-3 мастни киселини.¹³⁵ Препоръчителната сумарна доза на EPA и DHA, необходима за понижаване на TG варира между 2 и 4 g/ден. Администрацията по храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA) е одобрила употребата на п-3 мастни киселини (продукти по лекарско предписание) като допълнение към хранителната диета, ако стойността на TG надвишава 5,6 mmol/L (496 mg/dL). Средното понижение на TG е ~30%, като ползата изглежда, че е дозо-зависима, бидейки ~45% при лица с изходни стойности на TG > 5,6 mmol/L (496 mg/dL).¹³⁵ Въпреки, че едно скорошно проучване в Япония при пациенти с хиперхолестеролемия съобщава за 19% понижение в изхода от CVD,¹³⁶ данните остават неубедителни¹³⁷, а клиничната ефикасност изглежда, че е свързана с не-липидни ефекти.¹³⁸

Безопасност и взаимодействия

Изглежда, че прилагането на п-3 мастни киселини е безопасно и лишено от клинично значими взаимодействия. Антиромботичните им ефекти, обаче, може да повишат склонността към кървене, особено, когато се предписват в допълнение към аспирин/клопидогрел.

8.5 Лекарствени комбинации

8.5.1 Статини и фибрати

Клиничните изпитвания са показали, че комбинацията от статин и фибрат, по-специално фенофибрат, безафибрат или ципрофибрат, води до значително по-силно понижение в стойностите на LDL-C и TG, както и до по-голямо увеличение на HDL-C, отколкото монотерапията с едно от двете средства.¹³⁹ Тъй като както монотерапията с фибрат, така и тази със статин е свързана с повишен риск от миопатия, рискът би могъл да се увеличи при едновременен прием на двете лекарства, особено ако дозите на статина са много високи. Рискът, обаче, е 15-кратно по-висок, когато се прилага гемфиброзил, отколкото ако фенофибратът се назначи едновременно с някой от петте обичайно използвани статина.¹⁴⁰ Поради това, изглежда най-вероятно, че това не е присъщ за класа ефект на фибратите, а по-скоро проблем, свързан само с гемфиброзил. Въз основа на данните от голям брой изпитвания, фибратите, и по-специално фенофибратът поради по-ниския си миопатичен потенциал, могат да бъдат предписвани едновременно със статини за подобряване достигането на прицелните липидни стойности при пациенти с атерогенна комбинирана дислипидемия, особено пациенти с метаболитен синдром (MetS) и/или диабет. Пациентите все пак трябва да бъдат инструктирани относно появата на тревожни симптоми (миалгия), но тъй като такива нежелани ефекти са много редки, те не трябва да бъдат причина за отхвърляне на комбинираното лечение при действително нуждаещи се от него пациенти. Тази комбинация трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти, които получават и други лекарства, метаболизирани чрез системата цитохром P450. За предпочитане е фибратите да се приемат сутрин, а статините – вечер, за да се сведат до минимум максималните дозови концентрации. Препоръчително е избягване на добавянето на гемфиброзил към лечение със статин.

В изпитването Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

(ACCORD),¹⁴¹ при пациенти с диабет тип 2, комбинираното лечение с фенофибрат и симвастатин не е понижало честотата на CVD, в сравнение със самостоятелното прилагане на симвастатин, когато всички пациенти са подложени на общ анализ. Пациентите, обаче, чиито стойности на TG са били в горната трета (> 2,3 mmol/L или > 204 mg/dL), а стойностите на HDL-C са били под долната трета (< 0,88 mmol/L или < 34 mg/dL) — представляващи 17% от всички участници — изглежда са извлекли полза от комбинираното лечение. Тези резултати са подобни на получените от post-hoc анализите, проведени при проучванията HHS,¹²⁴ BIP,¹²⁶ и FIELD.¹²⁷ Поради това, тези резултати от ACCORD и предишни изпитвания предполагат, че добавянето на фенофибрат към статин може да допринесе полза на някои пациенти с диабет тип 2 при дислипидемичното съчетание от висока стойност на TG/ниска стойност на HDL-C.

8.5.2 Статини и никотинова киселина

Комбинацията на никотинова киселина с удължено освобождаване (ER) с умерени дози на статин осигурява значително по-добро повишение в стойностите на HDL-C и понижение в стойностите на TG, отколкото самостоятелното приложение на статин във високи дози или комбинацията от статин и езетимиб.¹⁴² Пациентите на съпътстващо лечение със статини, най-вече симвастатин или аторвастатин, и никотинова киселина съобщават за подобна честота на нежеланите събития поради каквато и да е причина, а честотата на зачервяването е подобна при пациентите със и без лечение със статин. Лечението с тройна комбинация от никотинова киселина, симвастатин и езетимиб е показало по-силно намаление на LDL-C и по-силно увеличение на HDL-C, отколкото самостоятелното прилагане на което и да е от трите лекарства или на лечението със статин/езетимиб.¹⁴³ Редица проучвания са показали, че комбинацията на никотинова киселина и коlestипол предизвиква по-висока честота на абсолютната регресия на атеросклеротичните лезии, отколкото самостоятелното прилагане с коlestипол.¹⁴⁴ Проучването HATS показва не само малка регресия на ангиографично измерените коронарни плаки, в резултат на комбинираното лечение с никотинова киселина и статин, в сравнение с прогресията, наблюдавана при плацебо, но и 90% по-нисък риск от сърдечно-съдови инциденти, макар и при много малък брой от пациентите.¹⁴⁵

8.5.3 Статини и п-3 мастни киселини

Лечението с комбинация от 4 g/ден п-3 мастни киселини и симвастатин предизвиква по-силно понижение на концентрациите на TG и малко, но значимо повишение в стойностите на HDL-C, при сравнение със самостоятелното прилагане на статин.¹⁴⁶ Добавянето на п-3 мастни киселини към правастатин и фенофибрат в тройна комбинация, допълнително намалява концентрациите на TG и хомоцистеин и при пациенти с диабетна дислипидемия. Не са описани значими взаимодействия на нито едно лекарство с п-3 мастни киселини. В едно проучване EPA, комбинирана с ниски дози правастатин или симвастатин и сравнена със самостоятелното прилагане на статин, е намалила сериозните коронарни инциденти без да променя честотата на везапна смърт поради сърдечно заболяване.¹³⁶ Тъй като тези ефекти, обаче, са достигнати без значими промени в стойностите на TG, LDL-C или HDL-C, и при съвсем малко понижение на TG, е възможно EPA да намалява риска от CAD чрез механизми, различни от понижаването на LDL-C. При подгруповия анализ, такова комбинирано лечение е намалило и честотата на сърдечно-съдови инциденти при високорисковите пациенти с метаболитен синдром (MetS) и, поради това, с дислипидемично съчетание от висока стойност на TG/ниска стойност на HDL-C.¹⁴⁷ Препоръките за медикаментозно лечение на HTG са представени в **таблица 16**.

Таблица 16. Препоръки за медикаментозно лечение на HTG

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
При пациенти с особено висок риск (вж. по-горе), понижаването на HTG чрез прилагане на следните лекарства:			
се препоръчва: фибрати	I	B	127
трябва да се обмисли: никотинова киселина	II ^a	B	131
никотинова киселина + ларопипрант	II ^a	C	-
n-3 мастни киселини	II ^a	B	135, 136
статиn + никотинова киселина ^d	II ^a	A	142, 145
статиn + фибрат ^e	II ^a	C	-
може да се обмисли: комбинация с n-3 мастни киселини ^d		B	146

^aКлас на препоръката.^bНиво на доказателствена.^cИзточници.^dДоказателство за допълнително понижаване на липидите, в сравнение с монотерапия.^eДоказателствата за предотвратяване на CVD чрез прилагане на комбинирана терапия са най-общо ограничени.

CVD = сърдечно-съдово заболяване; HTG = хипертриглицеридемия.

9. Лекарства, повишаващи липопротеините с висока плътност

Липопротеини с висока плътност и риск от сърдечно-съдово заболяване

Ниските стойности на HDL-C представляват силен, независим и обратно-пропорционален по значението си предиктор на риска от преждевременно развитие на атеросклероза и CVD.¹¹ Нещо повече, намалението на сърдечно-съдовия риск, отнесено към стойностите на HDL-C е особено драматично в рамките на обхвата за HDL-C от ~0,65 до 1,17 mmol/L (25–45 mg/dL).¹⁴⁸ Повишението от > 7,5% в стойностите на HDL-C, заедно с понижаване на LDL-C до прицелната стойност от < 20 mmol/L (по-малко от ~80 mg/dL), е представено като минимално изискване за регресия на плаката в мета-анализа на четири интервенционни изпитвания, които са включвали прилагане на вътрешносъдово ултразвуково изследване за оценяване на промените в обема на коронарния атером.¹⁴⁹

Ниските серумни концентрации на HDL-C са често характерен признак на диабет тип 2, както и на смесена или комбинирана дислипидемия, състояния на бъбрека и чернодробна недостатъчност и автоимунни заболявания. В допълнение към ниските стойности на HDL-C, тези патологични състояния характеризират умерена или изразена степен на HTG. Интраваскуларният метаболизъм на липопротеините, богати на TG (принципно липопротеините с много ниска плътност (VLDL)) е интимно свързан с този на HDL. Лекарствено-индуцираното повишение на HDL-C може да доведе до ползотворно понижаване в холестероловото съдържание както на VLDL, така и на LDL; степента на понижаване на VLDL-холестерол (VLDL-C) и LDL-C при тези обстоятелства проявява тенденция към изразено различие, като функция от специфичния механизъм на действие на въпросното фармакологично средство,

както и от прилаганата доза и изходния липиден фенотип. В допълнение, процентното повишение на стойностите на HDL-C след лечението проявява тенденция да е по-голямо при лицата с най-ниски изходни нива.¹⁵⁰

Наличните възможности за повишаване на ниските стойности на HDL-C са относително малко на брой. Докато стойностите на HDL-C могат да бъдат повишени до ~10% чрез прилагане на терапевтични промени в начина на живот, включително намаляване на теглото, физически упражнения, прекратяване на тютюнопушенето и умерена консумация на алкохол за достигане на установените прицелни нива, много от пациентите ще се нуждаят и от фармакологична намеса. Досега, обаче, няма ясни директни доказателства, че повишаването на HDL-C ще доведе действително до резултати в предотвратяването на CVD. Това се изследва в изпитванията Dalcetrapib Outcomes (dal-OUTCOMES), HPS2-THRIVE (никотинова киселина при базисна терапия със статин), AIM-HIGH (никотинова киселина на фон на статин) и Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification (REVEAL).

9.1 Статини

Статините водят до умерени повишения на HDL-C. В скорошен мета-анализ¹⁴⁶ на редица интервенционни проучвания при дислипидемични пациенти, повишенията на HDL-C са варирали в съответствие с дозата на съответните статини; тези повишения са били обикновено ограничени в обхвата от 5–10%.

Като резултат от подчертаните понижания на атерогенните apo B-съдържащи липопротеини от статините, е трудно да се оцени степента, до която по-малкият ефект върху стойностите на HDL-C би могъл да допринесе за отбелязаните сумарни понижания на сърдечно-съдовия риск, устойчиво наблюдавани в интервенционните изпитвания на статини. Независимо от този ефект, обаче, повишеният сърдечно-съдов риск, свързан специфично с ниските стойности на HDL-C е бил само частично коригиран от лечението със статини в изпитването Treatment to New Targets (TNT).¹⁵¹

9.2 Фибрати

Като клас, фибратите се различават по своя потенциал да модулират атерогеният липиден профил чрез едновременно понижаване на стойностите на TG (до 50%) и повишаване на стойностите на HDL-C (до 10–15% в краткосрочни проучвания). Ефектът на повишаване на HDL, обаче, е бил подчертано по-малък (< 5%) в дългосрочните интервенционни изпитвания при хора с диабет тип 2^{127,141}; тези разлики изглеждат отразяват различията в техния относителен афинитет за свързване към активираният от пероксидозен пролифератор рецептор (PPAR) и особено към активирания от пероксидозен пролифератор рецептор-α (PPAR-α).¹⁵²

9.3 Никотинова киселина

Никотиновата киселина повишава стойностите на холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) чрез частично забавяне на катаболизма на липопротеините с висока плътност (HDL) и главно чрез усилване на чернодробния синтез на apo A1. Последният ефект се счита за най-релевантен с оглед функциите на HDL.¹¹² Ефикасността при клинични изпитвания, нежеланите реакции и лекарствените взаимодействия са описани в точка 8.3.

9.4 Инхибитори на холестерил-естер трансфериращия протеин

До днес, най-ефикасният фармакологичен подход за повишаване на ниски стойности на HDL-C е включвал директно инхибиране на холестерил-естер трансфериращия ензим (cholesteryl ester transfer protein, CETP) от инхибитори с малки молекули, които могат да индуцират до-

зо-зависимо повишение на HDL-C от > 100%. От трите първоначално разработени СЕТР инхибитори (торцетрапид, далцетрапид и анацетрапид), торцетрапид е изгледен от пазара след отчитане на прекомерно смъртност в рамките на торцетрапид при изпитването Investigation of Lipid Levels Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE).¹⁵³

В ретроспективен план, изглежда, че вредните ефекти на торцетрапид са произлезли най-вече от токсичност, отдалечена от целта на лечението и свързана с активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS). Далцетрапид и анацетрапид са в процес на текуща разработка, а наскоро е започнато изпитването Dal-OUTCOMES; това изпитване е върху безопасността и параметрите на клиничния изход при лечението с далцетрапид при пациенти с остър коронарен синдром (ACS). Започнато е фаза III изпитване (REVEAL) с анацетрапид през 2011 г.

9.5 Бъдещи перспективи

Предстоят съществени разработки в търсене на ефикасни средства за повишаване стойностите на HDL-C и аро А1 с едновременни благоприятни ефекти върху атеросклерозата и сърдечно-съдовите инциденти. Сред тях, главен интерес предизвикват аро А1 миметиращите пептиди, които проявяват активност не само по отношение на оттичането на клетъчния холестерол, но упражняват и противовъзпалителни ефекти.

Таблица 17 изобрява препоръките при обмисляне на медикаментозно повлияване на нисък HDL-C.

Таблица 18 обобщава ефикасността на лекарствените комбинации при лечението на смесени дислипидемии.

10. Лечение на дислипидемии при различни клинични групи

10.1 Фамилни дислипидемии

Серумните нива на липидите се определят до много голяма степен от генетичните фактори. В своите по-силно изяви форми това се манифестира като фамилна хиперлипидемия. Идентифицирани са голям брой моногенни разстройства на липидите, като сред тях, фамилната хиперхолестеролемия (FH) е най-често срещана и силно свързана със сърдечно-съдовите заболявания (CVD). Най-често моделът на унаследяване не предполага наличие на основно нарушение в един ген

(моногенен дефект), предизвикващо аномалията, а по-скоро води началото си от унаследяването на повече от един вариант на ген, определящ липопротеинови синтез, който от своя страна, би могъл да има относително малък ефект, но в комбинация с друг или други, да оказва по-голямо влияние върху TC, TG или HDL-C. Този модел на унаследяване е наречен полигенен. Много често се установява, че високият LDL-C, високите TG или ниският HDL-C засягат поредица от членове на дадена фамилия.

10.1.1 Фамилна комбинирана хиперлипидемия

Фамилната комбинирана хиперлипидемия (FCH) е широко разпространена генетична дислипидемия (1:100) и важна причина за преждевременната коронарна артериална болест (CAD). FCH се ха-

Таблица 18. Обобщение на ефикасността на лекарствените комбинации за лечение на смесени дислипидемии

- При комбинирана дислипидемия, може да се обмисли повишение на HDL-C и понижение на TG, в добавка към намаляване на LDL-C, което може да се постигне със статин. Поради това, може да се обмисли прилагане на комбинация от статин и никотинова киселина, но нежеланият ефект на зачервяване може да повлияе комплайънса.
- Комбинация от статини с фибрати също може да се обмисли, едновременно с мониториране за миопатия, но комбинацията с гемфиброзил трябва да се избягва.
- Ако TG не могат да бъдат контролирани от статини и фибрати, предписването на n-3 мастни киселини може да се обмисли за допълнително понижаване на TG, като тези комбинации са безопасни и добре понасяни.

HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; TG = триглицериди.

рактеризира с повишени стойности на LDL-C, TG или на двете. Фенотипът варира дори сред членовете на една и съща фамилия. FCH се припокрива фенотипно до значителна степен с диабет тип 2 и метаболитния синдром (MetS). FCH е комплексно заболяване, а фенотипът се определя от взаимодействието на множество чувствителни гени и околната среда. Дори в една и съща фамилия, фенотипът показва висока интер- и интраиндивидуална вариабилност, основана на липидните стойности (TG, LDL-C, HDL-C и аро В). Поради това, поставянето на диагноза е често пропуснато в клиничната практика; комбинацията от аро В > 120 mg/dL + TG > 1,5 mmol/L (133 mg/dL) с фамилна анамнеза за преждевременно сърдечно-съдово заболяване може да се прилага за идентифициране на лица, които най-вероятно имат FCH.¹⁵⁴ Настоящем извършвани изследвания са насочени към дефинирането на генетични маркери; този подход засилва надеждите за улеснено диагностициране на тази често срещана генетична дислипидемия. Концепцията за FCH е също така важна клинично при оценяване на сърдечно-съдовия риск. Тя поставя ударение както върху важността от вземането предвид на фамилната анамнеза при решаването на това доколко строги мерки трябва да се прилагат при лечението на дислипидемията, така и върху факта, че повишените стойности на LDL-C са по-рискови при едновременно проявена хипертриглицеридемия (HTG). Доказано е, че лечението със статини намалява относителната големина на сърдечно-съдовия риск в една и съща степен при индивидите със и без HTG. Тъй като абсолютният риск е често по-голям при индивидите с HTG, те биха могли, следователно, да извлекат голяма полза от хипохолестеролемичната терапия.

10.1.2 Фамилна хиперхолестеролемия

Хетерозиготната фамилна хиперхолестеролемия (HeFH) засяга ~1 на 500 души от Европейско потекло. Тя е доминантно унаследявано заболяване с пълна пенетрантност в повечето случаи. Засегнатите ин-

Таблица 17. Препоръки при обмисляне на медикаментозно повлияване на нисък HDL-C

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
Понастоящем никотиновата киселина е най-ефективното лекарство за повишаване на HDL-C и трябва да се има предвид.	II ^a	A	112
Статините и фибратите повишават в еднаква степен HDL-C и може да се имат предвид.	II ^b	B	141, 151
Ефикасността на фибратите да повишават HDL-C може да е намалена при лица с диабет тип 2.	II ^b	B	127, 141

^aКлас на препоръката. ^bНиво на доказателственост. ^cИзточници.
HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност.

дивиди обичайно имат стойности на LDL-C, които са около два пъти по-високи от тези на техните незасегнати братя/сестри. Това е така, тъй като дълът на циркулиращите LDL, които те са в състояние да катаболизират, е намален. Най-често това се дължи на мутация на рецептора за липопротеини с ниска плътност (LDLR). В някои случаи синдромът на HeFH може да бъде причинен от мутации на гени, различни от LDLR. Един от тях е пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (proprotein convertase subtilisin/Kexin 9, PCSK9), а другият - apo B.

Клинично, HeFH може да бъде разпозната чрез особено високите стойности на LDL-C в обхвата от 5–10 mmol/L (~200–400 mg/dL) по време на зрялата възраст. Най-общо, стойностите на TG са нормални, но в някои случаи, могат да бъдат повишени при възрастните, особено при тези със затлъстяване. Външният изглед на типичния пациент с HeFH може да не потвърждава изобщо концепцията на клинициста за индивид, предразположен към коронарно заболяване. Методите на оценка на риска от сърдечно-съдово заболяване, основани само на съдържащите голям брой променливи уравнения за риска, не са достатъчни за оценяване на риска при индивидите с фамилна хиперхолестеремия (FH). Нещо повече, свързаният с HeFH риск може да бъде съществено намален от ранното лечение. При неприлагане на лечение, болшинството от засегнатите мъже и жени ще развият симптоматично коронарно заболяване до 60-годишната си възраст, а 15% от жените ще са починали. От друга страна, пациентите, които започнат да посещават клиника за лечение на липидни заболявания преди да развият клинична коронарна артериална болест (CAD) могат да имат нормална продължителност на живота при добро повлияване.¹⁵⁵ Задълбочен преглед на литературата и лечението на FH е направен в доклад на Националния институт за здравно и клинична прецизност (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE).¹⁵⁶

Стратегия за откриване на случай с хетерозиготна фамилна хиперхолестеремия

Фамилна анамнеза. Често вниманието бива привлечено към възможността за наличие на хетерозиготна фамилна хиперхолестеремия (HeFH) в дадена фамилия от настъпване на коронарен инцидент в ранна възраст при член от фамилията. В някои случаи, обаче, тъй като дори при наличие на HeFH, жените са с по-нисък риск от CAD, пациентът от мъжки род може да унаследи HeFH от майка си и да претърпи коронарно-артериален инцидент преди проявата на каквито и да било симптоми на CAD при неговата майка. Фамилната анамнеза за сърдечно-съдово заболяване с ранно начало е също, разбира се, твърде често срещана в страни с голямо разпространение на CVD, поради причини, различни от HeFH. Поради това, предоверяването на фамилната анамнеза може да бъде подвеждащо при диагностицирането на HeFH. При все това, повишеният TC при наличие на CAD при мъж под 50-годишна възраст или жена под 60-годишна възраст, трябва винаги да подсказва за необходимостта от своевременно фамилен скрининг с цел идентифициране на други случаи/членове от фамилията с повишен TC.

Сухожилни ксантоми. Наличието на аркус корнеалис или ксантелазми при млад индивид, макар и неспецифично за HeFH, трябва винаги да подсказва за необходимостта от измерване на TC. Наличието на сухожилни ксантоми, обаче, е действително диагностичен признак за HeFH. Други причини са наличие на хомозиготна фамилна хиперхолестеремия (HoFH), церебро-сухожилна ксантоматоза и ситостеролевия - всички те са изключително рядки. Обичайните участъци на установяване на сухожилни ксантоми са сухожилията на екстензорите върху горната повърхност на китката и Ахилесовото сухожилие. За идентифициране на фенотипа на HeFH се използват широко критериите на MedPed и C30 (таблица 19).¹⁵⁷ Други обичайно използвани критерии са Холандските критерии¹⁵⁸ и тези от регистъра на Simon Broome.¹⁵⁹ Използването на възрастово-свързани стойности на LDL-C

в Холандските критерии подпомага диагностицирането в периода на детството.

Скрининг през периода на детството. При хетерозиготната фамилна хиперхолестеремия (HeFH) високите стойности на TC са налични още след раждането. Тъй като има малко на брой други причини за високия холестерол през периода на детството, наводката на повишен LDL-C е действително диагностична за HeFH. Най-добре е да се избягва измерване на TC в първите 6 седмици след раждането, защото високите нива на HDL-C могат да се прикрият високите стойности на LDL-C при HeFH. След това, измерването на TC може да бъде диагностичен критерий, за разлика от ситуацията при възрастните. Стойността на TC през детството нараства до настъпване на предпубертетното ускорение на растежа, след което намалява до отшумяването му и започва да се повишава отново до стойностите при възрастни. Необходимо е да се помни, обаче, че деца от фамилии, в които един от членовете на фамилията е вече засегнат от HeFH, е по-вероятно да са на специфична диета, поради което граничните случаи от такива фамилии, трябва да бъдат разглеждани с повишено внимание. Точно при тези обстоятелства, ДНК-диагностицирането може да допринесе най-голяма полза.

Каскаден фамилен скрининг чрез фенотипизиране. Скринингът за риск от CVD на национално ниво най-общо не започва преди възрастта от 40-50 години. При каскадни фамилен скрининг, от пациентите с дефинитивна HeFH, посещаващи клиника по липидни заболявания, се получава детайлна фамилна анамнеза. Фамилната анамнеза, която включва подробности за контакт с роднините, обикновено се сменя от специално обучена медицинска сестра, която след това подготвя данните за изготвяне на липопротеиновите профили на роднините. Очакваният дял на откритите случаи е ~50% от скринираните роднини, което се доближава до наблюдаваното в практиката. Процесът може да бъде повторен за всички новооткрити случаи (каскаден процес). Системата изисква установена национална мрежа от клиники по липидни заболявания, както и запознаването на общопрактикуващите лекари, кардиолози и други лекари и медицински сестри с процеса и необходимостта от препащане на подозираните случаи към клиниките по липидни заболявания.

Генотипизиране. Идентифицирането на мутацията, предизвикваща HeFH при отделни пациенти се планира с по-голяма леснота, когато вероятните мутации са сравнително малко на брой. Разбира се, след откриването на мутация в дадена фамилия, скрининговият процес на другите членове от фамилията става по-лесен и достъпно-икономичен. Идентифицирането на мутацията при другите членове на фамилията изисква поредица от проследявания на рецептора на липопротеините с ниска плътност (LDLR), пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) и аполипопротеин B (apo B). Тази услуга може да се предостави от специализирани клиники по липидни заболявания и лаборатории.

Лечение. Не може да не се наблегне на факта, че лечението на HeFH не включва просто напътствия относно здравословния начин на живот и предписване на липидопонижаващи лекарства, но и ангажиране относно осигуряването на своевременно достъп на пациентите до изследвания за откриване на наличие на значимо атеротромботично заболяване. Идеалното лечение на HeFH трябва да включва клиника по липидни заболявания. Напътствията относно начина на живот, особено по отношение на хранителната диета и избягване на тютюнопушенето, са от значение при HeFH.

Медикаментозното лечение трябва да бъде адекватно и агресивно, но прилагано с повишено внимание при жени с детороден потенциал.¹⁵⁵ Може да се приеме, че при лечението със статини в тази група, няма причина за определяне на прицелни стойности на LDL-C, различни от тези при пациентите с друг подцертан повишен риск. Необходимо е, обаче, да се осъзнае, че дори при максимални дози на терапиите,

Таблица 19. Диагностични критерии за клинично диагностициране на HeFH според MedPed и WHO158

	Критерии	Резултат
Фамилна анамнеза	Роднина по първа линия с известно преждевременно развитие на CAD ^a и/или роднина по първа линия с LDL-C > 95-та центила	1
	Роднина по първа линия със сухожилни ксантоми (Tx) и/или деца < 18-годишна възраст с LDL-C > 95-та центила	2
Клинична анамнеза	Пациентът е с преждевременно развитие на CAD* ^a	2
	Пациентът е с преждевременно церебрално/периферно съдово заболяване	1
Физикален преглед	Сухожилни ксантоми (Tx)	6
	Аркус корнеалис преди 45-годишна възраст	4
LDL-C	> 8,5 mmol/L (~330 mg/dL)	8
	6,5-8,4 mmol/L (~250-329 mg/dL)	5
	5,0-6,4 mmol/L (~190-249 mg/dL)	3
	4,0-4,9 mmol/L (~155-189 mg/dL)	1
Установена FH		SCORE > 8
Вероятна FH		SCORE 6-8
Възможна FH		SCORE 3-5
Без диагноза		SCORE < 3

^aПреждевременна коронарна артериална болест (CAD): мъже под 55-, жени под 60-годишна възраст.

CAD = коронарна артериална болест; FH = фамилна хиперхолестерolemия; HeFH = хетерозиготна фамилна хиперхолестерolemия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; Tx = сухожилни ксантоми; WHO = C30.

не може да се очаква от пациентите с особено високи, предхождащи лечението стойности на LDL-C, да достигнат стойности < 1,8 mmol/L (по-малко от ~70 mg/dL); прицелна стойност трябва да бъде максималното понижение на LDL-C, което може да бъде достигнато без нежелани реакции. Обикновено се изисква прилагане на аторвастатин или розувастатин, титрирани до максимални дози. За тези, при които независимо от това стойностите на LDL-C остават твърде високи, може да се обмисли комбинирана терапия (вж. по-горе).

Таблица 20 изброява препоръките за откриване и лечение на пациенти с HeFH.

Хомозиготна фамилна хиперхолестерolemия. Хомозиготната фамилна хиперхолестерolemия (HoFH) е рядко срещана в Европейските популации (~1 на 106 новородени), освен ако не се проявява ефект на родово специфичен ген или няма кръвно родство, което се среща, напр. при мигранти от Азия. И двамата родители ще имат HeFH, а шансът роденото от тях дете да има HoFH е едно към четири. Ако хетерозиготните родители не са кръвно свързани, те, обикновено, е малко вероятно да имат една и съща мутация и, следователно, детето с клинично диагностицирана HoFH ще бъде, по-стриктна генетична дефиниция, съставен/сложен хетерозигот. Независимо от това, HoFH

е винаги изключително сериозно заболяване, което нелекувано, обикновено води до смърт в юношеското или ранната зряла възраст, дължаща се на миокардна исхемия или аортна стеноза. Най-лоша прогноза имат по-скоро случаите, при които двете мутации водят до пълен дефицит на експресията на LDLR, отколкото тези с нарушена експресия на LDLR.¹⁶⁰ Пренаталната диагностика е възможна. В случай на планирана бременност, при партньори с известни фамилни анамнестични данни за HeFH трябва да се проверяват стойностите на TC, за да се изключи възможна HeFH при самите тях.

Засегнатите деца развиват подчертано изразени сухожилни ксантоми и оранжево-жълти подкожни планарни и туберозни ксантоми по задните части, антекубиталните ямки, коленете и ръцете, обичайно в мекотъканиите пространства между пръстите. Лечението със статини и афереза на LDL трябва да се извършва от ранна възраст в специализиран център. Прилагането на инхибитори на микрозомалния трансфериращ протеин (MTP) и на насочени срещу чувствителността към аро В подходи би могло да се използва за увеличено понижаване на LDL. Често в края на деветнадесетте или началото на двадесетте години от възрастта се налага аорто-коронарен байпас (CABG). Ако се

Таблица 20. Препоръки за откриване и лечение на пациенти с HeFH

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
FH се подозира при пациенти със CVD, на възраст < 50 години за мъжете или < 60 години за жените, при индивиди с роднини с преждевременно CVD или при индивиди с известна FH във фамилията.	I	C
Препоръчва се потвърждаване на диагнозата чрез клинични критерии или, при налични ресурси, чрез анализ на ДНК	I	C
Фамилният скрининг е показан при пациент с диагностицирана HeFH; при налични ресурси, се препоръчва извършването му под формата на каскаден скрининг.	I	C
При HeFH се препоръчва терапия със статини и при необходимост, комбинирането им с инхибитори на холестероловата абсорбция и/или със секвестрант на жлъчна киселина.	I	C
При децата на родители с FH се препоръчва: <ul style="list-style-type: none"> • възможно най-ранно диагностициране • обучение за възприемане на правилен хранителен режим • подлагане на фармакологично лечение в късното детство или в юношеското. 	I	C
Децата с HoFH се нуждаят от специални медицински грижи още в първата година от живота.	I	C
Лечението е насочено към достигане на прицелните стойности за LDL-C при високорискови индивиди (< 2,5 mmol/L, по-малко от ~100 mg/dL) или при наличие на CVD, на тези при много високорискови индивиди (< 1,8 mmol/L, по-малко от ~70 mg/dL). Ако прицелните стойности не могат да бъдат достигнати, е необходимо да се има предвид максимално понижаване на LDL-C чрез прилагане на подходяща лекарствена комбинация при добре понасяни дози.	II ^a	C

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

CVD = сърдечно-съдово заболяване; FH = фамилна хиперхолестерolemия; HeFH = хетерозиготна фамилна хиперхолестерolemия; HoFH = хомозиготна фамилна хиперхолестерolemия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

предприеме сърдечна трансплантация, е необходимо да се обмисли и чернодробна трансплантация, за обезпечаване на функциониращи чернодробни рецептори на липопротеините с ниска плътност (LDLR).

10.1.3 Фамилна дисбеталипопротеинемия

Фамилната дисбеталипопротеинемия (синоними: тип III хиперлипопротеинемия; болест на отстраняване на остатъците) е рядка и, обикновено, унаследявана като автосомно рецесивно заболяване с променлива пенетрантност. Тя се среща рядко при жените преди настъпване на менопаузата. Болшинството от случаите са хомозиготни по отношение на аро Е2. Аро Е играе важна роля при чернодробното почистване на хиломикроните остатъци и липопротеините с междинна плътност (IDL). Аро Е2 се свързва в по-ниска степен с чернодробните рецептори от Е3 или Е4. Без наличие на някаква друга съпътстваща причина за дислипидемия, обаче, хомозиготността по отношение на аро Е2 обикновено не води до възникване на синдрома на фамилна дисбеталипопротеинемия. Синдромът често се развива при наличие на дислипидемия, свързана с НТГ, захарен диабет, затлъстяване или хипотиреоидизъм.

Фамилната дисбеталипопротеинемия създава характерен клиничен синдром, при който са повишени пред-терапевтичните стойности както на ТС, така и на ТГ. Пациентите развиват туберо-еруптивни ксантоми, особено по лактите и коленете, и палмарни ксантоми по кожните гъвки на ръцете и китките. Рискът от САД е много висок, а ускорената атеросклероза на феморалните и тибялни артерии е също преобладаваща. Един опростен скрининг тест за фамилна дисбеталипопротеинемия е измерването на съотношението аро В/ТС. Ако то е < 0,15 (използвайте g/L за аро В и mmol/L за ТС), вероятността за фамилна дисбеталипопротеинемия е висока.

Най-общо, установяването на хомозиготност по отношение на аро Е2 при дислипидемичен пациент е надеждно потвърждение на диагнозата и може да се извърши лесно в специализирана клиника по липидни заболявания. При по-възрастни пациенти с ксантоми, наподобяващи тези при фамилна дисбеталипопротеинемия, с доказано отсъствие на хомозиготност за аро Е2, трябва да се търси наличие на парaprotein.

Лечението на фамилна дисбеталипопротеинемия трябва да се провежда в специализирана клиника. Много от случаите се повлияват добре от терапията с фибрати и статини, все повече прилагани в комбинация.

10.1.4 Фамилна недостатъчност на липопротеин липаза

Сериозен дефект в катаболизма на хиломикроните и VLDL води до хиломикронемия и стойности на ТГ > 15 mmol/L (~1330 mg/dL). Той възниква при пациенти, които са хомозиготни или съставно-хетерозиготни по отношение на мутации в ензима липопротеин липаза (LPL). Подобен дефект в катаболизма на ТГ може да бъде произведен от унаследяване на дефицит на аро С2. Мутации на гена за други аполипопротеини (аро СIII и аро А5) или взаимодействащи протеини се явяват също причина за тежка хипертриглицеридемия (НТГ).

Фамилната недостатъчност на LPL е рядка причина за тежка НТГ, която може да причини тежки нарушения на панкреаса.

10.1.5 Други генетични нарушения на липопротеиновия метаболизъм (вж. таблица 21)

При някои пациенти се откриват изключително ниски стойности на LDL-C или HDL-C. Най-често срещаната генетична хиполипидемия е хипобеталипопротеинемията, която се унаследява доминантно и често се дължи на трюнкция на аро В. Обикновено, серумният LDL-C е между 0,5 и 1,5 mmol/L (~20–60 mg/dL). Най-общо, тези стойности не са от клинично значение. По-сериозен дефицит на аро В възниква

при абеталипопротеинемия, при която стеатореята, неврологичните и други усложнения изискват лечение от специалист. Почти отсъстващи нива на HDL-C се наблюдават при болестта на Tangier (аналфалипопротеинемия), а много ниски нива на HDL-C – при дефицит на лецитин-холестерол ацилтрансфераза (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT). И двете състояния са свързани с отчетливи клинични синдроми и изискват изследвания от специалисти. Много високи стойности на HDL-C се установяват при пациенти с дефицит на холестерил-естер трансферазиращ ензим (СЕТР). При хетерозиготната форма се наблюдават типични стойности от 2,0–2,4 mmol/L (~80–90 mg/dL), а при хомозиготната – стойности от 5 mmol/L (~200 mg/dL) или повече. Това не е свързано със заболяване.

10.2 Деца

Хранителният режим е крайъгълният камък в лечението на състоянието на дислипидемия през периода на детството.

Липидопонижаващото медикаментозно лечение трябва да се има предвид само при фамилна хиперхолестеролемия (FH). При останалите случаи на дислипидемия при деца вниманието се фокусира върху хранителния режим и лечението на подлежащите метаболитни нарушения.

В случай на HeFH, лечението със статини най-общо се отлага до възраст между 10 и 18 години. Налице са доказателства от ултразвуковите измервания, че увеличаването на дебелината на интима-медия (CIMT) в каротидните артерии. В сравнение с тази на родствениците (братята/сестрите), които не са унаследили HeFH, може да бъде установена след 10-годишна възраст, и че прогресията в увеличаването на CIMT може да бъде забавена чрез терапия със статини и/или афе-

Таблица 21. Генетични нарушения на метаболизма на липопротеините

Нарушение	Честота	Ген(и)	Ефект върху липопротеините
HeFH	1 на 500	LDLR PCSK9 Аро В	↑LDL
HoFH	1 на 10 ⁶	LDLR	↑↑LDL
FCH	1 на 100/200	USF1 + модифициращи гени	↑LDL, ↑VLDL, ↑аро В
Фамилна дисбеталипопротеинемия	1 на 5000	Аро Е	↑↑LDL и хиломикроните остатъци (βVLDL)
Фамилна недостатъчност на липопротеин липаза	1 на 10 ⁶	LPL Аро С2	↑↑хиломикрони и VLDL
Болест на Tangier (аналфалипопротеинемия)	1 на 10 ⁶	ABC-1	↓↓HDL
Фамилна недостатъчност на LCAT (болест на рибешките очи)	1 на 10 ⁶	LCAT	↓HDL

FH = фамилна хиперхолестеролемия; HeFH = хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия; HoFH = хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия; HDL = липопротеин с висока плътност; IDL = липопротеини с междинна плътност; LCAT = лецитин холестерол ацилтрансфераза; LDL = липопротеини с ниска плътност; VLDL = липопротеини с много ниска плътност.

реза.¹⁶¹ Точната възраст за започване на лечение със статини, обаче, е предмет на клинична оценка. Най-общо, лечението преди 18-годишна възраст е показано при момчета с особено утежнена фамилна анамнеза, тъй като е известно, че възрастта, на която роднините по първа линия развиват симптоматична CAD, е фактор с доста висока степен на корелация.

Въпреки, че няма убедителните доказателства за увреждания на плода при терапията със статини, жените следва да бъдат посъветвани да избягват забременяване по време на лечението. В случай на планирана бременност, лечението със статини трябва да бъде спряно 3 месеца преди опита за забременяване и да не бъде възобновявано до преустановяване на кърменето.

10.3 Жени

Само няколко от редицата проучвания, оценяващи приноса на липидопонижаващата терапия в първичната и вторична профилактика на CAD обхващат жени, обикновено малко на брой, като резултатите често не са отделно съобщавани по пол.¹⁶² Най-скорошно проведеният мета-анализ на СТТ,¹⁵ обаче, показва, че ползите като цяло са подобни както при мъжете така и при жените.

Първична профилактика

Доказателствата за защитните ефекти на липидопонижаващата терапия при високорискови пациенти без предходна CAD са дефинитивно демонстрирани при мъжете. Противно на това, този род доказателства остават по-малко категорични при жените. Два мета-анализа разглеждат ефектите на различни липидопонижаващи терапии върху първичната превенция на сърдечно-съдови инциденти при жени с широк диапазон на стойностите на ТС (от нормални до повишени) и паралелно установяват отсъствие на сериозни ефекти върху общата смъртност и честотата на свързаните с CAD инциденти при жените, в сравнение с мъжете.^{15,163} По-скорошен мета-анализ, обхващаш голяма подгрупа жени от изпитването JUPITER, съобщава понижение с 12% на относителния риск (relative risk reduction, RRR) от фатален край поради всички причини (обща смъртност) при прилагане на статини при високорискови пациенти без установено CVD. Няма хетерогенност в лечебния ефект между мъже и жени.¹⁶ Следователно, прилагането на статини трябва да се има предвид в първичната профилактика при жени с висок сърдечно-съдов риск. Налице са същите показания и при мъжете.

Вторична профилактика

Повече данни при жени са налични от големи рандомизирани изпитвания върху вторичната профилактика. Резултатите от тези изпитвания паралелно показват, че липидопонижаващата терапия съществено намалява честотата на сърдечно-съдови инциденти при тези пациенти, въпреки че не е могло да бъде демонстрирано понижение на риска от обща смъртност.¹⁶⁴ Мета-анализът на Walsh et al.¹⁶⁴ съобщава 26%-но понижение на смъртността от сърдечно-съдово заболяване, 29%-но понижение на миокардния инфаркт (MI) и 20%-но понижение на общия брой коронарни инциденти в група от 8 272 жени с предшестващо сърдечно-съдово заболяване, лекувано основно със статини. Мета-анализът на СТТ също показва, че ползите като цяло са подобни при мъжете и жените.¹⁵ Следователно, вторичната профилактика на сърдечно-съдови инциденти при жени трябва рутинно да включва статин-базирани липидопонижаващ режим, с препоръки и терапевтични цели, подобни на тези отнасящи се до мъжете.

Не-статин липидопонижаващи лекарства

Ролята на други фармакологични лечения за първична и вторична

профилактика на CAD при жените остава неопределена. По-специално, никотиновата каселина, езетимиб или фибратите, поотделно или в комбинация със статини, могат да бъдат прилагани в зависимост от вида на дислипидемията и профилите на нежелани реакции, въпреки че няма дефинитивни доказателства за кардиопротективни ефекти.

Хормонално лечение

Понастоящем използваните трето поколение перорални контрацептиви с ниски дози на естроген-прогестин изглежда, че не увеличават броя на нежеланите коронарни събития и могат да бъдат прилагани, след оценка на изходния липиден профил, при жени с приемливи стойности на ТС. Противно на това, алтернативни контрацептивни мерки трябва да бъдат препоръчвани на жени с хиперхолестеролемия (LDL-C > 4 mmol/L, повече от ~160 mg/dL) или с множество рискови фактори, както и на тези с висок риск от тромботични инциденти.¹⁶⁵ Заместителната терапия с естроген, независимо от някои благоприятни ефекти върху липидния профил, не е показала намаляване на сърдечно-съдовия риск и не може да бъде препоръчвана за сърдечно-съдова профилактика при жените.¹⁶⁶ По време на бременността и през периода на кърмене не трябва да се назначават каквито и да било липидопонижаващи лекарства, тъй като липсват данни за възможните нежелани ефекти.

Таблица 22 изброява основните мерки в лечението на дислипидемия при жени.

10.4 Хора в старческа възраст

Делът на хората в старческа възраст в обществото нараства. Повече от 80% от индивидите, които умират от CAD, са над 65-годишна възраст. Лютиопушенето, хипертонията, хиперлипидемията и захарният диабет са водещи рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване във всяка възраст, но абсолютният риск нараства експоненциално с напредване на възрастта.

Понижението на риска при индивиди над 65-годишна възраст е от съществена важност, тъй като 2/3 до 3/4 от тях имат или клинично проявена CAD или субклинично атеросклеротично заболяване. Почти 25% от мъжете и 42% от жените над 65-годишна възраст имат стойности на ТС > 6 mmol/L (повече от ~240 mg/dL). Според публикуваните данни, хората в старческа възраст са високорискова група, която би могла да извлече съществена полза от липидопонижаващата терапия, за да намали сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност.¹⁵ Свързаните с лечението доказателства за възрастта от 80–85 години са много ограничени, а клиничната оценка трябва да определя вземането на решения при много старите хора.

Първична профилактика

Оптималният подход се състои в превенция до живот, а целта е да се

Таблица 22. Лечение на дислипидемия при жени

- Лечението със статини се препоръчва за първична профилактика на CAD при високорискови жени.¹⁶
- Лечението със статини се препоръчва за вторична профилактика при жени с показания и прицелни стойности, подобни на тези при мъжете.^{15,164}
- Липидопонижаващите лекарства не трябва да се предписват при планирана бременност, по време на бременността или през периода на кърменето.

CAD = коронарна артериална болест.

намали общия товар на сърдечно-съдови заболявания в популацията. Превенцията през целия живот включва забрана на тютюнопушенето, създаване на навици за здравословно хранене, редовни физически упражнения и освобождаване от прекомерно телесно тегло. Мерките на първичната профилактика при хората в старческа възраст не трябва да се различават от тези, предприемани при по-млади индивиди. В действителност, въпреки че няма доказателства за това, че хиполипидемичното лечение при хората в старческа възраст удължава живота при пациенти без предхождащо CVD, лечението намалява сърдечно-съдовата заболяемост (инсулт, миокарден инфаркт) при хората в старческа възраст с CAD.¹⁵ Проучването Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) показва, че след 5 години, лечението със симвастатин е намалило общата смъртност с 35% и коронарната смъртност с 42% при двата пола и при индивиди на възраст > 60 години.¹⁸ Изпитването Cholesterol and Recurrent Events (CARE) оценява ефектите на правастатин върху коронарни инциденти след миокарден инфаркт и съобщава за главни коронарни инциденти, коронарна смърт и инсулт, понижени, съответно, с 32, 45 и 40% при пациентите в старческа възраст; за 5 години, броят на подлежащите на лечение (number needed to treat, NNT) по-стари пациенти е бил 11, за да се предотврати един главен коронарен инцидент и 22, за да се предотврати една коронарна смърт.²⁰ Резултатите от регистър на миокардния инфаркт в Швеция доказват, че лечението със статини е свързано с по-ниска смъртност поради сърдечно-съдово заболяване при много възрастни пациенти с прекаран миокарден инфаркт, без да повишава риска от развитие на рак.¹⁶⁷

Вторична профилактика

Независимо от обхванатия малък брой участници в старческа възраст, множество проспективни клинични изпитвания са показали добри резултати на липидопонижаващата терапия при пациенти в старческа възраст с CAD.¹⁵ Проучването Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) показва, че след 5 години, лечението със симвастатин е намалило общата смъртност с 35% и коронарната смъртност с 42% при двата пола и при индивиди на възраст > 60 години.¹⁸ Изпитването Cholesterol and Recurrent Events (CARE) оценява ефектите на правастатин върху коронарни инциденти след миокарден инфаркт и съобщава за главни коронарни инциденти, коронарна смърт и инсулт, понижени, съответно, с 32, 45 и 40% при пациентите в старческа възраст; за 5 години, броят на подлежащите на лечение (number needed to treat, NNT) по-стари пациенти е бил 11, за да се предотврати един главен коронарен инцидент и 22, за да се предотврати една коронарна смърт.²⁰ Резултатите от регистър на миокардния инфаркт в Швеция доказват, че лечението със статини е свързано с по-ниска смъртност поради сърдечно-съдово заболяване при много възрастни пациенти с прекаран миокарден инфаркт, без да повишава риска от развитие на рак.¹⁶⁷

Нежелани реакции и взаимодействия

Безопасността и нежеланите реакции на статините са въпрос на специална загриженост при хората в старческа възраст, тъй като по-възрастните често страдат от съпътстващи заболявания, приемат много на брой лекарства и имат изменена фармакокинетика и фармакодинамика. Взаимодействието статин-лекарства поражда загриженост най-вече поради потенциал да увеличават свързаните със статина нежелани реакции, като миалгия без повишение на креатин фосфокиназа (СК), миопатия с повишение на СК и рядкото, но сериозно усложнение рабдомиолиза с подчертано повишение на СК. Лекарството трябва да се започне с ниска доза, за да се избегнат нежелани събития, и след това да се титрира, за да се достигнат оптимални стойности на LDL-C при подходяща доза.

Придържане към лечението (комплайънс)

Индивидите в старческа възраст са по-малко склонни да приемат

липидопонижаващи лекарства или да се придържат към лечението със статини. Разходите по лечението, нежеланите реакции, коронарните инциденти, настъпващи независимо от приема на липидопонижаващи средства и усещането за отсъствие на полза от лекарството, може да са причини за не-съгласие/нон-комплайънс. Подобряването на разбирането на пациента за сърдечно-съдовия риск, схемата на прилагане и потенциалните ползи от постоянството при лечението със статини може допълнително да съдействат за постигането на комплаиънс.

Таблица 23 изброява препоръките за лечение на дислипидемия при хора в старческа възраст.

10.5 Метаболитен синдром и диабет

Терминът „метаболитен синдром“ (MetS) се отнася до склонност към струпване на определени рискови фактори: централно затлъстяване, повишени серумни TG, понижен HDL-C, непоносимост към глюкоза и хипертония. Системите за отбелязване на резултатите (Scoring systems), които разделят тези променливи и изискват, например, наличие на три от петте фактора за поставяне на диагноза, могат да пропуснат някои от свързаните рискове; практически подход е при откриване на един компонент, да се извърши систематично търсене за останалите.

MetS се открива при хора с по-висок риск от CVD, отколкото този на общата популация. Данните от скоршони мета-анализи показват, че индивидите с MetS имат 2-кратно увеличен сърдечно-съдов клиничен изход и 1,5-кратно увеличена смъртност поради всякаква причина.¹⁶⁸ Как да се долови допълнителният риск, надхвърлящ традиционните рискови фактори в клиничната практика е оспорван въпрос; дори дефиницията на MetS не е напълно хармонизирана. Комбинацията от голяма обиколка на талията и повишени стойности на TG представлява

Таблица 23. Препоръки за лечение на дислипидемия при хора в старческа възраст

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
Препоръчва се провеждане на лечението със статини при пациенти в старческа възраст по еднакъв начин с това при по-млади пациенти.	I	B	15, 16
Тъй като хората в старческа възраст често имат съпътстващи заболявания и променена фармакокинетика, се препоръчва започване на липидопонижаващото лекарство в ниска доза и последващо титриране с повишено внимание до достигане на прицелните липидни стойности, които са еднакви с тези при по-млади индивиди.	I	C	-
Терапията със статини може да се има предвид при индивиди в старческа възраст без сърдечно-съдово заболяване, особено при наличие на най-малко още един CV рисков фактор, освен възрастта.	II ^b	B	20, 167

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

CV = сърдечно-съдов; CVD = сърдечно-съдово заболяване.

ва опростен и икономичен скринингов инструмент за разграничаване на индивидите с MetS и висок сърдечно-съдов риск при оценка на глобалния риск.⁹⁵

Тъй като CVD е главната причина както за заболяемостта, така и за смъртността при хората с диабет, глобалната епидемия от диабет тип 2 предполага застрашаващо повишение на CVD. Диабетът, сам по себе си, е независим рисков фактор за CVD и е свързан с по-висок риск от CVD, дори в степен, по-голяма при жените. Хипертонията, дислипидемията и абдоминалното затлъстяване се проявяват често едновременно с диабет тип 2 и допълнително утежняват без друго най-високият риск при индивиди с диабет тип 2 и характеристики на MetS.¹⁶⁹ Важно е да се отбележи, че независимо от съвременните терапии, диабетът носи допълнителен риск относно смъртността, след острия коронарен синдром (ACS), подчертавайки лошата прогноза за пациентите с коронарно заболяване и диабет тип 2¹⁷⁰ и необходимостта от агресивно лечение.

Специфични особености на дислипидемията при инсулинова резистентност и диабет тип 2

Диабетната дислипидемия е набор от метаболитно свързани аномалии на серумните липиди и липопротеини. Хипертриглицеридемия (HTG) или ниски стойности на HDL-C, или и двете, са наблюдавани при около половината от пациентите с диабет тип 2. Повишението на големите VLDL-частици при диабет тип 2 иницира поредица от събития, при които се образуват атерогенни остатъци, малки плътни LDL- и малки плътни HDL-частици.¹⁷¹ Тези компоненти не са отделни/изолирани аномалии, а метаболитно тясно свързани помежду си. Заедно, тези компоненти съставят атерогенната липидна триада, която се характеризира и с повишение на концентрацията на аро В, дължащо се на увеличен брой аро В-съдържащи частици. Важно е да се отбележи, че липопротеините, богати на триглицериди (TRL), включително хиломикроните, VLDL и техните остатъци, са носители на една молекула аро В, също както LDL-частиците. Поради това, зловеществената природа на диабетната дислипидемия не винаги се ракрива при измерванията на липидите, използвани в клиничната практика, като стойностите на LDL-C остават в границите на нормалния диапазон. Повишени стойности на TG или ниски стойности на HDL-C са наблюдавани при около половината от индивидите с диабет тип 2.¹⁷² Абнормните характеристики на липидния профил предхождат с няколко години появата на диабет тип 2 и са често срещани при индивиди с централно затлъстяване, MetS и диабет тип 2.

Таблица 24 обобщава ролята на дислипидемията при MetS и диабет тип 2.

Лечебни стратегии при лица с диабет тип 2 и метаболитен синдром

При всички индивиди с диабет тип 2 и метаболитен синдром (MetS) трябва да се препоръчват терапевтично насочени промени в начина на живот, за подобряване на атерогенния липиден профил.¹⁷³ Напътствията относно хранителния режим трябва да бъдат пригодени към индивидуалните нужди.

Ако прицелните стойности не бъдат достигнати при максимално толерираните дози, комбинациите от лекарства могат да предложат допълнително понижение на LDL-C, но доказателствата от проучвания върху клиничния изход са ограничени. Пациентите с диабет тип 2 под 40-годишна възраст, с кратка продължителност на лечението, без други рискови фактори, без усложнения и със стойност на LDL-C < 2,5 mmol/L (< 100 mg/dL) може да не изискват назначаване на липидопонижаващи лекарства.

Таблица 24. Обобщение на дислипидемията при MetS и при диабет тип 2

- Дислипидемията при MetS представлява набор от липидни и липопротеинови аномалии, включващ повишение както на измерените на гладно, така и на измерените след нахранване стойности на TG, аро В и малки плътни LDL, и ниски стойности на HDL-C и аро А1.
- Не-HDL-C или аро В са добри сурогатни маркери на TRL и остатъците и са вторична цел на лечението.
Желателно е достигане на стойности за не-HDL-C < 3,3 mmol/L (по-малко от ~130 mg/dL) или за аро В < 100 mg/dL.
- Комбинацията от голяма обиколка на талията и повишени стойности на TG представлява опростен инструмент за откриване на високорисковите индивиди с MetS.
- Атерогенната дислипидемия е един от главните рискови фактори за CVD при хората с диабет тип 2.

аро = аполипопротеин; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL = липопротеини с ниска плътност; MetS = метаболитен синдром; TG = триглицериди; TRL = липопротеини, богати на триглицериди.

Доказателства в полза на липидопонижаващото лечение

Холестерол в липопротеините с ниска плътност

Специфично провежданите изпитвания при индивиди с диабет тип 2, както и главните изпитвания на статини с подгрупи на диабетици, устойчиво демонстрират значими ползи от лечението със статини по отношение на сърдечно-съдовите инциденти при хора с диабет тип 2.¹⁵ Въз основа на мета-анализите, лечението със статини намалява 5-годишната честота на възникване на главни CVD инциденти с ~20% за всяко mmol/L понижение на LDL-C, независимо от първоначалните стойности на LDL-C или други изходни характеристики.¹⁵ Мета-анализът на СТТ допълнително показва, че холестерол-понижаващата терапия допринася полза на индивидите с диабет тип 2 по отношение на понижаването на относителния риск (RRR), в степен, подобна на тази при пациентите не-диабетици; като такива с по-висок абсолютен риск, обаче, ползата им по отношение на абсолютния риск ще бъде още по-голяма, водейки до по-нисък брой на подлежащите на лечение индивиди (NNT). Скорешни проучвания предполагат повишена честота на възникване на диабет при пациенти, лекувани със статини.¹⁰¹ Този ефект не трябва да отмества фокуса на вниманието от лечението на пациентите, тъй като общата полза по отношение на намаляването на сърдечно-съдовите инциденти се запазва.

Триглицериди и холестерол в липопротеините с висока плътност

Скорешни данни от пациенти с диабет тип 2 в проучването FIELD разкриват, че традиционните липидни съотношения (не-HDL-C/HDL-C, TC/HDL-C) са също толкова силни предиктори на риска от CVD, колкото и съотношението аро В/аро А1, и улавят повлияването както на атерогенните, така и на анти-атерогенните частици върху риска от CVD.⁴⁷ Клиничните ползи, постигнати от лечението на атерогенната дислипидемия (високи TG и нисък HDL-C) са все още обект на дискусии. Изпитването FIELD не е успяло да намали значимо първичната крайна точка на коронарно-артериални инциденти (смърт поради CAD или не-фатален MI). Сърдечно-съдовите инциденти са били намалени значимо с 11%. В post-hoc анализ на проучването FIELD, фенофибрат е намалил сърдечно-съдовите инциденти с 27% при индивидите с повишени TG (> 2,3 mmol/L или повече от ~204 mg/dL) и понижен HDL-C (NNT = 23).¹⁷² Изпитването ACCORD е потвърдило, че пациенти-

те, които са имали стойности на TG в по-високата трета на диапазона (> 2,3 mmol/L, > 204 mg/dL) и стойности на HDL-C в по-ниската трета на диапазона (< 0,88 mmol/L, < 34 mg/dL) — представляващи 17% от всички участници — са извлекли полза от добавянето на фенофибрат към симвастатин.¹⁴¹

Post-hoc анализът на пациенти с нисък HDL-C < 1 mmol/L (по-малко от ~40 mg/dL) и повишени TG > 1,80 mmol/L (повече от ~160 mg/dL) в изпитването 4S е показал относителен риск за главни коронарни инциденти от 0,48 при симвастатин. Съответният относителен риск за общата смъртност е бил 0,44.¹⁷⁴ В съответствие с тези находки, мета-анализ на фибратите в превенцията на CVD при 11 590 индивиди с диабет тип 2 е показал, че фибратите са намалили значимо риска от не-фатален MI с ~21%, но не са оказали ефект върху риска от обща смъртност или смъртност поради коронарни заболявания.¹⁷⁵ Концепцията за повишаване на HDL-C изглежда привлекателна, имайки предвид установената при наблюдателни проучвания сила на взаимовръзката между ниските стойности на HDL-C и повишения сърдечно-съдов риск. Наличните в клиничната практика подходи за повишаване на HDL-C са ограничени, като модифицирането на начина на живот е първата опция. Понастоящем, никотиновата киселина представлява най-добрата медикаментозна стратегия за повишаване на HDL-C, въпреки че за целта могат да се прилагат и фибрати. Наблюдавано е нарушаване на гликемичния контрол при високи дози никотинова киселина, но при умерени дози, гликемичният контрол може, най-общо, да бъде поддържан чрез коригиране на анти-диабетната терапия.¹⁷⁶

Диабет тип 1

Диабет тип 1 е свързан с висок риск от CVD, особено при пациенти с микроалбуминурия и бъбречно заболяване.¹⁷⁷ Убедителни данни подкрепят предположението, че хипергликемията ускорява процеса на атеросклероза.

Липидният профил при индивиди с диабет тип 1 и добър гликемичен контрол е "свърхнормален" и се характеризира със стойности на TG и LDL-C под нормата, докато тези на HDL-C са обикновено близо до горната граница на нормалния диапазон или леко повишени. Това се обяснява с прилаганата подкожна терапия с инсулин, която повишава активността на липопротеин липаза (LPL) в мастните тъкани и скелетните мускули и последващо, скоростта на преработка на VLDL-частиците. Има, обаче, потенциално атерогенни промени в състава както на HDL-, така и на LDL-частиците. При всички пациенти с диабет тип 1 и наличие на микроалбуминурия и бъбречно заболяване, се препоръчва понижаване на LDL-C (най-малко с 30%) на първо място със статини (евентуално с лекарствена комбинация), независимо от изходната концентрация на LDL-C.

Препоръките за лечение на дислипидемия при диабет са показани в **таблица 25**.

10.6 Пациенти с остър коронарен синдром и пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция

Пациентите с наскоро проявен остър коронарен синдром (ACS) са с висок риск от преживяване на по-нататъшни сърдечно-съдови инциденти. При тези пациенти, овладяването на липидните стойности трябва да се извършва в контекста на всеотрядната стратегия за овладяване на глобалния риск, която включва приспособителни промени в начина на живот, овладяване на рисковите фактори и прилагане на кардиопротективни лекарства в определени подгрупи. В идеалния

Таблица 25. Препоръки за лечение на дислипидемия при диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
При всички пациенти с диабет тип 1 и наличие на микроалбуминурия и бъбречно заболяване, се препоръчва понижаване на LDL-C (най-малко с 30%) на първо място със статини (евентуално с лекарствена комбинация), независимо от изходната концентрация на LDL-C.	I	C	-
При пациенти с диабет тип 2 и CVD или CKD, и при тези без CVD, на възраст над 40 години, с един или повече други сърдечно-съдови рискови фактори или маркери за увреда на прицелни органи, се препоръчва терапевтична цел за LDL-C < 1,8 mmol/L (по-малко от ~70 mg/dL) и вторична терапевтична цел за не HDL-C < 2,6 mmol/L (~100 mg/dL), а за apo B < 80 mg/dL.	I	B	15, 16
При всички индивиди с диабет тип 2, достигането на стойности за LDL-C < 2,5 mmol/L (по-малко от ~100 mg/dL) и първична терапевтична цел. Достигането на стойности за не-HDL-C < 3,3 mmol/L (130 mg/dL) и за apo B < 100 mg/dL са вторични терапевтични цели.	I	B	15, 16

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

apo = аполипопротеин; CKD = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечно-съдово заболяване; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

случай, това може да бъде координирано чрез участие в мултидисциплинарна програма по сърдечна рехабилитация.

Специфични въпроси на липидния контрол при остър коронарен синдром

Данните от специфични изпитвания^{23,30,35} и техния мета-анализ подкрепят рутинното ранно прилагане на навременна и интензивна терапия със статини. Поради това се препоръчва започване на високодозова терапия със статини през първите 1–4 дни на хоспитализацията, за индексирание на ACS; ако са известни изходните стойности на LDL-C, целта на дозирането трябва да е достигане на прицелна стойност за LDL-C < 1,8 mmol/L (по-малко от ~70 mg/dL). Прилагането на по-ниско интензивна терапия със статини трябва да се има предвид при пациенти с повишен риск от нежелани реакции при високодозов статин (напр. хора в старческа възраст, при такива с чернодробно увреждане, бъбречно увреждане или потенциал за взаимодействие с важна съпътстваща терапия). Стойностите на липидите трябва да бъдат повторно оценени 4–6 седмици след повятата на ACS, за да се определи дали са достигнати прицелните стойности, както и с оглед на безопасността; след това дозата на статина може да бъде съответно коригирана.

Консумацията на n-3 PUFA, или под формата на увеличен прием на (мазни) риби или като предписано лекарство, съдържало високо пречистен n-3 киселинен етил естер, е показала в едно проучване, че намалява смъртността при преживелите MI,¹⁷⁸ но не и тази при други заболявания.⁹² Post-hoc анализът на проучването GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-

Prevenzione) е показало особена полза от високо пречистените п-3 добавки при онези пациенти с преживян MI и дисфункция на лявата камера, които са с повишен риск относно смъртността. Това, обаче, не се приписва на техния антилипидемичен ефект, а по-скоро на техните антиаритмични ефекти.

Въпроси на липидния контрол при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция

Краткотрайният, предхождащ лечението прием на аторвастатин намалява степента на MI при перкутанна коронарна интервенция (PCI) при неприемали статин пациенти със стабилна ангина и ACS. По-наскоро, изпитването Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty (ARMYDA)¹⁷⁹ е показало, че повторното натоварване с високи дози аторвастатин намалява честотата на съпровождащия процедура/перипроцедурен MI, дори при пациенти, получаващи продължителна терапия със статини, подложени на PCI, с цел овладяване на стабилна ангина или остър коронарен синдром с ниско до междинно ниво на риска. Поради това, може да се има предвид стратегия на рутинно повторно натоварване с високоинтензивна терапия със статини малко преди извършването на PCI, дори на фона на продължително лечение със статини (клас IIb B¹⁷⁹).

10.7 Сърдечна недостатъчност и клапни заболявания

Превенция на инцидентна сърдечна недостатъчност при пациенти с коронарна артериална болест

Появата на сърдечна недостатъчност (heart failure, HF) увеличава 3–4 пъти риска относно заболяемостта и смъртността, в сравнение с този при пациенти без HF. Обединените резултати от рандомизирани клинични изпитвания (RCT) предполагат, че съчетаното със статини холестерол-понижаващо лечение намалява инцидентната HF с 9–45% при пациенти с коронарна артериална болест (CAD).^{22,180}

Пет ключови проспективни RCT са сравнявали по-интензивни спрямо по-ниско интензивни медикаментозни схеми. По-интензивният подход е намалил честотата на хоспитализирани по повод HF със средно 27% ($P < 0,0001$) при пациенти с остра и стабилна CAD без предхождаща HF. Това показва, че по-интензивната терапия със статини е по-ефективна, отколкото по-ниско интензивната, за превенция на инцидентна HF.^{23,26,181–183} Липсват, обаче, доказателства, че статините могат да предотвратят HF при пациенти с не-исхемична кардиомиопатия.

Хронична сърдечна недостатъчност

Пациентите с HF имат по-ниски стойности на TC и LDL-C, отколкото пациентите без HF. За разлика от пациентите без HF, ниският TC предвещава лоша прогноза при пациентите с HF. Въпреки, че не-контролираните обзорни проучвания са доказали благоприятни ефекти сред прилагалите статини в изпитванията върху HF, рандомизирани клинични изпитвания (RCT) не поддържат това мнение. Обзорните проучвания търпят обърквания, а лечението със статини не трябва да се започва при пациенти с умерена до тежка форма на HF [III–IV клас по класификацията на New York Heart Association (NYHA)].^{36,39} Няма, обаче, доказателства за вредни ефекти при пациенти на лечение със статини след появата на HF. Изпитванията Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure (CORONA) и Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure (GISSI-HF) при пациенти със симптоматична HF не са показали полза относно смъртността от сърдечно-съдово заболяване и по отношение на не-фаталния MI и инсулт, въпреки изразеното понижение на LDL-C и hs-CRP.^{36,39}

Едно RCT е показало малък, но значим ефект на п-3 PUFA върху първичните крайни точки (смърт, норт поради всякаква причина и хоспитализация по повод HF).¹⁸⁴ Този ефект е бил статистически значим едва след корекция на дисбаланса на изходните стойности между рандомизирани групи.

Клапни заболявания

Има връзка между аортната стеноза, стойностите на LDL-C и Lp(a), а така също и между аортната стеноза и повишения риск от сърдечно-съдови инциденти и смъртност. Има също указващи доказателства за връзка между холестерола и повишения риск от калцификация на клапните биопротези. Ранните обзорни не-контролирани изпитвания показват благоприятни ефекти на агресивното липидопонижаване за забавяне на прогресията на аортната стеноза. Това не е потвърдено в наскоро проведено RCT, въпреки че тежестта на CAD е била значимо намалена.³⁸

Изпитването SEAS е рандомизирало 1 873 пациенти с лека до умерена степен на асимптоматична аортна стеноза към комбинация на симвастатин 40 mg плюс езетимиб 10 mg, и към монотерапия със симвастатин 40 mg. Независимо от подчертаното понижаване на LDL-C (61%), прогресията на аортната стеноза е била подобна в двете лечебни групи.³⁸ Исхемичните инциденти са намалели с 21%. Едно малко обзорно проучване е предположило полза от лечението със статини сред пациенти с клапни биопротези.¹⁸⁵

Таблица 26 изброява препоръките за лечение на дислипидемия при сърдечна недостатъчност (HF) или клапни заболявания.

Таблица 26. Препоръки за лечение на дислипидемия при сърдечна недостатъчност (HF) или клапни заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
Може да се има предвид добавяне на 1 g/дневно п-3 PUFA за оптимизиране на лечението при пациенти с HF (II–IV клас по класификацията на NYHA)	II ^b	B	184
Холестерол-понижаващата терапия със статини не е показана при пациенти с умерена до тежка HF (III–IV клас по класификацията на NYHA)	III	A	36, 39
Липидопонижаващото лечение не е показано при пациенти с клапно заболяване без CAD.	III	B	38

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

CAD = коронарна артериална болест; HF = сърдечна недостатъчност; NYHA = New York Heart Association; PUFA = полиненаситени мастни киселини.

10.8 Автоимунни заболявания

Автоимунните заболявания, в това число ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус (SLE), псориазис и антифосфолипиден синдром, се характеризират с ускорена атеросклероза и, последващо, с по-висока честота на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност, в сравнение с тези в общата популация.^{186–188}

Предполага се, че имунната система участва в патогенезата на атеросклерозата. В тези процеси са ангажирани възпалителни компоненти на имунния отговор, както и автоимунни елементи (напр. автоантигени, автоантигенни и автореактивни лимфоцити). Характерни прояви на заболяванията са инфламаторния васкулит и ендотелната дисфункция.

Таблица 27 изброява препоръките за лечение на дислипидемия при автоимунни заболявания.

Таблица 27. Препоръки за лечение на дислипидемия при автоимунни заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Все още няма показание за превантивно прилагане на липидопонижаващи лекарства само въз основа на наличието на автоимунни заболявания.	III	C

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

10.9 Бъбречни заболявания

Разпространението на хроничните бъбречни заболявания (CKD), поспециално на леките до умерено тежки CKD, нараства бързо в световен мащаб. Намаляващата скорост на гломерулната филтрация (GFR) е свързана със сърдечно-съдовите заболявания (CVD), независимо от останалите рисикови фактори.¹⁸⁹ При скорошно проучване в Европа стандартизираната честота на смъртността поради сърдечно-съдово заболяване е била с 38 на 1 000 човеко-години (95% CI 37,2–39,0) по-висока при пациентите, започващи лечение с диализа, отколкото тези в общата популация.¹⁹⁰

Профил на липопротеините при хронично бъбречно заболяване

Профилът на липидите показва както количествени, така и качествени аномалии, които се влошават с понижението на GFR и са най-подчертано изяви при индивиди с бъбречно заболяване в терминален стадий (end-stage renal disease, ESRD). Обикновено дислипидемията включва повишение на TG и намаляващи стойности на HDL-C, докато промените в стойностите на TC и LDL-C са по-слабо изразени в стадий 1–2 на CKD. Повишението на TG се причинява както от увеличеното производство, така и от нарушеното отстраняване на липопротеините, богати на триглицериди (TRL), поради промени в регулаторните ензими и протеини. Последващо, стойностите на не-HDL-C и apo B отчетливо се повишават. Подкласовете LDL показват отклонение към прекомерно наличие на малки плътни LDL-частици. При пациенти с ESRD, скоростта на катаболизма на LDL е подчертано удължена, което води до отчетливо повишение на стойностите на TC и LDL-C. Серумните стойности на Lp(a) също започват да нарастват рано, поради удълженото време на пребиваване на тези частици в циркулацията. Като резултат, болшинството от пациентите със стадий 3–5 на CKD имат смесена дислипидемия, а липидните профили са високо атерогенни

със странични промени във всички липопротеини.

Доказателства за овладяване на липидите при пациенти с хронично бъбречно заболяване

Наличните данни от post-hoc анализите на изпитванията със статини предоставят доказателства за благоприятните ефекти на терапията със статини върху клиничния изход от CVD при пациенти със стадий 2 и 3 на CKD. Изпитването Pravastatin Pooling Project (PPP) е обхващало 19 737 индивиди с медиана на проследяване от 64 месеца.¹⁹¹ Ползата е била най-силно изразена при индивиди с CKD и диабет. За отбелязване е, че е имало и значимо понижение на риска от смъртност поради всякаква причина (относителен риск 0,81; 95% CI 0,73–0,89). В проучването Heart Protection Study (HPS), понижението на абсолютния риск е било 11% в подгрупата на индивидите с лека форма на CKD, в сравнение с 5,4% при всички участници.¹⁹²

Резултатите при пациенти с по-напреднало CKD (стадий 4–5) и на лечение с диализа са по-неясни. Две наблюдателни проучвания са съобщили ползи от прилагането на статини при индивиди на хемодиализа. В изпитването Die Deutsche Diabetes Dialyse studie (4D)²¹ при група от 1 200 пациенти с диабет на хемодиализа, обаче, аторвастатин не е оказал положителен ефект върху първичната съставна точка на сърдечно-съдови заболявания (CVD). Резултатите от проучването AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an

Assessment of survival and cardiovascular events), обхващащо 2 776 пациенти на хемодиализа⁴⁰ показват, че розувастатин е понижил LDL-C, както се е очаквало, но не е оказал значим ефект върху съставната крайна точка на CVD. Тези отрицателни резултати поставят под въпрос ползите от статините при тези високорисикови пациенти с лош клиничен изход. Проучването SHARP съобщава резултатите при ~9 500 високорисикови индивиди с CKD. Главните атеросклеротични събития са намалели с 17% (P = 0,0022), а главните съдови събития с 15,3% (P = 0,0012) при пациентите на езетимиб плюс симвастатин, в сравнение с тези на плацебо.¹¹¹ Важно е да се отбележи, че макар и да не съществувала значима хетерогенност между пациентите на лечение без диализа и тези на диализа, същото се е наблюдавало и при пациентите на плацебо спрямо тези на диализа.

Терапевтични цели при пациентите с хронично бъбречно заболяване

Хроничното бъбречно заболяване (CKD) е признато като еквивалентно по риск на коронарната артериална болест (CAD). Това налага понижението на стойностите на LDL-C като първична цел на лечението. Стойностите на не-HDL-C трябва да бъдат вторична цел в лечението на смесената дислипидемия. Терапевтичният алгоритъм трябва да се основава на GFR. Необходимо е да се предпочитат лекарствата, елиминирани главно чрез черния дроб (флувастатин, аторвастатин, питавастатин и езетимиб). Метаболизирани чрез CYP3A4 статини може да доведат до нежелани реакции, в резултат на лекарство-лекарствени взаимодействия, поради което се изисква повишено внимание.

Таблица 28 изброява препоръките за липидопонижаващи лекарства при пациенти с умерена до тежка форма на хронично бъбречно заболяване (CKD).

Овладяване на липидите при бъбречна недостатъчност (стадий 5, скорост на гломерулната филтрация <15 mL/min/1,73 m²)

При ограничена бъбречна екскреция, статините се прилагат за дължително в ниски дози. Прилагането на отпускуни по лекарско предписание p-3 мастни киселини за понижаване на TG е опция/въпрос на избор.

Безопасност при овладяване на липидите при пациенти с хронично бъбречно заболяване

Статините са, най-общо, добре понасяни в умерени дози от индивидите в стадий 1-2 на СКД. Въпросите относно безопасността и коригирането на дозата придобиват значение при по-напреднали стадии на СКД (стадий 3–5), тъй като нежеланите събития са често свързани с дозата и причинени от повишена концентрация на веществото в кръвта. Статините с минимална екскреция през бъбреците трябва да бъдат предпочитани (аторвастатин, флувастатин и питавастатин).

Нарастваш брой доказателства показват, че фибратите повишават серумния креатинин и хомоцистеин, които са доказани рискови фактори за CVD. Ефектите на фенофибрат са по-подчертани от тези на гемфиброзил. Тъй като фибратите не повлияват екскрецията на креатинин в урината, изготвянето на оценка на GFR се затруднява от покачването на креатинина и представлява проблем в клиничната практика. Фенофибратът не се отстранява и чрез диализа, и не трябва да се прилага при пациенти с GFR < 50 mL/min/1,73 m². Препоръчва се намаляване на дозата на гемфиброзил до 600 mg/ден при GFR < 60 mL/min/1,73 m² и избягване на прилагането му при GFR < 15 mL/min/1,73 m².

Отскоро, налична търговска марка на отпускани по лекарско предписание п-3 мастни киселини предоставя възможност за понижаване на TG при пациенти със смесена дислипидемия.

Таблица 28. Препоръки за липидопонижаващи лекарства при пациенти с умерена до тежка форма на хронично бъбречно заболяване (СКД) (стадий 2–4, GFR 15–89 mL/min/1,73 m²)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
СКД е признато като еквивалентно по риск на CAD; при тези пациенти понижението на LDL-C се препоръчва като първична цел на лечението.	I	A	189, 190
Понижението на LDL-C намалява риска от сърдечно-съдови заболявания при индивидите с СКД и е необходимо да се вземе предвид.	II ^a	B	111, 193
Статините трябва да се имат предвид за умерено забавяне на скоростта на загуба на бъбречната функция и, следователно, за защита срещу развитието на налагащото диализа ESRD.	II ^a	C	-
Тъй като статините оказват благоприятен ефект върху патологичната протеинурия (> 300 mg/ден), те трябва да се имат предвид при пациенти със стадий 2-4 на СКД.	II ^a	B	194
При умерена до тежка форма на СКД, статините като монотерапия или в комбинация с други лекарства, трябва да се имат предвид за достигане на стойности на LDL-C < 1,8 mmol/L (по-малко от ~70 mg/dL).	II ^a	C	-

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточници.

CAD = коронарна артериална болест; СКД = хронично бъбречно заболяване; ESRD = бъбречно заболяване в терминален стадий; GFR = скорост на гломерулната филтрация; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

10.10 Пациенти с трансплантация

Липидните аномалии са често срещани при пациенти, подложени на органична трансплантация и предразполагат към развитието както на атеросклеротично заболяване, така и на артериална васкулопатия на трансплантата, които водят до главни съдови инциденти.

Чести най-общи причини за дислипидемията при тези пациенти са диабетът, затлъстяването, MetS и СКД.

Имуносупресивните медикаментозни схеми също оказват значими нежелани ефекти върху метаболизма на липидите. Глюкокортикоидната терапия предизвиква покачване на телгто и обостря резистентността към инсулин, водейки до повишения на TC, VLDL и TG, и на големината и плътността на LDL-частиците. Инхибиторите на калцинеурин увеличават активността на чернодробната липаза, понижават LPL и се свързват с LDLR, което води до намален клирънс на атерогенните липопротеини. По-голямо нежелано повлияване върху липидните профили е наблюдавано при циклоспорин, отколкото при такролимус. Сиеролимус, структурен аналог на такролимус, причинява дислипидемия при почти половината от получаващите го пациенти. Пациентите трябва да бъдат напътствани относно здравословния начин на живот, препоръчван за пациенти с повишен риск от CVD.

Ефектът на статините върху липидите при реципиенти на трансплантата е подобен на този в общата популация. Въпреки, че данните от рандомизирани изпитвания са показали, че статините имат потенциал да подобрят клиничния изход при пациенти със сърдечна трансплантация^{195–197} и при пациенти с бъбречна трансплантация,¹⁹⁸ количеството данни върху клиничния изход не е голямо. Скоросен систематичен обзор показва силна тенденция към намалена честота на сърдечно-съдови инциденти и смъртност при прилагане на статини при пациенти с бъбречна трансплантация.¹⁹⁸

Трябва да се имат предвид и редица потенциални лекарствени взаимодействия, особено с циклоспорин, който се метаболизира чрез CYP3A4 и може да увеличи системната експозиция към статини и риска от миопатия. Флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин имат по-нисък потенциал на взаимодействие.¹⁹⁷ Такролимус се метаболизира също от CYP3A4, но изглежда, че има по-нисък потенциал за вредни взаимодействия със статините, отколкото циклоспорин. По възможност, трябва да се избягват други лекарства, които повлияват активността на CYP3A4 и да се прилагат с изключително внимание при пациенти, получаващи инхибитори на калцинеурин и статини.

Статините се препоръчват като средства от първи ред за понижаване на липидите при пациенти с трансплантация. Лечението трябва да започне с ниски дози, при внимателно титриране и повишена бдителност относно потенциални лекарствено-лекарствени взаимодействия. При пациентите на циклоспорин се препоръчва започване на лечението с ниски дози правастатин или флувастатин.

При пациенти с дислипидемия, които не могат да приемат статини, може да се има предвид езетимиб като алтернатива при индивидите с високи LDL-C,¹⁹⁹ и никотинова киселина за понижаване на TG и повишаване на HDL-C. Не са налични данни върху клиничния изход за тези лекарства, които, най-общо, трябва да се запазят за прилагане като терапия от втори ред. Необходимо е внимание при прилагане на фибрати, тъй като те могат да понижат стойностите на циклоспорин и притежават потенциал да предизвикват миопатия. Повишено внимание се изисква, ако лечението с фибрати е планирано в комбинация със статин. Холестирамин не е ефективен като монотерапия при пациенти със сърдечна трансплантация и притежава потенциала да понижава абсорбцията на имуносупресанти, чийто прием е сведен до минимум чрез отделен прием.

Таблица 29 изброява препоръките за лечение на дислипидемия при пациенти с трансплантация.

Таблица 29. Препоръки за лечение на дислипидемия при пациенти с трансплантация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
Стратегиите за овладяване на глобалния сърдечно-съдов риск са приоритетни при пациенти с трансплантация.	I	C	-
Статините трябва да се считат за средство от първи ред при пациенти с трансплантация. Лечението трябва да започне с ниски дози, при внимателно титриране и повишена бдителност относно потенциални лекарство-лекарствени взаимодействия, особено при пациенти на циклоспорин.	II ^a	B	197
При пациенти с непоносимост към статини или при тези със значима дислипидемия и висок остатъчен риск, независимо от максимално толерираната доза статин, може да се обмисли алтернативна или допълнителна терапия: езетимиб за тези, при които високите стойности на LDL-C са главна аномалия; фибрати или никотинова киселина за тези, при които хипертриглицеридемията и/или ниските стойности на HDL-C са главна аномалия.	II ^b	C	-

^aКлас на препоръката.^bНиво на доказателственост.^cИзточници.

CV = сърдечно-съдов; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

10.11 Периферна артериална болест

Периферната артериална болест (PAD) е често срещана проява на атеросклерозата и може да засегне редица съдови участъци, включително каротидната област, аортата, артериите на долните крайници и, по-рядко, бъбречните и мезентериални артериални съдове. Пациентите с PAD са с повишен риск от коронарни инциденти, а наличието на периферна съдова атеросклероза представлява независим рисков фактор за MI и смърт поради сърдечно-съдово заболяване.^{200,201} Повишеният сърдечно-съдов риск е довел до включването на PAD в списъка на "еквивалентните на риск" заболявания, поради което е необходимо да се прилагат терапевтични стратегии на вторичната профилактика. При все това, независимо от високия риск на сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, пациентите с PAD са лекувани обикновено неадекватно, в сравнение с тези с CAD.²⁰⁰

Оклузивна артериална болест на долните крайници

Холестерол-понижаващата терапия понижава риска от исхемични сърдечно-съдови инциденти и влошаване на клаудикацията, и подобрява ходенето.

Колкото до сърдечните инциденти, един скоросен систематичен обзор²⁰² на 18 изпитвания, обхващащи > 10 000 пациенти с нормални до

повишени стойности на холестерола е съобщил, че липидопонижаващата терапия при индивиди, засегнати от атеросклероза на долните крайници е свързана с 20%-но понижение на общия брой CV инциденти, заедно с незначимо 14%-но понижение на смъртността поради всякаква причина.

Заболявания на каротидните артерии

Редица изпитвания са доказали благоприятните ефекти на липидопонижаващата терапия върху прогресията на задебеляването на каротидната интима-медия (CIMT) и върху превенцията на сърдечно-съдови инциденти. Мета-анализ на 10 проучвания, обхващащи 3 443 пациенти²⁰³ е съобщил значимо понижение в прогресията на каротидната атеросклероза при пациенти, лекувани със статини, в сравнение с плацебо, а по-скорошен систематичен обзор също е показал значима регресия на CIMT след терапия със статини.²⁰⁴ В мета-анализ на рандомизирани клинични изпитвания (RCT), включващи > 90 000 пациенти, Amarenco et al. съобщава, че терапията със статини определя 21%-но намаление в честотата на възникване на всички видове инсулт при различни популации, при висока корелация между понижението на LDL-C и CIMT, указваща за до 0,73%-но намаление за година на CIMT за всяко 10%-намаление на LDL-C.²⁰⁵ Скоросни проучвания също предполагат, че никотиновата киселина може да допринесе към протективните ефекти на статините.¹³¹

Понастоящем, обаче, няма рандомизирани проучвания, които да са оценили дали липидопонижаващата терапия намалява честотата на сърдечно-съдови инциденти при пациенти, включени въз основа на каротидна атеросклеротично заболяване и без предходни сърдечно-съдови инциденти.

Атеросклероза на ретиналната артерия

Атеросклеротичните промени на ретиналните артерии корелират със стойностите на TC, LDL-C, TG и apo B, а така също и с CAD. Няма, обаче, проучвания, които оценяват дали липидопонижаващата терапия намалява тези промени.²⁰⁶

Вторична профилактика при пациенти с аневризма на абдоминалната аорта

Въпреки, че наличието на аневризма на абдоминалната аорта представлява еквивалентно на риск състояние, понастоящем няма клинични изпитвания върху понижението на сърдечно-съдовия риск при пациенти, засегнати от това заболяване.

Два систематични обзора,^{204,207} базирани главно върху ретроспективни не-рандомизирани проучвания, съобщават, че има все още неубедителни/неокончателни доказателства за това, че терапията със статини намалява периоперативната сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност при тези пациенти. В рандомизирано клинично изпитване, сравняващо аторвастатин 20 mg с плацебо, съставната крайна точка на смърт поради сърдечно-съдово заболяване, MI, инсулт и нестабилна ангина пекторис, е била значимо намалена при 100 пациенти, подложени на съдова не-сърдечна хирургическа интервенция, в това число възстановяване на аневризма на абдоминалната аорта.²⁰⁸ В друго двойнослепо плацебо-контролирано изпитване при 497 пациенти, подложени на съдова хирургическа интервенция, периоперативната терапия с флувастатин (80 mg/ден) е била свързана с подобрение на постоперативния сърдечен изход.²⁰⁹ Липидопонижаващата терапия никога не е била изследвана при пациенти, засегнати от реноваскуларна атеросклероза. При все това, независимо от липсата на клинични изпитвания, лечението със статини трябва да се има предвид при пациенти, засегнати от атеросклеротично заболяване на аортата.

Препоръките за липидопонижаващи лекарства при пациенти с периферна артериална болест (PAD) са представени в **таблица 30**.

Таблица 30. Препоръки за липидопонижаващи лекарства при пациенти с периферна артериална болест (PAD)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
PAD е високорисково заболяване и липидопонижаващата терапия (най-вече статини) се препоръчва при тези пациенти.	I	A	202
Терапията със статини се препоръчва за намаляване на прогресията на каротидната атеросклероза.	I	A	203, 204
Терапията със статини се препоръчва за предотвратяване на прогресията на аортната аневризма.	I	C	-

^aКлас на препоръката.^bНиво на доказателственост.^cИзточници.

PAD = периферна артериална болест.

10.12 Инсулт

Инсултът има хетерогенна етиология, включваща сърдечен тромбоемболизъм (често свързан с предсърдно мъждене), атеросклероза и тромбоемболизъм на каротидните артерии и проксималната аорта, мозъчно-съдово заболяване на малките съдове и интракраниална хеморагия (включително интрацеребрална и субарахноидална хеморагия). Дислипидемията може да играе променлива роля в патогенезата на инсулта, в зависимост от специфичната етиология. Връзката между дислипидемията и атеротромботични инциденти, включително исхемичен инсулт и преходен исхемичен пристъп (transient ischaemic attack, TIA) е добре позната, докато тази на дислипидемията с други разновидности на инсулта е несигурна.

Първична профилактика

Прилагането на холестерол-понижаваща терапия при възрастни с висок риск от CVD, дължащо се на LDL-C или други сърдечно-съдови рискови фактори, в това число артериална хипертония, понижава риска от инсулт или TIA.^{26,30,33,210,211} По-интензивното липидопонижаване със статини е свързано с по-нисък риск от инсулт, в сравнение с по-ниско интензивните лекарствени схеми.²¹⁰

Първичната профилактика на инсулта допринася към цялостните показатели за започване на лечение със статини при всички пациенти с установено атеросклеротично заболяване и при пациентите с висок риск от развитие на CVD.

Терапията със статини^{28,32,37} трябва да се има предвид за намаляване на риска от исхемичен инсулт и други сърдечно-съдови инциденти, в съответствие с препоръките, представени в таблица 3. Терапевтичната стойност на другите липидопонижаващи терапии в първичната профилактика на инсулта е несигурна.

Вторична профилактика

След преживян инсулт или преходен исхемичен пристъп (TIA),³⁴ пациентите са рискови не само по отношение на рекурентни цереброваскуларни инциденти, но и по отношение на други главни сърдечно-съдови инциденти, включително MI. Вторичната профилактична терапия със статини намалява риска от инсулт, MI и смърт

поради съдово заболяване. Етиологията на инсулта, обаче, може да повлияе отговора към статините, като пациентите с доказателства за цереброваскуларни инциденти с подлежаща атеротромбоза извличат най-голяма полза от лечението, обратно на тези с хеморагичен инсулт, които може да бъдат дори увредени от статините, особено при липса на доказателства за атеросклеротично заболяване.²¹⁰

Скорошен мета-анализ предполага, че самостоятелното прилагане на никотинова киселина или комбинирането ѝ със статин може да допринесе допълнително за предотвратяване на инсулт.¹³³

Таблица 31 изброява препоръките за липидопонижаващи лекарства при първична и вторична профилактика на инсулт.

Таблица 31. Препоръки за липидопонижаващи лекарства при първична и вторична профилактика на инсулт

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Източници ^c
Терапията със статини се препоръчва за постигане на установените терапевтични цели при пациенти с висок глобален риск.	I	A	210, 211
Терапията със статини се препоръчва при пациенти с други прояви на CVD.	I	A	210
Терапията със статини се препоръчва при пациенти с анамнеза за не-кардиоемболически исхемичен инсулт или TIA.	I	A	34, 210

^aКлас на препоръката.^bНиво на доказателственост.^cИзточници.

CVD = сърдечно-съдово заболяване; TIA = преходен исхемичен пристъп.

10.13 Пациенти с HIV

Инфектираните с вируса на човешкия имунодефицит (Human immunodeficiency virus, HIV) пациенти често имат ниски стойности на TC и LDL-C, както и ниски стойности на HDL-C и повишени стойности на TG. Високоактивната антиретровирусна терапия (Highly active antiretroviral treatment, HAART) предизвиква повишение на LDL-C и TG, и преобладаване на малки, плътни частици на LDL, така удвоявайки риска от CAD, в сравнение с този при HIV отрицателни индивиди.²¹² Тъй като HAART повишава и кръвното налягане и резистентността към инсулин, то може също да допринесе към повишения риск от CAD. Метаболитният на липопротеините се повлиява в по-малка степен от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза и не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Включващото протеазни инхибитори HAART може по-специално да ускори началото на свързани с CAD събития при млади мъже-заклети пушачи с дислипидемия.

Промените в хранителната диета и редовната физическа активност, както и преминаването към друга схема на HAART могат да окажат благоприятен ефект върху дислипидемията, но повечето пациенти все пак ще се нуждаят от фармакологично лечение, за да достигнат прицелните стойности за липидите. Потенциални взаимодействия, касаещи връзката на липидопонижаващите лекарства с HAART, са пораждали загриженост относно безопасността. Не е наблюдавана, обаче, значима токсичност, а статините са предпочитаното лечение при повишени стойности на LDL-C, докато фибратите могат да бъдат

предписани при преобладаваща хипертриглицеридемия (HTG).²¹³ Различните търговски марки статини биха могли да имат различни взаимодействия с HAART; според Европейското клинично общество по СПИН (European AIDS Clinical Society) симвастатин е противопоказан при пациенти, получаващи антиретровирусно лечение, основаващо се на ритонавир-болус доза на протеазен инхибитор²¹⁴; комбинацията на розувастатин с слониавир/ритонавир трябва също да се прилага с повишено внимание.²¹⁵ При пациенти с непоносимост към лечение със статини, прилагането на езетимиб би могло да бъде опция.²¹⁶ Употребата на сквествантин на жлъчната киселина не се препоръчва, тъй като те увеличават TG, а ефектите им върху абсорбцията на антиретровирусните лекарства не са проучвани. Липсват данни за ефектите на статините, езетимиб, никотиновата киселина или фибратите върху сърдечно-съдови инциденти при дислипидемични HIV-инфектирани пациенти. Препоръките за липидопонижаващи лекарства при пациенти с HIV са представени в **таблица 32**.

Таблица 32. Препоръки за липидопонижаващи лекарства при пациенти с HIV

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Липидопонижаващата терапия, най-вече статини, трябва да се има предвид при HIV-инфектирани пациенти с дислипидемия, за достигане на прицелната стойност на LDL-C, дефинирана за високорисковите пациенти.	II ^a	C

^aКлас на препоръката.

^bНиво на доказателственост.

HIV = вирус на човешкия имунодефицит; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

11. Проследяване на липидите и ензимите при пациенти на липидопонижаваща лекарствена терапия

Доказателствата за това, какви тестове трябва да бъдат провеждани за проследяване на липидите при пациенти на лечение, са ограничени. Подобни ограничени доказателства се отнасят и до тестванията за възможна токсичност, като изследвания на аланин аминотрансфераза (ALT) и креатин фосфокиназа (СК). Препоръките произхождат по-скоро от постигнат консенсус, отколкото от указания, основани на доказателства. Отговорът към терапията може да бъде оценен 6-8 седмици след започването или дозовото увеличение на статините, но отговорът към лечението с фибрати и промените в начина на живот може да отнеме повече време. Стандартната практика за последващо, проследяващо мониториране е 6-12 месеца, но тези интервали за мониториране са условни. Като минимум, трябва да се оцени TC, но вероятно по-добри решения относно лечението могат да бъдат взети, ако се направи пълен липиден профил, включващ стойностите на HDL-C, TG и LDL-C. Епидемиологичните проучвания показват, че измерванията на не-HDL-C и аро В могат да корелират умерено по-добре с клиничния изход, но няма данни за употребата им в рутинна клинична среда.

Отделен въпрос представлява приносът на редовното мониториране на липидите в насърчването на пациентите към придържане към промените в начина на живот или към лекарствени схеми, които повлияват положително тяхното здраве, както е установено в поредица

Таблица 33. Обобщение на препоръките за проследяване на липидите и ензимите при пациенти на липидопонижаваща терапия

Тестване на липидите
<p>Колко често трябва да бъдат тествани липидите?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Преди започване на липидопонижаващо медикаментозно лечение трябва да се направят най-малко две измервания през интервал от 1-12 седмици, с изключение на състоянията, при които се изисква незабавна медикаментозна намеса, напр. остър коронарен синдром (ASC).
<p>Колко често трябва да бъдат тествани липидите на пациентите след започването на липидопонижаващата терапия?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (+ 4) седмици след започване на медикаментозното лечение • 8 (+ 4) седмици след адаптиране към лечението до попадане в рамките на прицелния диапазон.
<p>Колко често трябва да бъдат тествани холестерола или липидите след достигане на прицелната или оптимална стойност на холестерола?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ежегодно (освене ако няма проблеми с придържането към лечението или друга специфична причина за по-чести преразглеждания).
Мониториране на чернодробните и мускулни ензими
<p>Колко често трябва да бъдат рутинно измервани чернодробните ензими (ALT) при пациенти, приемащи липидопонижаващи лекарства?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Преди лечението • 8 седмици след започване на медикаментозното лечение или след всяко повишаване на дозата • Ежегодно след това, ако чернодробните ензими са < 3 x ULN
<p>Какво трябва да се направи, ако чернодробните ензими се повишат при пациент, приемащ липидопонижаващи лекарства?</p> <p>Ако стойността е < 3 x ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Продължете лечението • Проверете отново чернодробните ензими след 4-6 седмици
<p>Ако стойността е > 3 x ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спрете статина или намалете дозата, проверете отново чернодробните ензими след 4-6 седмици • След възвръщане на стойностите на ALT към нормалните, може да се обмисли възобновяване на лечението с повишено внимание.
<p>Колко често трябва да бъде измервана креатин фосфокиназа (СК) при пациенти, приемащи липидопонижаващи лекарства?</p> <p><i>Преди лечение</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Преди започване на лечението • Ако изходната стойност на СК е > 5 x ULN, не започвайте медикаментозно лечение; проверете стойността отново.
<p><i>Мониториране</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Не е необходимо рутинно мониториране на СК • Проверете отново СК, ако пациентът развие миалгия
<p>Предупредете относно поява на миопатия и повишение на СК при пациенти с риск, като: пациенти в старческа възраст, съпътстващо повлияващо лечение, много на брой лекарства, чернодробно или бъбречно заболяване.</p>
<p>Какво трябва да се направи, ако СК се повиши при пациент, приемащ липидопонижаващи лекарства?</p> <p>Ако стойността е > 5 x ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спрете лечението, проверете бъбречната функция и проследявайте СК на всеки 2 седмици. • Обмислете възможността от преходно повишение на СК поради държителни, напр. мускулно изтощение • Обмислете вторични причини за миопатията, ако СК остане повишена. <p>Ако стойността е < 5 x ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако няма мускулни симптоми, продължете статина (пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават симптоми; обмислете допълнителни проверки на СК). • Ако има мускулни симптоми, редовно проследявайте симптомите и стойността на СК.

ASC = остър коронарен синдром; ALT = аланин аминотрансфераза; СК = креатин фосфокиназа; ULN = горна граница на нормата.

от проучвания.²¹⁷ Остава неясно, дали само процесът на мониториране или и комбинацията от обучение/просвета, редовно контактуване и оценка на придържането, е от съществено значение за постигането на тази цел.

Проследяване на оценките за безопасност

В случай на прилагане на статини, регулаторните органи препоръчват провеждане на кръвни тестове относно безопасността, в това число изследване на изходните стойности на ALT и СК, за идентифициране на ограничени брой пациенти, при които лечението е противопоказано. При пациенти с висок риск за миопатия, като хора в старческа възраст с множество съпътстващи заболявания, пациенти с по-ранни мускулни симптоми или пациенти на взаимодействащи си лекарства, се изисква поне проверка на СК. Желателно е проследяването да се извършва през 6- или 12-месечни интервали, за да се наблюдава за потенциални токсични нежелани ефекти, но такива оценки имат ограничена научна основа. Един систематичен обзор²¹⁸ установява, че честотата на лекарствено-индуцираната хепатотоксичност при пациенти, приемащи липидопонижаващи лекарства е неизвестна, на фона на малкото случаи, възникнали при широкообхватни рандомизирани изпитвания. Заключениета на наскоро публикувани обзори²¹⁹ са насъществени по отношение на безопасността на дългосрочната липидопонижаваща терапия.

Рутинното, повтарящо се тестване на СК за рабдомиолиза няма предикативна стойност, тъй като резултатът от тестването може да се повиши при нараняване или прекомерно физическо натоварване на мускулите. При все това, СК трябва да бъде оценявана незабавно при пациентите, особено при хората в старческа възраст с прояви на мускулна болка и слабост, а лечението трябва да се спре, ако стойността е > 5 пъти над горната граница на нормата (ULN). При пациенти, чиито чернодробни функционални изследвания са повишени около три пъти над ULN, е необходимо да се потърси обяснение, като напр. прием на алкохол или не-алкохолно мастно заболяване на черния дроб, а стойностите трябва да бъдат проследявани. Ако стойностите останат повишени, то статините трябва да се спрат, но могат да бъдат отново внимателно въведени и проследявани, след нормализиране на стойностите. Налични са ограничени доказателства, които предполагат, че някои статини могат да бъдат свързани с по-голяма вероятност с мускулни симптоми (но не и с промяна на СК) или с промени в чернодробните ензими.

Таблица 33 обобщава препоръките за проследяване на липидите и ензимите при пациенти на липидопонижаваща терапия.

12. Как да подобрим придържането към промените в начина на живот и съгласието / комплайънса с лекарствената терапия

Отсъствието/прекратяването на тютюнопушенето, здравословното хранене и физическата активност са основи на превантивната кардиология. Този начин на живот се постига най-ефективно чрез официални програми за превантивни грижи; такива програми са също по-подходящи при започване и повишаване на дозите при медикаментозна терапия, постигащи целите на лечението и дългосрочно придържане, които на свой ред подобряват преживяемостта без инциденти.²²⁰ В ежедневната практика на предоставяне на здравни грижи, обаче, статините обикновено се предписват в най-ниска доза, като често тя не се повишава за достигане на терапевтичните цели. В допълнение, дългосрочното придържане към терапията е слабо, имайки предвид, че до една трета или повече от пациентите спират лечението със статини в рамките на една година. Отсъствието на повишение на дозата на

статина и слабо придържане към терапията са основните причини, поради които повече от половината от всички пациенти с коронарни заболявания и четирима от петима от пациентите с висок риск не достигат прицелните стойности за липидите и, като резултат, не извличат максимални ползи от тези превантивни стратегии.²²¹

Така че предизвикателствата пред клиничната практика се състоят в това да бъде започнато лечение есенно както при пациентите със съдови заболявания, така и при тези с висок риск за развитие на CVD, да се повиши дозата така, че където е изпълнимо, да бъдат достигнати прицелните стойности за липидите и да се постигне придържане към терапията.

Повечето от проблемите, свързани с придържането към начина на живот са считани понастоящем за подобни на онези, свързани с комплайънса с липидопонижаващата медикаментозна терапия. Два от най-важните фактори, допринасящи за слабо придържане, са несъмнено асимптоматичната и доживотна природа на заболяването. Други потенциални определящи фактори на придържането могат да бъдат свързани със:

- демографски фактори, като възраст и образование
- разбирането и възприемането на естеството на дислипидемията от пациента
- начина на предоставяне на лечение от здравния специалист
- взаимоотношенията/връзките между пациентите и здравните специалисти
- въздействия на здравните системи и
- усложнени и продължителни схеми на дозиране на лекарствата.

Ниският социално-икономически статус, необразоваността и безработицата са важни рискови фактори за слабо придържане. Други важни, свързани с пациета фактори включват разбирането и приемането на заболяването, възприемането на здравния риск, свързан със заболяването, осъзнаването на разходите и ползата от лечението, и активното участие при проследяването и вземането на решения във връзка с лечението на заболяването.²²²

Таблица 34. Напътствия за подпомагане на придържането към промените в начина на живот

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Изградете добро разбиранство за пациента. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Уверете се, че пациентът разбира как начинът на живот повлиява сърдечно-съдовото заболяване и използвайте това, за да постигнете ангажираност към промяната в поведението. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Изследвайте потенциалните бариери пред промяната. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Изработете с пациента реалистичен и окуражаващ план за промяна в начина на живот. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Подкрепете усилията на пациента да се промени. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ангажирайте други експерти, когато е необходимо и възможно. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Изгответе график на посещенията за проследяване. |

В таблица 34 са дадени някои напътствия, които могат да подпомогнат придържането на пациента към промените в начина на живот.

Отговорността по придържането трябва да се поделва между здравния специалист, пациента и здравната система.

Добрите взаимоотношения между пациента и здравния специалист

Таблица 35. Напътствия за подпомагане на комплайънса относно приема на голям брой лекарства

- Опростете схемата на дозиране, по възможност, чрез намаляване на дневните дози и на едновременно приеманите лекарства.
- Изберете по-евтини алтернативни лекарства.
- Дайте ясни писмени и устни указания.
- Разговаряйте с пациента относно придържането.
- Пригодете схемата на дозиране към начина на живот и нуждите на пациента.
- Ангажирайте пациента като партньор в лечението.
- Използвайте поведенчески стратегии (системи за напомняне, подсещане, самонаблюдение, обратна връзка, подкрепа)

са, следователно, задължителни за доброто придържане към терапията. Сърпричастното и не-осъдително отношение и подпомагането, готовността за отзоваване и доброто качество на общуването и взаимодействието са някои от най-важните качества на здравния специалист, които са доказано определящи за придържането на пациента.²²³ Свързаните със здравната система въпроси също играят важна роля при съдействието на придържането към терапията. В повечето страни с ниски доходи, достъпът до лекарства е ограничен и често, те трябва да бъдат закупени със средства, които не са по джоба на пациента. Стратегиите за подобряване на достъпа до лекарства, като постоянно финансиране, достъпни цени и надеждни системи за доставка имат важно влияние върху придържането на пациента. Някои от по-добре разпознатите определящи фактори на придържането към хиполипидемичната терапия са свързани с аспекти на самата разновидност на медикаментозното лечение и включват поносимост към лекарството, сложност на схемата на дозиране, цени на лекарствата и продължителност на лечението. В **таблица 35** са дадени някои напътствия, които могат да подпомогнат подобряването на комплайънса относно приема на голям брой лекарства.

Сложността на схемата на дозиране е, например, фактор, свързан с лечението, който е определен като възможна причина за слабото придържане. Честотата на дозиране, броят на едновременно приеманите лекарства и промените на лекарствата са някои от факторите, които

допринасят за сложността на схемата на дозиране и са били изследвани в голям брой обсервационни проучвания. Приемането на по-малък брой дози на ден, монотерапите и по-малкото на брой промени на лекарствата са свързани с по-добро придържане.

Докато не се придобие по-голямо разбиране относно придържането, трябва да се възприемат многостранни мерки за подпомагане на пациента в следването на лечението с липидопонижаващи лекарства. Необходимо е здравните специалисти да бъдат запознати с ниските степени на придържане на пациентите с дислипидемия. Те трябва да бъдат обучени как да напътстват пациентите по конструктивен и не-осъдителен начин, с основна цел подпомагане на по-доброто придържане на пациента към лечебния план.

Необходимо е пациентът да разбере важността от поддържането на ежедневен липиден контрол и рационалната употреба на лекарствата. Освен това, пациентът трябва да бъде обучен как да постъпва при пропусната доза, как да открива нежелани събития и какво да направи при възникването им.

Макар че много на брой намеси (напр. обучение относно самостоятелно справяне, програми по боравене с лекарства; протоколи за намеса от страна на медицински сестри, фармацевти и други не-медицински здравни специалисти; предоставяне на съвети; поведенчески намеси; проследяване; и системи за напомняне) са доказали ефективността си за подобряване на степента на придържане,²²⁴ те са по-скоро самостоятелно прилагани. Ограничена ефективност би могла да се очаква при прилагане на еднофакторния подход, ако факторите, определящи придържането проявяват склонност да взаимодействат и потенциалът взаимно ефектите си.

Доказано е, че най-ефективните подходи са тези, действащи на няколко нива, прицелвайки се в повече от един фактор с повече от една интервенция. Редица програми са показали добри резултати, използвайки екипни подходи на няколко нива. Всъщност, съществуват достатъчно доказателства, които по-скоро подкрепят въвеждането на новаторски, модифицирани екипи на здравната система, отколкото традиционната, независима лекарска практика и минимално структурирани системи.²²¹

Повечето от становищата в тези указания са подкрепени от публикувани доказателства. Само една малка част от публикациите, които подкрепят написания текст, може да бъде изброена в следния съкратен списък на източниците, използвани при изготвяне на указанията. Пълният списък на източниците е достъпен на уебсайта на ESC (www.escardio.org/guidelines).

Текстът на CME 'ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias' (Указания на Европейското дружество по кардиология/Европейското дружество по атеросклероза за лечение на дислипидемии) е утвърден от Европейския борд по акредитация в кардиологията (European Board for Accreditation in Cardiology, EBAC). EBAC работи в съответствие със стандартите за качество на Европейския съвет по акредитация на продължаващото медицинско образование (European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME), който е институция на медицинските специалисти от Европейския съюз (European Union of Medical Specialists, UEMS). В съответствие с указанията на EBAC/EACCME, всички автори, участващи в тази програма, са разкрили потенциалните конфликти на интерес, които биха могли да доведат до пристрастно отношение в статията. Организационният Комитет носи отговорността по предхождащото дейностите на CME деклариране на всички потенциални конфликти на интерес, свързани с програмата, до участниците.

Въпроси на CME относно тази статия са налични на адрес:

European Heart Journal http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupme_node;ehj and European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

Източници

1. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
2. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121-161.
3. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
4. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J,

5. Abraham S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:51-578.
5. Graham I, Astar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Abraham S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Puri SG, Pyörälä K, Reiner Z, Rulloue L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filack-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S,

- Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancía G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhof AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1–S113.
6. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209–1224.
 7. Cooney MT, Dudina A, d'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
 8. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmens L, Graham I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
 9. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
 10. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
 11. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmens L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. M. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2005;206:611–616.
 12. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–316.
 13. Bavindran JF, Hamm CW, Ardissono D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28: 1598–1660.
 14. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Creia F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
 15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
 16. Brugs JY, Yegtin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen A J, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
 17. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux JP, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–1781.
 18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
 19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
 20. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–689.
 21. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kryuzer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
 22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
 23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiler A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
 24. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investiga-
- tors. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215–3222.
25. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
 26. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, MacFarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER Study Group. PROSPER Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
 27. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambühl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of LÉscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
 28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the ANGLo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
 29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
 30. de Lemos JA, Blazing MA, Wiwiot D, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
 31. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
 32. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
 33. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
 34. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simonovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559.
 35. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
 36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goude A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, János A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
 37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koegon W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
 38. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–1356.
 39. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni R, Barlera S, Franzoni MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
 40. Fellström B, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevalie A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JG, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sankodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
 41. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins

- for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD00481642.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
 43. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118:2047–2056.
 44. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
 45. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
 46. Charlton-Menys V, Berteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
 47. Taskinen MR, Barter P, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846–1855.
 48. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. Meta-analysis of LDL-C, non-HDL-C and apo B as markers of cardiovascular risk. *Circulation* (in press).
 49. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412–423.
 50. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
 51. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Despres OS, Fisher E, Kovanev P, Kuivenhovi JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
 52. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–1884.
 53. Holme I, Cateer NB, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen T. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;40:456–464.
 54. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412–417.
 55. Mora S, Szeklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharratt AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.
 56. Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet* 2007;71:611–619.
 57. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1095.
 58. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH, Califf RM, Braunwald E. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100:1047–1051.
 59. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Reduction in C-reactive protein and LDL-cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175–1182.
 60. Hu F, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569–2578.
 61. Grundy SM. Lipids, nutrition and coronary heart disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
 62. Menté A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart diseases. *Arch Intern Med* 2009;169:659–669.
 63. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146–1155.
 64. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:55–521.
 65. Brown L, Rosner B, Willett W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30–42.
 66. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351–359.
 67. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52:doi:10.3402/fnr.v52i0.1811.
 68. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.
 69. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;203:8–17.
 70. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
 71. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:830–839.
 72. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Li S; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1689–1693.
 73. Berthold HK, Undervorden S, Degenhardt R, Bullitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2262–2269.
 74. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523–1528.
 75. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1128–1134.
 76. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Al M, Otayokawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322–1334.
 77. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483–1492.
 78. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yang WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285–293.
 79. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):S1645–S1654.
 80. Beulens JW, Rimm E, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HFJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007;146:10–19.
 81. Rabkin SW. Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis. A control clinical trial. *Atherosclerosis* 1984;53:173–184.
 82. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1509S–1517S.
 83. NCEP Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
 84. Mattar M, Obied O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;20: 41–49.
 85. Liu S, Manson JE, Stamper MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high density lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560–566.
 86. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocr Rev* 2006;27:2–16.
 87. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004467.
 88. PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: consensus on criteria. *Eur J Nutr* 2005;44:5–1/30.
 89. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytylsterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1213–1222.
 90. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1772–780.
 91. Rideout CT, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1023–1033.
 92. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363:2015–2026.
 93. Mas R, Castano G, Illanait J, Fernández L, Fernández J, Alemán C, Pontigás V, Lescaq

- M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:439–447.
94. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romić Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701–707.
95. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Doanito KA, Fruchart J-C, James PT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
96. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc* 2008;108:257–265.
97. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker ML, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetelaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Zdzienicka GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Bryszki RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655–666.
98. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;119:902–907.
99. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupatelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marocco V, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zambon A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18: S1–S16.
100. Catapano AL. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin* 2009;25:431–447.
101. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchionni N, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook T, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohishi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
102. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study using the Q Research database. *BMJ* 2010;340:c2197.
103. Garcia-Rodriguez LA, Massó-González EL, Wallander MA, Johansson S. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2008;17:943–952.
104. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;101:95–97.
105. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89–94.
106. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(Suppl): 22C–31C.
107. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Karnat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97: 61C–68C.
108. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–19C.
109. Levy P. Review of studies on the effect of bile acid sequestrants in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(suppl 1):S9–S13.
110. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:384–392.
111. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794.
112. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–345.
113. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24: 19–28.
114. Zhao XQ, Krasinski RA, Baer J, Whitney EJ, Nardelli B, Chait A, Marcovina SA, Albers JJ, Brown G. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;104:1457–1464.
115. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010;32:615–625.
116. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007;99: 673–680.
117. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:148–156.
118. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, Baxter JD, Angelin B. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin treated dyslipidaemia. *N Engl J Med* 2010;362:906–916.
119. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, Lachmann RH, Gaudet D, Tan JL, Chasan-Taber S, Tribble DL, Flaim JD, Croke ST. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998–1006.
120. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Plineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
121. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boehkhold SM, Ouweland W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–1639.
122. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
123. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497–504.
124. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
125. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schemtman G, Witt TJ, Wittes J; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:401–410.
126. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21–27.
127. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Ghazizou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; THE FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
128. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:38C–18C.
129. Taskinen M-R, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD Study Investigators. Relationships of HDL cholesterol, apo A-I, and Apo A-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:950–955.
130. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101:20B–26B.
131. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353–361.
132. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;101:58B–62B.
133. Lee JM, Robson MD, Yu L, Shimodaira CC, Cunningham C, Kylintiresis I, Digby JE, Banister T, Handa A, Wiemannn F, Durrington P, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1787–1794.
134. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weisman NJ, Griffen L, Taylor AJ. The ARBITER 6-HALTS trial. Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2721–2726.
135. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
136. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomised open label, blinded endpoint analysis. *Lancet*

- 2007;369:1090–1098.
137. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HG, Durrington PM, Higgins JPT, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SBJ, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752–760.
138. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantini G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
139. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–468.
140. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120–122.
141. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
142. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GC, McGovern ME. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432–437.
143. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, Polis A, Tomassini JE, Terhakovec AM. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1564–1572.
144. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.
145. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
146. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBINATION of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354–1367.
147. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; JELIS Investigators, Japan. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008;200:135–140.
148. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011 (in press).
149. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AV, Schoenhagen P, Hu T, Woloski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499–508.
150. Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid substructures and on reaching HDL-target levels in 7,098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 1999;6:682–685.
151. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–1310.
152. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dudson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JY, Sr, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl): 1K–34K.
153. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.
154. Veenkamp MS, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 274–282.
155. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–2633.
156. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorgeod M, Watson M. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
157. World Health Organization, Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: WHO; 1999.
158. Defese JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4:49–56.
159. Humphries SE, Whittall RA, Hubbard CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Nauoumova T, Thompson GR, Seed M, Durrington PM, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;43: 943–949.
160. Whittall RA, Scartezini M, Li K, Hubbard C, Reiner Z. Abroha A, Neil HA, Dedoussis G, Humphries SE. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolemia patients. *Ann Clin Biochem* 2010;47:44–55.
161. Mehta PK, Baer J, Nell C, Sperling LS. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment for hyperlipidaemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:279–288.
162. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgerirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:67–76.
163. Pretretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiarillo M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25–31.
164. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–2252.
165. Shufelt CL, Bayley Merz C. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221–231.
166. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Dettano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
167. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, Lindback J, Stenstrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362–1369.
168. Mottliss S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–1132.
169. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552–558.
170. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.
171. Adiels M, Olofsson S-O, Taskiran M-R, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225–1236.
172. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskiran M-R, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009;32:493–498.
173. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008;31:805–807.
174. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J for the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 45. *Circulation* 2001;104: 3046 3051.
175. Saha SA, Arora NR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2009;141:157–166.
176. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;95:254–257.
177. Laing SP, Sverdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gattling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760–765.
178. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevention trial. *Lancet* 1999;354:447–455.
179. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparodda A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin re-load in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558–565.
180. Kjekshus J, Pedersen T, Olsson A, Fergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin

- on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249–254.
181. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326–2331.
 182. Kush KK, Waters DD, Bittner V, Deedewania PC, Kastelein JJP, Lewis SJ, Wenger NK. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;115:576–583.
 183. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
 184. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–1230.
 185. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi G. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Ann J Cardiol* 2003;92:1479–1482.
 186. Peters MJ, Symmons DP, McCreary D, Dykmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes B, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanez Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–331.
 187. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131–1135.
 188. Thorburn CM, Ward MM. Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:2519–2523.
 189. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007;49:37–45.
 190. de Jager DJ, Grotenordt DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Coltart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzel JFM, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782–1789.
 191. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748–3754.
 192. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
 193. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006–2016.
 194. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117–124.
 195. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333: 621–627.
 196. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.
 197. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient part IV: drug–drug interactions. *Circulation* 2005;111:230–239.
 198. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
 199. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;87:771–775.
 200. McDermott MM, McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2157–2162.
 201. Hertzner NG. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987;1:616–620.
 202. Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
 203. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;177:433–442.
 204. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007;46:373–386.
 205. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
 206. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
 207. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:286–293.
 208. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967–976.
 209. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Kan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980–989.
 210. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453–463.
 211. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;103:387–392.
 212. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschi B, Battegay M, Bucher HC, Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006;7:404–410.
 213. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17:404–410.
 214. Lundgren DJ, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, Martinez E, Nair D, Powderly WG, Reiss P, Sutinen J, Vignano A; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008;9:72–81.
 215. Van der Lee M, Sankarsingh R, Schippers E, Vogel M, Fätkenheuer G, van der Ven A, Kroon F, Rockstroh J, Wyen C, Bäumer A, de Groot E, Koopmans P, Stroes E, Reiss P, Burger D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;12:1127–1132.
 216. Wohl DA, Waters D, Simpson JR Jr, Richard S, Schnell A, Navpravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:1105–1108.
 217. Coodley GO, Jorgensen M, Kirschenbaum J, Sparks C, Zeigler L, Albertson BD. Lowering LDL cholesterol in adults: a prospective, community-based practice initiative. *Am J Med* 2008;121:604–610.
 218. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423–1429.
 219. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97:89C–95C.
 220. Rasmussen JN, Chong A, Alten DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177–186.
 221. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
 222. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors: the PERCRO survey. *Prev Med* 2010;51:494–496.
 223. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010;213:598–603.
 224. Sloss EM, Solomon DH, Shekelle PG, Young RT, Saliba D, MacLean CH, Rubenstein LZ, Schnelle JF, Kamberg CJ, Wenger NS. Selecting target conditions for quality of care improvement in vulnerable older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:363–369.

Превод: д-р Анастасия Папазян

Редакция и корекция на българския текст: Мая Маринова - CPRM

Предпечат: Джи Еф 1 ЕООД