

Препоръки на ESC/EAS 2016 за подхода при дислипидемии

Работна група по подхода при дислипидемии на Европейското дружество по кардиология (ESC) и Европейското дружество по атеросклероза (EAS)

Разработени със специалното участие на Европейската асоциация по сърдечно-съдова превенция и рехабилитация (EACPR)

Автори/Членове на работната група: Alberico L. Catapano* (Председател) (Италия), Ian Graham* (Председател) (Ирландия), Guy De Backer (Белгия), Olov Wiklund (Швеция), M. John Charman (Франция), Heinz Drexel (Австрия), Arno W. Hoes (Холандия), Catriona S. Jennings (Обединено кралство), Ulf Landmesser (Германия), Terje R. Pedersen (Норвегия), Željko Reiner (Хърватия), Gabriele Riccardi (Италия), Marja-Riita Taskinen (Финландия), Lale Tokgozoglu (Турция), W. M. Monique Verschuren (Холандия), Charalambos Vlachopoulos (Гърция), David A. Wood (Обединено кралство), Jose Luis Zamorano (Испания)

Допълнителен участник: Marie-Therese Cooney (Ирландия)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • **BAYER** • NOVARTIS • SANOFI

Рецензенти: Lina Badimon (координатор от CPG) (Испания), Christian Funck-Brentano (координатор от CPG) (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Jan Borén (Швеция), Eric Bruckert (Франция), Alberto Cordero (Испания), Alberto Corsini (Италия), Pantaleo Giannuzzi (Италия), François Gueyffier (Франция), Goran Krstajić (Хърватия), Maddalena Lettino (Италия), Christos Lionis (Гърция), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Pedro Marques-Vidal (Швейцария), Davor Milicic (Хърватия), Juan Pedro Botet (Италия), Massimo F. Piepoli (Италия), Angelos G. Rigopoulos (Германия), Frank Ruschitzka (Швейцария), José Tuñón (Испания), Arnold von Eckardstein (Швейцария), Michal Vrablik (Чешка република), Thomas W. Weiss (Австрия), Bryan Williams (Обединено кралство), Stephan Windecker (Швейцария), and Reuven Zimlichman (Израел).

* Кореспонденти: L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS (MI) Italy. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, E-mail: alberico.catapano@unimi.it

Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, Ireland. Tel: +353 1 6459715, Fax: +353 1 6459714, E-mail: ian@grahams.net

Рецензентите от Комитета по практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, (CPG) на ESC и националните кардиологични дружества са посочени в Приложението.

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension.

Работни групи: Atherosclerosis & Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Coronary Pathophysiology & Microcirculation, E-cardiology, Myocardial and Pericardial Diseases, Peripheral Circulation, Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) European Atherosclerosis Society (EAS) се публикува само за лични и образователни цели. Не се разрешава комерсиалната употреба. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено съгласие на ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и инстанцията оторизирана да дава такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и доказателства налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при подготовката на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Освен това, Препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае изцяло и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, за да подходи към всеки отделен случай според утвърдените научни данни, в съответствие с етичните и професионалните му задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

© Европейско дружество по кардиология 2016. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Редактор: проф. Арман Постаджиян, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“, Председател на Дружество на кардиолозите в България, FESC.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 28 август 2016

Ключови думи дислипидемии • холестерол • триглицериди • липопротеини с ниска плътност • липопротеини с висока плътност • аполипопротеин В • липопротеинови остатъци • общ сърдечно-съдов риск • лечение, начин на живот • лечение, лекарства • лечение, придържане

Съдържание

| | |
|--|----|
| Съкращения и акроними | 3 |
| Предисловие..... | 7 |
| 1. Какво значи превенция на сърдечно-съдово заболяване? | |
| 1.1. Дефиниция и обосновка | 9 |
| 1.2. Разработване на препоръките на обединената работна група | 9 |
| 1.3. Цена–ефективност на превенцията..... | 9 |
| 2. Общ сърдечно-съдов риск..... | 66 |
| 2.1. Оценка на общия сърдечно-съдов риск..... | 22 |
| 2.1.1. Основания за оценка на общия сърдечно-съдов риск..... | 25 |
| 2.1.2. Как да използваме таблиците за количествена оценка на риска..... | 25 |
| 2.2. Рискови нива | |
| 2.2.1. Интервентни стратегии базиращи се на риска | |
| 3. Оценка на лабораторните липидни и аполипопротеинови параметри..... | 66 |
| 3.1. На гладно или не на гладно?..... | 22 |
| 3.2. Вътре-индивидуални вариации..... | 22 |
| 3.3. Липидни и липопротеинови анализи..... | 22 |
| 3.3.1. Общ холестерол..... | 25 |
| 3.3.2. Холестерол в липопротеините с ниска плътност..... | 25 |
| 3.3.3. Холестерол в в липопротеините с невисока плътност..... | 25 |
| 3.3.4. Холестерол в липидите с висока плътност..... | 25 |
| 3.3.5. Триглицериди..... | 25 |
| 3.3.6. Аполипопротеини..... | 25 |
| 3.3.7. Липопротеин(а)..... | 25 |
| 3.3.8. Размери на липопротеиновата частица | 25 |
| 3.3.9. Генотипизация..... | 25 |
| 4. Цели на лечението..... | 66 |
| 5. Промени в начина на живот целящи подобряване на плазмения липиден профил..... | 66 |
| 5.1. Влияние на начина на живот върху нивата на общия холестерол и на холестерола в липопротеините с ниска плътност..... | 22 |
| 5.2. Влияние на начина на живот върху нивата на триглицеридите | 22 |
| 5.3. Влияние на начина на живот върху нивата на холестерола в липидите с висока плътност | 22 |
| 5.4. Препоръки за начина на живот целящи подобряване на плазмения липиден профил | 22 |
| 5.4.1. Телесно тегло и физическа активност..... | 25 |
| 5.4.2. Мазнини в храната..... | 25 |
| 5.4.3. Въглехидрати и фибри в храната..... | 25 |
| 5.4.4. Алкохол..... | 25 |
| 5.4.5. Тютюнопушене..... | 25 |
| 5.5. Хранителни добавки и функционални храни за лечение на дислипидемиие | 22 |
| 5.5.1. Фитостероли | 25 |
| 5.5.2. Монаколин и червено-дрожден ориз | 25 |
| 5.5.3. Хранителни фибри | 25 |
| 5.5.4. Соев протеин..... | 25 |
| 5.5.5. Поликозанол и берберин | 25 |
| 5.5.6. n-3 ненаситени мастни киселини..... | 25 |
| 5.6. Други характеристики на здравословната диета допринасящи за превенция на сърдечно-съдовите заболявания..... | 22 |
| 6.. Лекарства за лечение на хиперхолестеролемиа..... | 66 |
| 6.1. Статини | 22 |
| 6.1.1. Механизъм на действие..... | 25 |
| 6.1.2. Ефикасност на превенцията на сърдечно-съдовото заболяване в клинични проучвания..... | 25 |
| 6.1.3. Нежелани ефекти на статините | 25 |
| 6.1.4. Взаимодействия..... | 25 |
| 6.2. Секвестранти на жлъчните киселини..... | 22 |
| 6.2.1. Механизъм на действие..... | 25 |
| 6.2.2. Ефикасност в клинични проучвания..... | 25 |
| 6.2.3. Неблагоприятни ефекти и взаимодействия..... | 25 |
| 6.3. Инхибитори на холестероловата абсорбция | 22 |
| 6.3.1. Механизъм на действие..... | 25 |
| 6.3.2. Ефикасност в клинични проучвания..... | 25 |
| 6.3.3. Неблагоприятни ефекти и взаимодействия..... | 25 |
| 6.4. PCSK9 инхибитори..... | 22 |
| 6.4.1. Механизъм на действие..... | 25 |
| 6.4.2. Ефикасност в клинични проучвания..... | 25 |
| 6.4.3. Неблагоприятни ефекти и взаимодействия..... | 25 |
| 6.5. Никотинова киселина..... | 22 |
| 6.6. Лекарствени комбинации | 22 |
| 6.6.1. Статини и инхибитори на холестероловата абсорбция..... | 25 |
| 6.6.2. Статини и секвестранти на жлъчните киселини | 25 |
| 6.6.3. Други комбинации..... | 25 |
| 7. Лекарства за лечение на хипертриглицеридемията | 66 |
| 7.1. Триглицериди и риск от сърдечно-съдово заболяване | 22 |
| 7.2. Дефиниция на хипертриглицеридемията | 22 |
| 7.3. Стратегии за контрол на плазмените триглицериди | 22 |
| 7.4. Статини | 22 |
| 7.5. Фибрати | 22 |
| 7.5.1. Механизъм на действие..... | 25 |
| 7.5.2. Ефикасност в клинични изпитвания | 25 |
| 7.5.3. Неблагоприятни ефекти и взаимодействия | 25 |

| | | | |
|---|----|---|----|
| 7.6. Никотинова киселина..... | 22 | 9.7.2. Хронична сърдечна недостатъчност..... | 25 |
| 7.6.1. Механизъм на действие..... | 25 | 9.7.3. Клапна болест..... | 25 |
| 7.6.2. Ефикасност в клинични изпитвания..... | 25 | 9.8. Аутоимунни болести..... | 22 |
| 7.7. n-3 мастни киселини..... | 22 | 9.9. Хронично бъбречно заболяване..... | 22 |
| 7.7.1. Механизъм на действие..... | 25 | 9.9.1. Липопротеинов профил при хронично | |
| 7.7.2. Ефикасност в клинични изпитвания..... | 25 | бъбречно заболяване..... | 25 |
| 7.7.3. Безопасност и взаимодействия..... | 25 | 9.9.2. Данни върху липидното лечение при пациен- | |
| 8. Лекарства повлияващи холестерола в липопротеините | | ти с хронично бъбречно заболяване..... | 25 |
| с висока плътност (Таблица 20)..... | 66 | 9.9.3. Безопасност на липидното лечение при | |
| 8.1. Статини..... | 22 | пациенти с хронично бъбречно заболяване..... | 25 |
| 8.2. Фибрати..... | 22 | 9.9.4. Препоръки за липидно лечение при | |
| 8.3. Никотинова киселина..... | 22 | пациенти с хронично бъбречно заболяване..... | 25 |
| 8.4. Инхибитори на холестерил естер трансферния | | 9.10. Трансплантация (Таблица 31)..... | 22 |
| протеин..... | 22 | 9.11. Периферна артериална болест..... | 22 |
| 8.5. Бъдещи перспективи..... | 22 | 9.11.1. Артериална болест на долните крайници..... | 25 |
| 9. Лечение на дислипидемията в различни клинични | | 9.11.2. Каротидна артериална болест..... | 25 |
| ситуации..... | 66 | 9.11.3. Съдова болест на ретината..... | 25 |
| 9.1. Фамилни дислипидемии..... | 22 | 9.11.4. Вторична превенция при пациенти | |
| 9.1.1. Фамилна комбинирана хиперлипидемия..... | 25 | с аортна абдоминална аневризма..... | 25 |
| 9.1.2. Фамилна хиперхолестеролемия..... | 25 | 9.11.5. Реноваскуларна атеросклероза..... | 25 |
| 9.1.2.1. Хетерозиготна фамилна | | 9.12. Инсулт..... | 22 |
| хиперхолестеролемия..... | 25 | 9.12.1. Първична превенция на инсулта..... | 25 |
| 9.1.2.2. Хомозиготна фамилна | | 9.12.2. Вторична превенция на инсулта..... | 25 |
| хиперхолестеролемия..... | 25 | 9.13. Пациенти с човешки имунодефицитен вирус..... | 22 |
| 9.1.2.3. Фамилна хиперхолестеролемия | | 9.14. Психически нарушения..... | 22 |
| при деца..... | 25 | 10. Мониторинг на липидите и ензимите при пациенти | |
| 9.1.3. Фамилна дисбеталипопротеинемия..... | 25 | на липидопонижаваща терапия (Таблица 36)..... | 66 |
| 9.1.4. Генетични причини за хипертриглицеридемия..... | 25 | 11. Стратегии за насърчаване на възприемането | |
| 9.1.4.1. Действия за предотвратяване | | на здравословни промени в начина на живот | |
| на острия панкреатит при тежка | | и придържането към липидомодифициращи терапии..... | 66 |
| хипертриглицеридемия..... | 25 | 11.1. Постигане и придържане към здравословни | |
| 9.1.5. Други генетични нарушения на липо- | | промени в начина на живот..... | 22 |
| протеиновия метаболизъм (Таблица 23)..... | 25 | 11.2. Придържане към назначенията..... | 22 |
| 9.2. Деца..... | 22 | 12. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ | |
| 9.3. Жени..... | 22 | от Препоръките..... | 66 |
| 9.3.1. Първична превенция..... | 25 | 13. Приложение..... | 66 |
| 9.3.2. Вторична превенция..... | 25 | 14. Източници..... | 66 |
| 9.3.3. Нестатинови липидопонижаващи лекарства..... | 25 | | |
| 9.3.4. Хормонална терапия..... | 25 | | |
| 9.4. По-възрастни лица..... | 22 | | |
| 9.4.1. Първична превенция..... | 25 | | |
| 9.4.2. Вторична превенция..... | 25 | | |
| 9.4.3. Неблагоприятни ефекти, взаимодействия | | | |
| и спазване..... | 25 | | |
| 9.5. Диабет и метаболитен синдром..... | 22 | | |
| 9.5.1. Специфични особености на дислипидемията | | | |
| при инсулинова резистентност и диабет тип 2 | | | |
| (Таблица 25)..... | 25 | | |
| 9.5.2. Данни за липидопонижаващата терапия..... | 25 | | |
| 9.5.2.1. Холестерол в липопротеините с ниска | | | |
| плътност..... | 25 | | |
| 9.5.2.2. Триглицериди и холестерол | | | |
| в липопротеините с висока плътност..... | 25 | | |
| 9.5.3. Лечебни стратегии при лица с диабет тип 2 | | | |
| и метаболитен синдром..... | 25 | | |
| 9.5.4. Диабет тип 1..... | 25 | | |
| 9.6. Пациенти с остър коронарен синдром и пациенти | | | |
| подложени на перкутанна коронарна интервенция..... | 22 | | |
| 9.6.1. Специфични моменти в подхода към | | | |
| липидите при остър коронарен синдром..... | 25 | | |
| 9.6.2. Специфични моменти в подхода към | | | |
| липидите при пациенти подложени | | | |
| на перкутанна коронарна интервенция..... | 25 | | |
| 9.7. Сърдечна недостатъчност и клапни болести..... | 22 | | |
| 9.7.1. Превенция на инцидентната сърдечна | | | |
| недостатъчност при пациенти с коронарна | | | |
| артериална болест..... | 25 | | |

Съкращения и акроними

| | |
|----------------|---|
| ABI | ankle-brachial index (индекс глезен–ръка) |
| ACC | American College of Cardiology |
| ACCELERATE | Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes |
| ACCORD | Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes |
| ACS | acute coronary syndrome (остър коронарен синдром) |
| AFCAPS/TEXCAPS | Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study |
| ANA | American Heart Association |
| AIM-HIGH | Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes |
| ALT | alanine aminotransferase (аланин аминотрансфераза) |
| Apo | apolipoprotein (аполипопротеин) |
| ART | antiretroviral treatment (антиретровирусно лечение) |
| ASSIGN CV | risk estimation model (модел за оценка на риска) from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network |

| | | | |
|------------|---|-------------|--|
| ASTRONOMER | Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin | GWAS | genome-wide association studies (проучвания в целия геном) |
| AURORA | A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events | HAART | highly active antiretroviral treatment (високо-активно антиретровирусно лечение) |
| BIP | Bezafibrate Infarction Prevention study | HATS | HDL-Atherosclerosis Treatment Study |
| BMI | body mass index (индекс на телесната маса) | HbA1C | glycated haemoglobin (гликиран хемоглобин) |
| CABG | coronary artery bypass graft surgery (коронарен артериален байпас хирургия) | HeFH | heterozygous familial hypercholesterolaemia (хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) |
| CAC | coronary artery calcium (коронарен артериален калций) | HDL-C | high-density lipoprotein cholesterol (холестерол в липопротеините с висока плътност) |
| CAD | coronary artery disease (коронарна артериална болест) | HF | heart failure (сърдечна недостатъчност) |
| CARE | Cholesterol and Recurrent Events | HHS | Helsinki Heart Study |
| CETP | cholesteryl ester transfer protein (холестерил естер транспортен протеин) | HIV | human immunodeficiency virus (човешки имунодефицитен вирус) |
| CHD | coronary heart disease (коронарна сърдечна болест) | HMG-CoA | hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (хидроксиметилглутарил-коензим А) |
| CIMT | carotid intima-media thickness (каротидна дебелина интима-медия) | HPS | Heart Protection Study |
| CK | creatin kinase (креатин киназа) | HPS2-THRIVE | Heart Protection Study 2–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events |
| CKD | chronic kidney disease (хронично бъбречно заболяване) | HoFH | homozygous familial hypercholesterolaemia (хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия) |
| CTT | Cholesterol Treatment Trialists | HTG | hypertriglyceridaemia (хипертриглицелидемия) |
| CV | cardiovascular (сърдечно-съдов/а/о/и) | HR | hazard ratio |
| CVD | cardiovascular disease (сърдечно-съдово заболяване) | hs-CRP | high-sensitivity C-reactive protein (високо-чувствителен C-реактивен протеин) |
| CYP | cytochrome P450 (цитохром P450) | ICD | International Classification of Diseases (Международна класификация на болестите) |
| 4D | Die Deutsche Diabetes Dialyse | IDEAL | Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial |
| DASH | Dietary Approaches to Stop Hypertension | IDL | intermediate-density lipoproteins (липопротеини с междинна плътност) |
| DGAT-2 | diacylglycerol acyltransferase-2 (диацилглицерол ацилтрансфераза-2) | ILLUMINATE | Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events |
| DHA | docosahexaenoic acid (докозахексаенова киселина) | IMPROVE-IT | Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial |
| DLCN | Dutch Lipid Clinic Network | JUPITER | Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin |
| EAS | European Atherosclerosis Society (Европейско дружество по атеросклероза) | KDIGO | Kidney Disease: Improving Global Outcomes |
| EMA | European Medicines Agency (Европейска агенция за лекарствата) | LAL | lysosomal acid lipase (лизозомна кисела липаза) |
| EPA | eicosapentaenoic acid (ейкозапентоева киселина) | LCAT | lecithin cholesterol acyltransferase (лецитин-холестерол ацилтрансфераза) |
| ER | extended release ([C] удължено действие) | LDL-C | low-density lipoprotein cholesterol (холестерол в липопротеините с ниска плътност) |
| ESC | European Society of Cardiology (Европейско кардиологично дружество) | LDLR | low-density lipoprotein receptor (рецептор за протеини с ниска плътност) |
| ESRD | end-stage renal disease (терминална бъбречна болест) | LEAD | lower extremities arterial disease (артериална болест на долните крайници) |
| EU | European Union (Европейски съвет) | LIPID | Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease |
| FACE-BD | Fondamental Academic Centers of Expertise in Bipolar Disorders | LPL | lipoprotein lipase (липопротеин-липаза) |
| FATS | Familial Atherosclerosis Treatment Study | Lp | lipoprotein (липопротеин) |
| FCH | familial combined hyperlipidaemia (фамилна комбинирана хиперлипидемия) | MetS | metabolic syndrome (метаболитен синдром) |
| FDA | US Food and Drug Administration | MI | myocardial infarction (миокарден инфаркт) |
| FDC | fixed-dose combination (фиксирана дозова комбинация) | MTP | microsomal triglyceride transfer protein (микрозомен триглицерид-трансферен протеин) |
| FH | familial hypercholesterolaemia (фамилна хиперхолестеролемия) | MUFA | monounsaturated fatty acid (мононенаситена мастна киселина) |
| FIELD | Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes | NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| FOCUS | Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention | NNRTI | non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (инхибитор на не-нуклеотидната обратна транскриптаза) |
| GFR | glomerular filtration rate ([скорост на] гломерулна филтрация) | NNT | number needed to treat (необходим брой лекувани пациенти) |
| GISSI | Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico | NPC1L1 | Niemann-Pick C1-like protein 1 (Niemann-Pick C1-подобен протеин 1) |
| GP | general practitioner (общопрактикуващ лекар) | | |

| | |
|-----------|--|
| NSTE-ACS | non-ST elevation acute coronary syndrome (остър коронарен синдром без ST-елевация) |
| NYHA | New York Heart Association |
| PAD | peripheral arterial disease (периферна артериална болест) |
| PCI | percutaneous coronary intervention (перкутанна коронарна интервенция) |
| PCSK9 | proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9) |
| PPAR-a | peroxisome proliferator-activated receptor-a (пероксисомен пролифератор-активиран рецептор-a) |
| PROCAM | Prospective Cardiovascular Munster Study |
| PROSPER | Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk |
| PUFA | polyunsaturated fatty acid (полиненаситена мастна киселина) |
| RAAS | renin-angiotensin-aldosterone system (ренин-ангиотензин-алдостеронова система) |
| RCT | randomized controlled trial (рандомизирано контролирано изпитване) |
| REACH | Reduction of Atherothrombosis for Continued Health |
| REDUCE-IT | Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial |
| REVEAL | Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification |
| RR | relative risk (релативен риск) |
| RYS | red yeast rice (червено-дрожден ориз) |
| 4S | Scandinavian Simvastatin Survival Study |
| SALTIRE | Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression |
| SAGE | Studies Assessing Goals in the Elderly |
| SCORE | Systemic Coronary Risk Estimation |
| SEAS | Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis |
| SFA | saturated fatty acid (наситена мастна киселина) |
| SHARP | Study of Heart and Renal Protection |
| SLE | systemic lupus erythematosus (системен лупус еритематозус) |
| SPARCL | Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels |
| STEMI | ST elevation myocardial infarction (миокарден инфаркт с ST-елевация) |
| STRENGTH | Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatientTs with Hypertriglyceridemia |
| TIA | transient ischaemic attack (транзиторна исхемична атака) |
| TC | total cholesterol (общ холестерол) |
| T2DM | type 2 diabetes mellitus (тип 2 захарен диабет) |
| TG | triglyceride (триглицерид) |
| TNT | Treatment to new targets |
| TRL | triglyceride-rich lipoprotein (богат на триглицериди липопротеин) |
| ULN | upper limit of normal (горна граница на нормата) |
| UMPIRE | Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events |
| VA-HIT | Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial |
| VLDL | very low-density lipoprotein (липопротеин с много ниска плътност) |
| WHO | World Health Organization (СЗО, Световна здравна организация) |

Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват всички съществуващи данни по дадена тема към момента на написването им с цел да подпомогнат здравните специалисти в избора на най-добрата стратегия на поведение при даден пациент с конкретно състояние, вземайки предвид влиянието върху клиничния изход, както и отношението риск–полза при специфични диагностични или терапевтични методи. Насоките и препоръките трябва да помагат на здравните професионалисти при вземането на решения в тяхната ежедневна практика. Въпреки това, окончателните решения при конкретния пациент трябва да се вземат от отговарящите за пациента здравни специалисти след обсъждане с него/нея и при нужда с лицата полагащи грижи за него/нея.

През последните години бяха публикувани голям брой препоръки на European Society of Cardiology (ESC) и на Европейското дружество по атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS), както и на други дружества и организации. Поради значението им за клиничната практика, бяха утвърдени качествени критерии за разработване на препоръки с цел улесняване на решенията вземани от потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на Препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC по дадена тема и редовно се актуализират.

Членовете на тази работна група, включително представителите на Европейската асоциация по сърдечно-съдова превенция и рехабилитация (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, EACPR) и на EAS, са така подбрани от ESC, че да представляват специалистите участващи в медицинските грижи за пациенти със съответната патология. Избраните експерти в областта предприеха, в съответствие с политиката на CPG (Committee for Practice Guidelines) на ESC и с одобрението на EAS, подробен преглед на публикуваните данни за мерките (включително диагностика, лечение, превенция и рехабилитация) при дадено състояние. Беше направена критична оценка на диагностичните и терапевтичните процедури, включително оценка на отношението риск–полза. Включени са и количествени данни за очаквания клиничен изход при по-големи популации, ако са налични. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за конкретните възможни мерки бяха преценени и степенувани в съответствие с предварително изготвените скали, които са дадени в Таблицы 1.1 и 1.2.

Експертите от работната и рецензиращата група са предоставили стандартни декларации за конфликт на интереси касаещи всички взаимоотношения, които могат да бъдат разглеждани като потенциални източници на конфликт на интереси. Тези формуляри са събрани в общ документ и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всяка промяна в интереса, която възниква по време на периода на написване на документа, трябва да бъде съобщена на ESC и EAS и актуализирана. Работната група е получила изцяло финансовата си подкрепа от ESC без никакво участие на медицинската индустрия.

CPG към ESC проследява и координира подготовката на нови препоръки и становища подготвяни от работни групи, експертни групи или консенсусни панели. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези документи. Документите на CPG бяха подложени на подробен преглед

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 |

от CPG и външни експерти, а в този случай и от посочени от EAS експерти. След съответна ревизия, тези документи бяха одобрени от всички експерти включени в работната група. Окончателният документ беше утвърден от CPG и EAS за публикуване в European Heart Journal. Документите на CPG бяха разработени след внимателно съобразяване с научните и медицинските познания и доказателствата съществуващи към момента на създаването им.

Задачата за разработване на Препоръките на ESC and EAS включват не само интеграция на най-новите изследвания, но също и създаване на образователни средства и програми за внедряване на препоръките. С цел прилагане на тези документи се създават сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове и електронна версия предназначена за дигитални приложения (смартфони и т.н.), както и други образователни средства в зависимост от темата. Тези версии са съкратени и поради това трябва винаги при нужда да се консултираме с пълната текстова версия, която е безплатно достъпна в уебсайта на ESC. Националните кардиологични дружества към ESC се поощряват да одобряват, превеждат и прилагат всички документи на CPG (препоръки и становища). Програмите за внедряване са необходими, защото е доказано, че изходът от дадено заболяване може да бъде по-

влиян благоприятно при цялостно приложение на клиничните препоръки.

Необходими са и обследвания и регистри за потвърждаване, че реалната ежедневна практика съответства на указанията в препоръките, което завършва цикъла между клинично изследване, написване на препоръки, разпространение на същите и прилагане в клиничната практика.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC и EAS при вземането на клинични решения, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC и EAS обаче в никакъв случай не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни решения върху конкретното състояние на всеки пациент и след обсъждане с него/нея, а при нужда и с лицата полагащи грижи за пациента. Задължение на медицинския специалист е и да се съобразява с правилата и разпореденията отнасящи се за лекарствата и изделията към момента на предписването им.

1. Какво значи превенция на сърдечно-съдово заболяване?

1.1. Дефиниция и основания

Сърдечно-съдовото заболяване (CVD) убива всяка година >4 милиона души в Европа. Тя убива повече жени [2.2 million (55%)] отколкото мъже [1.8 million (45%)], въпреки че сърдечно-съдовите (CV) смъртни случаи във възрастта под 65 години са по-чести при мъжете (490 000 vs. 193 000).¹ Превенцията се дефинира като координиран набор от дейности на популационно ниво или насочени към даден индивид, целящи изкореняване, елиминиране или минимизиране на влиянието на CV болести и свързаната с тях инвалидност. CVD остава водеща причина за заболяемост и смъртност, въпреки подобрението на клиничния изход при CVD. Повечето пациенти преживяват първия си епизод на CVD и носят висок риск от рецидиви. До-

Таблица 2: Нива на доказателственост

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

пълнително, честотата на някои рискови фактори, а именно диабет и затлъстяване, нараства. Значението на CV превенция остава безспорно и трябва да се осъществи на следните нива: (i) сред общото население чрез пропагандиране на здравословен начин на живот² и (ii) на индивидуално ниво, при лица с умерен до висок риск от CVD или при пациенти с установена CVD чрез противопоставяне на нездравословния начин на живот (напр. нискокачествена храна, обездвиженост, тютюнопушене) и чрез намаляване на високите нива на CV рискови фактори, като повишени стойности на липидите и кръвното налягане. Превенцията намалява ефективно влиянието на CVD; елиминирането на рискови за здравето навици може да направи възможно предотвратяването на най-малко 80% от CVD, а даже и 40% от злокачествените болести, като по този начин има допълнителна стойност по отношение други хронични болести.^{3,4}

1.2. Разработка на препоръките на обединената работна група

Настоящите препоръки представляват подкрепен от доказателства консенсус на европейска работна група включваща Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по атеросклероза (EAS).

Чрез оценяване на съвременните данни и идентификация на оставащите празноти в знанията целящи превенция на дислипидемията, Работната група формулира препоръки насочващи действията по превенция на CVD в клиничната практика чрез контролиране на повишените плазмени нива на липидите. Работната група спазваше качествените критерии за разработване на препоръки, които могат да бъдат намерени в <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelinesdevelopment/Writing-ESC-Guidelines>. Препоръките са степенувани в класове (Таблица 1) и разделени на нива на доказателственост (Таблица 2).

Този документ е разработен за специалистите по здравни грижи с цел улесняване на информираната комуникация с индивидите във връзка с техния CV риск и ползите от възприемане и поддържане на здравословен начин на живот и ранна модификация на техния CV риск. В допълнение, тези препоръки дават на здравните специалисти инструмент за осъществяване на съвременни интервентни стратегии и за интеграция на тези стратегии в национална или регионална профилактична мрежа и превръщането им в част от локалните здравни услуги, което съответства на указанията в Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010 (Глобален доклад за състоянието на незаразните болести 2010) на СЗО (WHO).⁵

Има се предвид всеобхватен подход към CV риск.⁶ Това означава, че освен подобряването на начина на живот и намаляването на нивата на рисковите фактори при пациенти с установена CVD и при лица с повишен риск от развитие на CVD, здравите хора от всички възрасти трябва да бъдат поощрявани да възприемат или продължат здравословен начин на живот. Здравните специалисти играят важна роля за постигане на тези цели в клиничната им практика.

1.3. Цена–ефективност на превенцията

През 2009 г разходите за здравеопазване свързани със CVD в Европа се изчисляват на 106 милиарда евро, което представлява ~9% от общите разходи за здравеопазване в Европейския съюз (EU).⁸ В САЩ се предвижда преките годишни

Каре 1: Ключови бележки

- Превенцията на CVD чрез промени в начина на живот или медикаменти е икономически ефективна в много ситуации, включително при базиращи се на населението подходи и при действия насочени пряко към високорисковите лица.
- Икономическата ефективност зависи от няколко фактора, включително базалния CV риск, цената на лекарствата или други намеси, реимбурсните процедури и усвояването на превантивни стратегии

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

разходи за CVD да нараснат трикратно между 2010 и 2030 г.⁹ Така, CVD представлява значителна икономическа тежест за обществото и това налага ефективен подход към превенцията на CVD. Съществува консенсус в полза на подхода комбиниращ стратегии за подобряване на CV здраве сред населението като цяло от детска възраст нататък с действия за подобряване на CV здраве при хората с повишен риск от CVD или с установена CVD.

Повечето проучвания правещи оценка на икономическата ефективност на превенцията на CVD комбинират данни от клинични изследвания със симулативни подходи, докато данните от рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs) са относително оскъдни.^{7,10,11} Резултатите цена–ефективност зависят в значителна степен от параметри, като възрастта на таргетната популация, общия риск от CVD в популацията и цената на различните интервенции. От тук, резултатите получени в една държава биха могли да не са валидни за друга. Нещо повече, промени като въвеждане на генерични лекарства могат значително да променят икономическата ефективност.¹² По принцип, промените в начина на живот могат да бъдат икономически по-ефективни на ниво население, отколкото лекарственото лечение (Таблица 3).

Повече от половината от намалението на CV смъртност през последните три десетилетия се отдава на промени в CV рискови фактори на популационно ниво, преди всичко намаляване на нивата на холестерола и кръвното налягане, както и на тютюнопушенето.^{13–16} Тази благоприятна тенденция отчасти се заличава от повишението на други рискови фактори, като затлъстяване и диабет тип 2.^{13–16} Застаряването на населението също допринася за повишаването на абсолютния брой събития свързани със CVD.¹⁷

За няколко интервенции на популационно ниво е доказано, че засягат ефективно начина на живот на хората водещи до следните успехи: осъзнаване и знание по какъв начин рисковите фактори на начина на живот са довели до нарастване на CVD през последните десетилетия и несъмнено

Таблица 3: Причини за възприемане на здравословен начин на живот

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| Мерките целящи водене на здравословен начин на живот са икономически по-ефективни на ниво население от лекарствените намеси. | IIa | B | 7 |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.



имат принос за намаляването на тютюнопушенето и холестероловите нива. Нещо повече, законодателството поощряващо здравословния начин на живот, като намален прием на сол и забрани за тютюнопушене, се оказва икономически ефективно средство за превенция на CVD.^{18–22}

Понижаването на нивата на холестерола в кръвта с помощта на статини^{10,11,23–25} и подобреният контрол на кръвното налягане също са икономически ефективни.^{26,27} От друга страна, значителен дял от пациентите на хиполипидемично лечение или на антихипертензивни лекарства не провеждат достатъчно оптимално лечение или не достигат терапевтичните си цели,^{28,29} което има клинични и икономически последици.³⁰ Засилването на мерките помагачи за спазване на лечението е икономически ефективно.^{31,32}

Има предположения, че ако на цялото население на възраст над 55 години се предпише едно единствено хапче (pill) съдържащо комбинация от CV лекарства (полипил [polypill]), това би могло да предотврати до 80% от събитията свързани със CVD³³ и да бъде икономически ефективно.³⁴ Част от икономическата ефективност на полипила се дължи на подобрението в придържането към лечението, но коя комбинация от лекарства е с най-добро отношение разходи–ефективност и при коя таргетна популация все още не е установено.³⁵

Значително количество данни правят количествена оценка на относителните усилия и разходи свързани със здравеопазването. Усилията могат да бъдат онагледени чрез пирамидата на здравните въздействия (Фигура 1), в която намесите с най-широко отражение върху населението представляват основата, а намесите с предимно индивидуална насоченост се намират на върха ѝ.³⁶

Карте 2: Празноти в доказателствата

- Повечето проучвания цена–ефективност разчитат на симулация. Нужни са повече данни, особено от рандомизирани контролирани проучвания.
- Ефективността на полипил за първична превенция се нуждае от допълнителни изследвания.

Отношението разходи–ефективност при CV превенция се пресмята в различни видове контекст. Според WHO, промени свързани с политиката и околната среда биха могли да доведат до намаление на CVD във всички страни дори при разход <1 US\$ на човек на година, докато интервенциите на индивидуално ниво са значително по-скъпи.³⁷ Доклад на National Institute for Health and Care Excellence (NICE) изчислява, че национална програма намаляваща с 1% CV риск в Обединеното кралство (UK) би предотвратила 25 000 случая на CVD и би довела до спестяване на 40 млн. евро годишно.³⁸ Смъртността от коронарна артериална болест (CAD) би могла да бъде намалена наполовина с доста скромна редуция на рисковите фактори,³⁹ а има предположения, че само осем хранителни приоритета биха намалили наполовина смъртността от CVD.⁴⁰

Съществува консенсус, че всички нива на пирамидата подлежат на повлияване, но акцентът трябва да бъде насочен към второто ниво. Прицелването на въздействията върху здравето към долните нива на пирамидата е насочено и към социално-икономическото разделение при CV здраве, което не е намаляло въпреки големия напредък в лечението на CVD през последните декади.^{9,10}

2. Общ сърдечно-съдов риск

2.1. Оценка на общия сърдечно-съдов риск

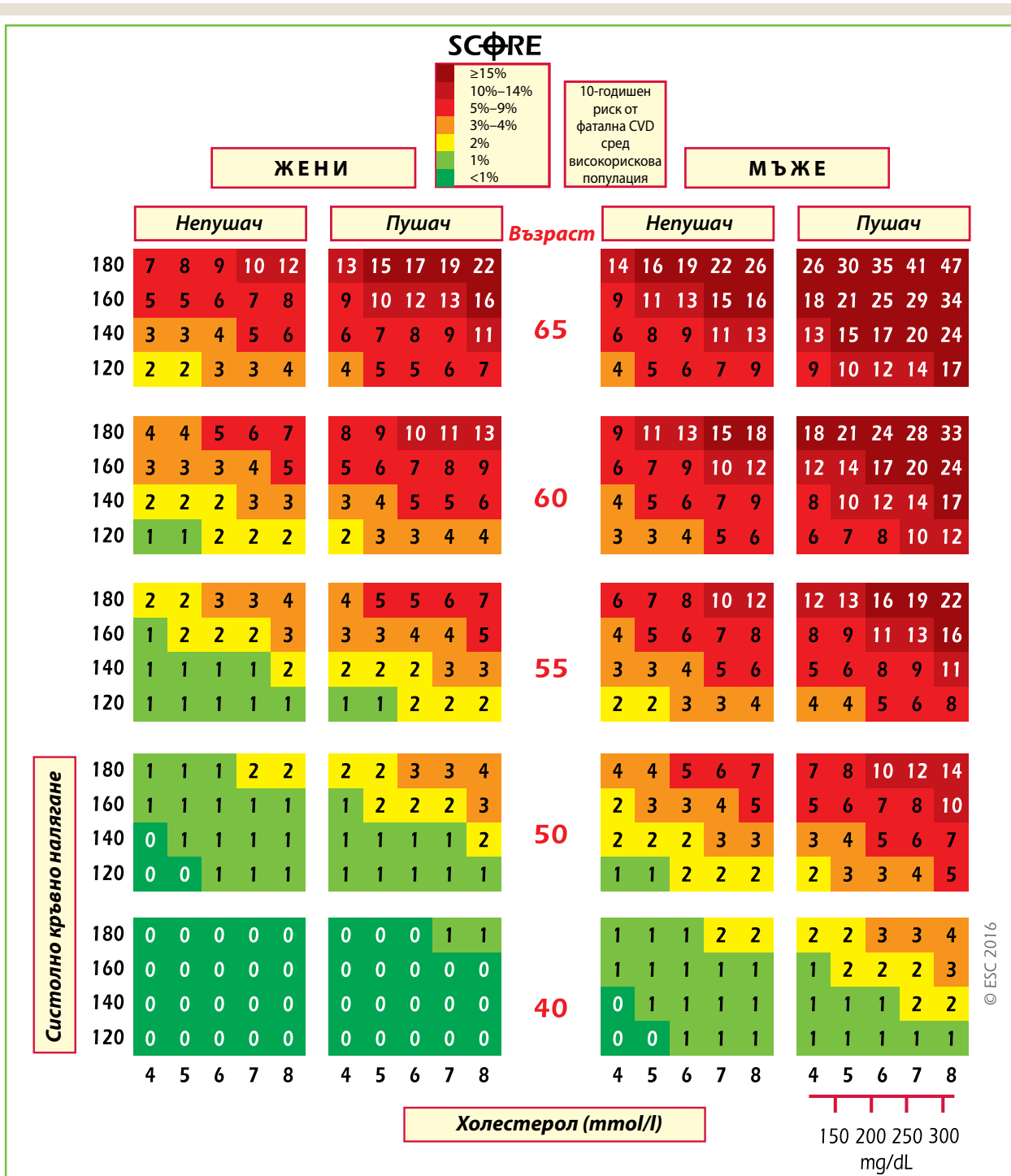
CV риск в контекста на тези препоръки означава вероятността дадено лице да развие фатално или нефатално атеросклеротично CV събитие през определен период от време.

2.1.1. Основания за оценка на общия сърдечно-съдов риск

Всички съвременни насоки за превенция на CVD в клиничната практика препоръчват оценка на общия риск от CAD или CV риск, тъй като атеросклеротичната CVD обикновено е резултат от въздействието на редица рискови фактори, а превенцията на CVD при дадено лице трябва да се съобрази с неговия/нейния общ CV риск: колкото по-висок е рискът, толкова мерките трябва да бъдат по-интензивни.

Съществуват много системи за оценка на риска, които са проучени изчерпателно, включително различни Фрамингамски модели,⁴¹ Система за количествена оценка на коронарния риск (Systemic Coronary Risk Estimation, SCORE),⁴² ASSIGN (модел за оценка на CV риск на Scottish Intercollegiate Guidelines Network),⁴³ Q-Risk,⁴⁴ Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM),⁴⁵ Reynolds,^{46,47} CUORE,⁴⁸ Pooled Cohort equations⁴⁹ и Globorisk.⁵⁰ Повечето препоръки използват една от тези системи за (количествена) оценка на риска.^{50–52}

Едно от предимствата на SCORE е че тя може да бъде рекалибрирана за употреба в различни популации чрез корекция за трайни промени в смъртността от CVD и честота на рисковите фактори. Калибрирани, специфични за дадената страна версии, има в Белгия, Кипър, Чешка република, Германия, Гърция, Полша, Словакия, Испания, Швейцария и Швеция, а специфичните за страната електронни версии на Босна и Херцеговина, Хърватия, Естония, Франция, Румъния, Руска федерация и Турция са достъпни в <http://www.heartscore.org>. Други системи за оценка на риска могат също да бъдат калибрирани, но процесът е по-лесен по отношение на смъртността, отколкото на общата честота на събитията. Европейските препоръки за превенция на CVD в клиничната практика (вер-

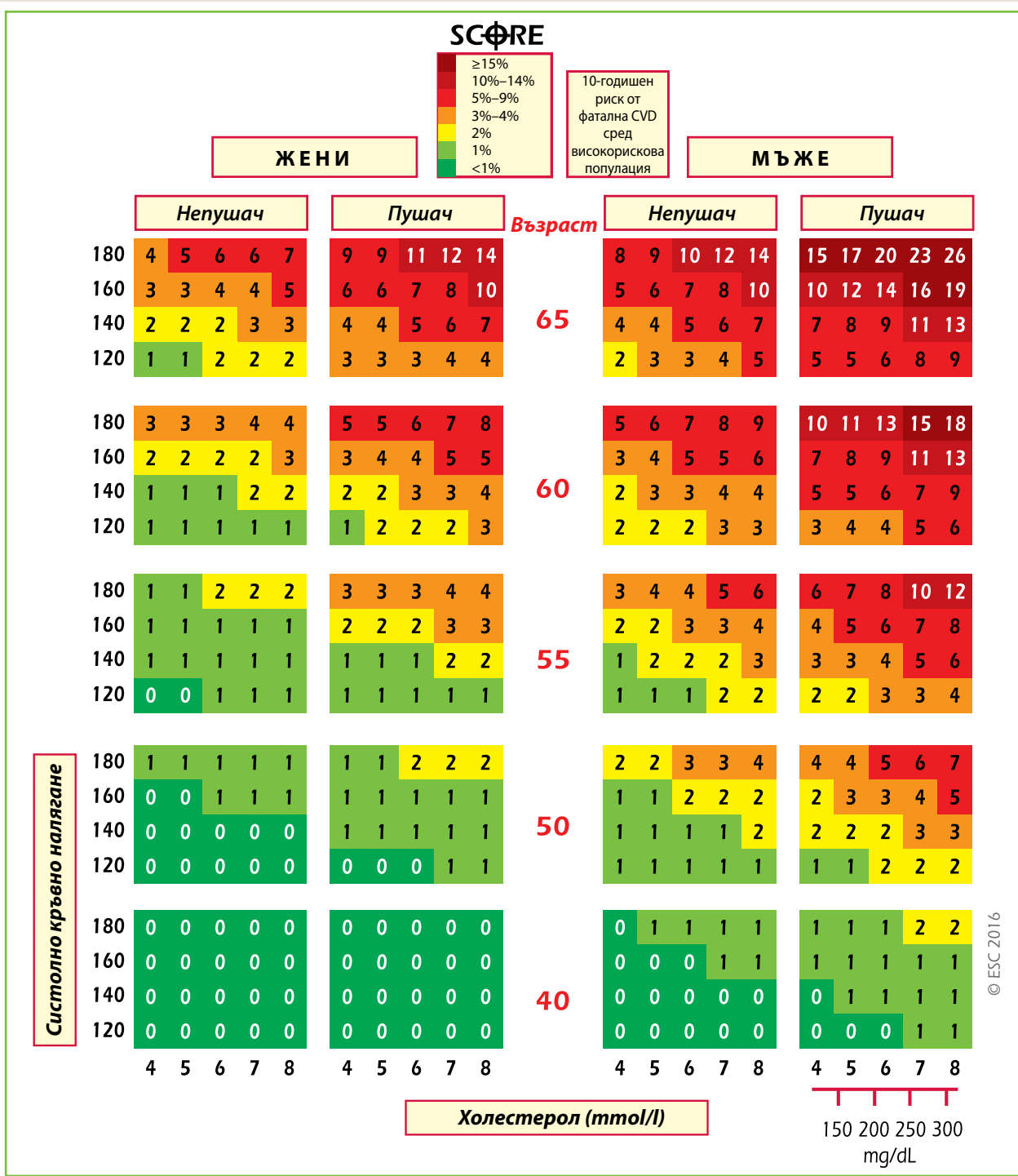


Фигура 2: Таблица SCORE: 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово заболяване (CVD) сред популация с висок риск от CVD на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолно кръвно налягане и общ холестерол. За превръщане на риска от фатална CVD в общ риск от твърди CVD събития (фатални + нефатални) числото трябва да се умножи по 3 при мъже и по 4 при жени и с малко по-малки числа при стари хора. Забележете: таблицата SCORE се използва само при лица без манифестна CVD, диабет, хронично бъбречно заболяване, фамилна хиперхолестеролемия или много високи нива на индивидуалните рискови фактори, тъй като тези хора имат вече висок риск и се нуждаят от интензивна намеса в рисковите им фактори.

сия 2012)⁶ препоръчват използване на SCORE, тъй като тя се базира на голяма база данни от европейски кохорти.

Рискови карти като SCORE имат за цел да улеснят оценката на риска при видимо здрави лица без документирана CVD.

Пациенти, които са имали клинично събитие, като остър коронарен синдром (ACS) или инсулт са с много висок риск от други усложнения и автоматично се класират за оценка на рисковите фактори и приложение на мерки (Таблица б).



Фигура 3: Таблица SCORE: 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово заболяване (CVD) сред популации с нисък CVD риск на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолно кръвно налягане и общ холестерол. За превръщане на риска от фатална CVD в общ риск от твърди CVD събития (фатални + нефатални) числото трябва да се умножи по 3 при мъже и по 4 при жени и с малко по-малки числа при стари хора. Забележете: таблицата SCORE се използва само при лица без манифестна CVD, диабет, хронично бъбречно заболяване, фамилна хиперхолестеролемия или много високи нива на индивидуалните рискови фактори, тъй като тези хора имат вече висок риск и се нуждаят от интензивна намеса в рисковите им фактори.

Простите принципи за рискова оценка, разработени в тези препоръки, могат да бъдат дефинирани по следния начин:

(1) Лица с

- документирана CVD,

- диабет тип 1 или тип 2,
- много високи нива на отделни рискови фактори,
- хронично бъбречно заболяване (CKD) (вижте точка 9.9)



Фигура 4: Таблица на релативния 10-годишен риск от сърдечно-съдова смърт. Моля, забележете, че тази таблица показва РЕЛАТИВЕН, а не абсолютен риск. Риските са РЕЛАТИВНИ спрямо 1 в ляво долу. По този начин, лице попадащо в дясното горно квадратче е с релативен риск, който е 12 пъти по-висок от този на лицето, което попада долу вляво..

са автоматично с много висок или висок общ CV риск. При тях не са необходими модели за изчисляване на риска; всички те имат нужда от активни мерки по отношение на всички рискови фактори.

(2) При всички останали лица се препоръчва приложение на система за рискова оценка, като SCORE, с цел изчисляване на тоталния CV риск, тъй като много хора имат няколко рискови фактора, които в комбинация могат да дадат неочаквано високи нива на CV риск.

SCORE изчислява 10-годишния кумулативен риск от първи фатален атеросклеротичен инцидент, като миокарден инфаркт, инсулт или друга оклузивна артериална болест, включително внезапна сърдечна смърт. Стойностите на риска са дадени под формата на разделни таблици за високо- и нискорисковите региони в Европа (Фигури 2 и 3). Включени са кодове на МКБ (International Classification of Diseases, ICD), които са свързани със смърт със съдов атеросклеротичен произход. Други системи оценяват само риска от CAD.

Причините за въздържане от система, която оценява фаталните вместо общите фатални + нефатални събития, са, че нефаталните инциденти са зависими от дефиницията, динамиката в диагностичните резултати и методите за потвърждаване, които са податливи на вариации, което води до използване на силно вариабилни множители за превръщане на фаталните в общи събития. Допълнително, таблиците за общи събития, за разлика от базиращите се на смъртността таблици, не могат да бъдат калибрирани по начин, който да ги направи подходящи в различни популации.

Естествено, рискът от комбинацията включваща фатални и нефатални събития е по-висок, а клиницистите често искат точно той да бъде изчислен. Данните от SCORE показват, че тоталният риск от CV събития е почти три пъти по-висок от риска за фатална CVD при мъже, така че SCORE риск 5% съответства на ~15% общ риск от твърди показатели за (фатална + нефатална) CVD; множителят е ~4 при жени и по-нисък при по-възрастни лица.

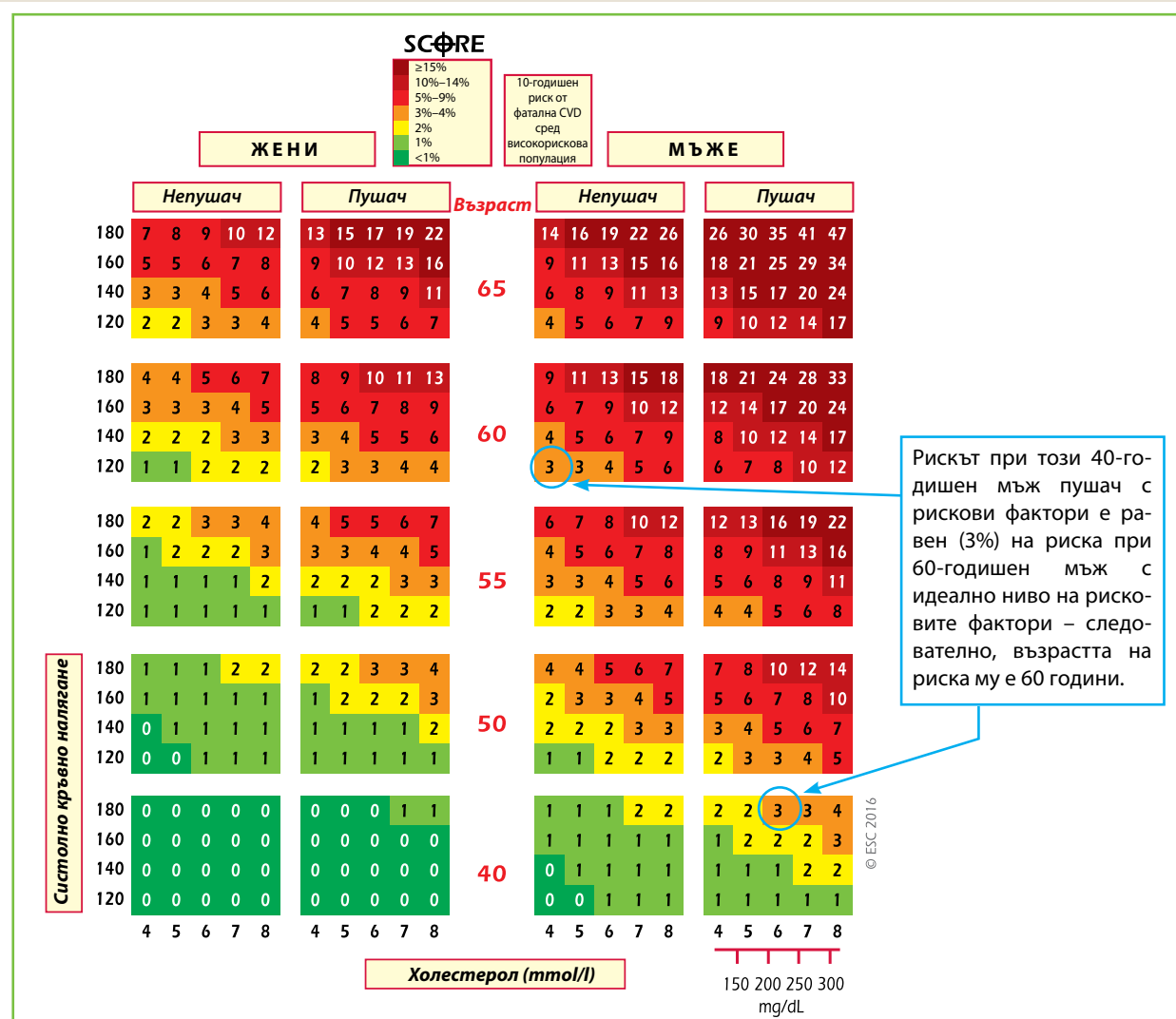
Клиницистите често питат за прагове, след надвърляне на които започва прилагане на определени интервенции. Това е проблематично, тъй като рискът е континуум и няма граница, над която има автоматично показания за лекарства.

Същото се отнася за всички континуитетни рискови фактори, като плазмен холестерол или систолно кръвно налягане. По тази причина, предлаганите в този документ цели са израз на това схващане.

Особен проблем представляват млади хора с високо ниво на рисковите фактори; ниският абсолютен риск може да скрие много високите нива на риск, които налагат предписване на интензивни промени в начина на живот. С цел мотивиране на младите хора да не отлагат промените в нездравословния си начин на живот, може да се окаже полезно изчисляването на релативния им риск, което илюстрира как промените в начина на живот могат да намалят значително релативния риск (Фигура 4).

Друг подход към този проблем при млади хора е да се използва понятието „възраст на CV риск“. Възрастта на риска при дадено лице с няколко CV рискови фактора е равна на възрастта на лице, която има същата степен на риск при идеални нива на рисковите фактори. Така например, 40-годишно лице с високи нива на рисковете може да има рискова възраст ≥ 60 години. Рисковата възраст е интуитивен и лесно разбираем начин за илюстриране на възможното съксяване на очакваната продължителност на живота, на което ще бъде изложен млад човек с нисък абсолютен, но висок релативен риск от CVD, ако не се вземат превантивни мерки. Рисковата възраст може да бъде оценена визуално чрез разглеждане на таблицата SCORE (както е показано във Фигура 5). В тази таблица възрастта на риска е изчислена чрез сравняване с лица с идеални нива на рисковите фактори, които са: непушач, общ холестерол 4 mmol/L (155 mg/dL) и систолно артериално налягане 120 mmHg. Рисковата възраст се изчислява автоматично и като част от последната версия на HeartScore (<http://www.HeartScore.org>).

Доказано е, че рисковата възраст е независима от използвания краен CV критерий,^{51,52} което избягва дилемата дали да се използва система за рискова оценка на базата на смъртността от CVD или на базата на по-атрактивния, но по-малко надежден краен критерий обща честота на CV събития. Рисковата възраст може да се използва във всяка популация, независимо от базалния риск или дългосрочните промени в смъртността и следователно избягва нуждата от



Фигура 5: Илюстрация на концепцията за възраст на риска.

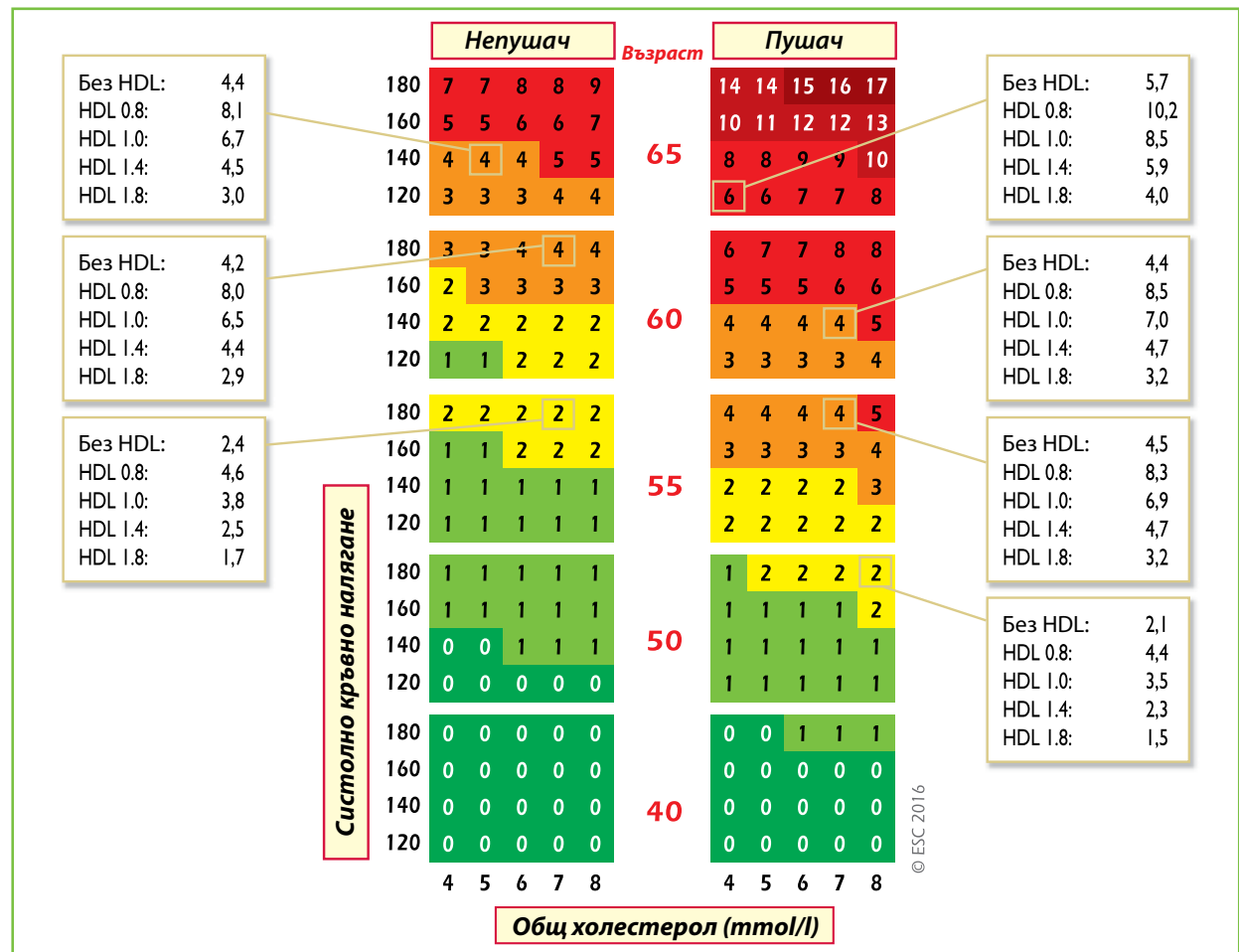
рекалибриране. Понастоящем, рисковата възраст се препоръчва като инструмент за подпомагане на комуникацията, особено с по-млади хора с нисък абсолютен риск, но с висок относителен риск. В днешно време не се препоръчва лечението да се основава на рисковата възраст.

Доживотният риск е друг метод за илюстриране на влиянието на рисковите фактори, който може да бъде полезен при по-млади лица.⁵³ Колкото по-голямо е обременяването с рискови фактори, толкова по-висок е доживотният риск. Този подход създава представи за голям риск при по-млади хора, поради по-продължителния им период на излагане на рисковете. Следователно, той е по-полезен като метод за илюстриране на риска, отколкото за насочване на лечението, тъй като терапевтичните изпитвания са се базирали на фиксиран период на проследяване, а не на доживотния риск и подобен подход би довел най-вероятно до прекомерна употреба на лекарства при млади хора.

Друг проблем е свързан със старите хора. В някои възрастови категории мнозинството, особено от мъжете, имат изчислен риск от CV смърт надхвърлящ нивата от 5–10% само въз основа на възрастта (и пола), дори когато нивата на другите CV рискови фактори са относително ниски. Това

може да доведе до прекомерна употреба на лекарства при лица в напреднала възраст и трябва да бъде преценено внимателно от клинициста. Скорошна работа показва, че β -коефициентите се променят със стареенето и че SCORE надценява риска при по-стари хора.⁵⁴ Статията включва таблици при лица на възраст над 65 години. Въпреки че те имат полза от спиране на тютюнопушенето и контрол на хипертонията и хиперлипидемията, ситуацията се нуждае от клинична преценка с цел избягване на нежеланите ефекти на свръхмедикацията.

SCORE включва таблици с общ холестерол (TC) и таблици с отношението TC : холестерол в липопротеините с висока плътност (HDL-C). Последваща работа върху базата данни на SCORE показва, че HDL-C може да има по-голям принос към оценката на риска, ако се въведе като самостоятелен параметър, а не като съотношение. Например, HDL-C модифицира риска на всяко негово ниво в холестероловите таблици на SCORE.⁵⁵ Нещо повече, този ефект се наблюдава при двата пола и във всички възрастови групи, включително при по-стари жени. Това е особено важно при нива на риска непосредствено под 5-процентовия праг за интензивна модификация на риска; много от лицата с такъв риск са показани за



Фигура 6: Функция на риска без холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) при жени сред популации с висок сърдечно-съдов риск, с дадени примери за изчисления съответен риск при различни стойности на HDL-C.

Каре 3: Как се използват таблиците за количествена оценка на риска

За да направите оценка на 10-годишния риск от CV смърт, трябва да намерите таблицата отнасяща се за неговия/нейния пол, статус на тютюнопушене и възраст. В таблицата намерете квадратчето, което е най-близо до кръвното налягане и ТС на лицето. Рисковата оценка трябва да се измести нагоре, когато възрастта на пациента е близо до следващата възрастова категория.

Първоначално рискът се оценява въз основа на ТС и систолно-то кръвно налягане преди лечението, ако са известни. Колкото по-дълго продължава лечението и колкото е по-ефективно, толкова по-голямо е намалението на риска, но по принцип той не може да бъде намален с повече от около една трета от базалния риск. Например, при лице провеждащо антихипертензивно лекарствено лечение с неизвестни стойностите на кръвното налягане преди лечението, ако общият CV SCORE риск сега е 6%, общият CV риск преди лечението може да е бил 9%.

На нискорисковите пациенти трябва да се дадат указания как да запазят нискорисковия си статус. Тъй като няма общовъзприета долна граница, интензивността на препоръчаните мерки трябва да нараства с нарастването на риска.

Таблиците могат да бъдат използвани за даване на известни насоки относно очаквания ефект от понижаване на рисковите фактори, като се има предвид, че понижаването на риска изисква време преди да настъпи и че резултатите от рандомизираните контролирани изпитвания по принцип дават по-висока стойност на ползата. По принцип, при тези които спират тютюнопушенето, кумулативният риск намалява бързо наполовина.

по-интензивни мерки, ако техният HDL-C е нисък. Таблиците включващи HDL-C могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Допълнителното отражение на HDL-C върху оценката на риска е илюстрирано във *Фигури 6* и *7*. В тези таблици HDL-C се използва по категоричен начин. Електронната версия на SCORE, HeartScore (<http://www.heartscore.org>), беше модифицирана, така че да използва HDL-C на континуитетна основа, което е още по-добър вариант; ние препоръчваме употребата на тази версия с цел повишаване на точността на рисковата оценка. HDL-C

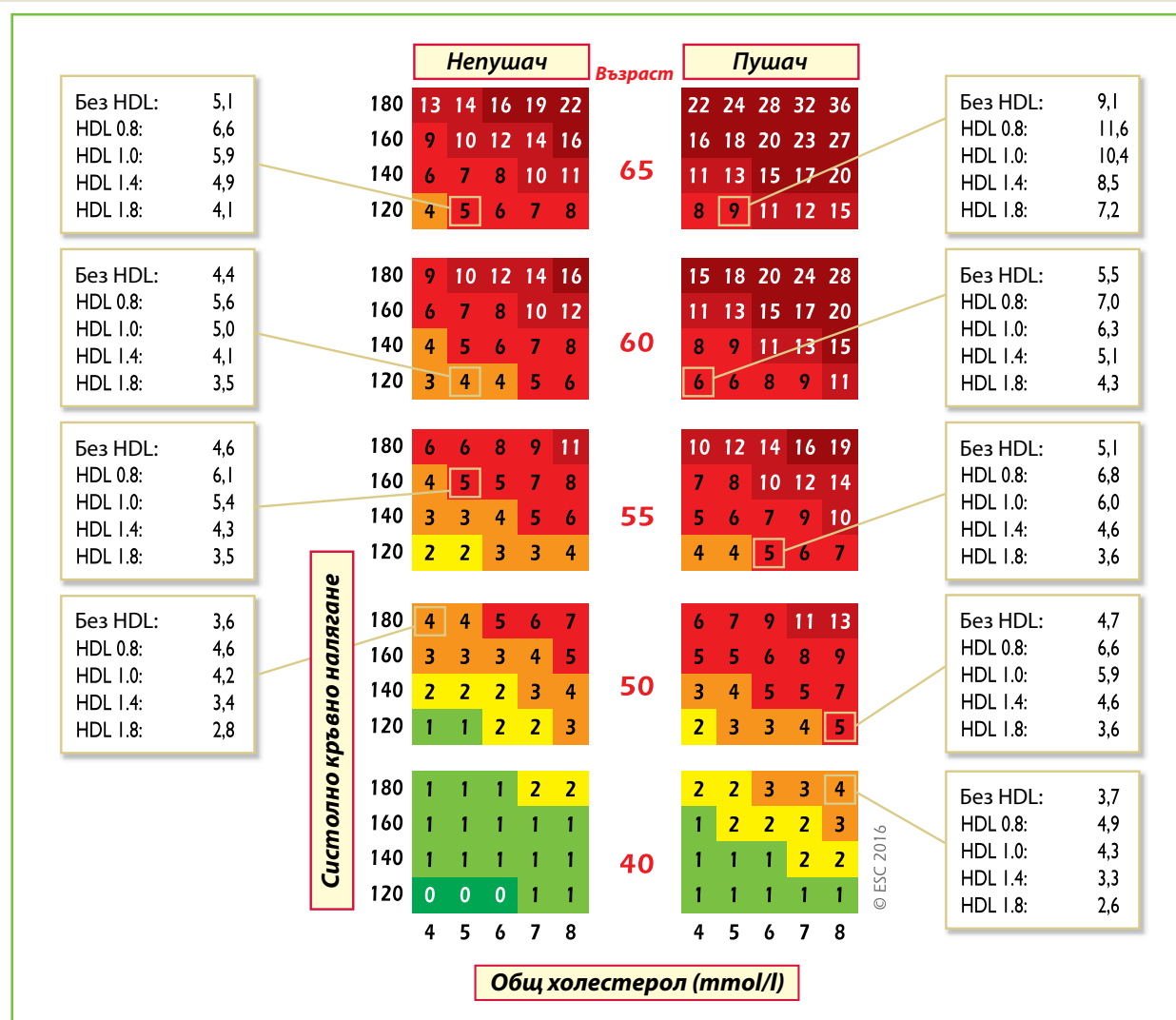
Каре 4: Уточнения

Таблиците способстват за оценка на риска и мерките, но трябва да се интерпретират в светлината на знанията и опита на клинициста, както и на предтестовата вероятност пациентът да има CVD.

Рискът ще бъде надценен в страни с понижаваща се смъртност от CVD, а подценен в страни с нарастваща смъртност. Този проблем се решава чрез рекалибриране (www.heartscore.org).

Рисковите оценки излизат по-ниски при жени, отколкото при мъже. Рискът обаче само се отлага при жените; рискът при 60-годишна жена е подобен на този при 50-годишен мъж. В крайна сметка, от CVD умират повече жени, отколкото мъже.

Релативният риск може да бъде неочаквано висок при млади хора, дори когато нивата на абсолютен риск са ниски. Таблицата на релативния риск (*Фигура 4*) и изчислената възраст на риска (*Фигура 5*) могат да помогнат за идентификация и даване на съвети на такива лица.



Фигура 7: Функция на риска без холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) при мъже сред популации с висок сърдечно-съдов риск, с дадени примери за изчисления съответен риск при различни стойности на HDL-C.

Каре 5: Фактори модифициращи величината на риска в SCORE

| |
|--|
| Социална депривация: стои в основата на много от причините за CVD. |
| Затлъстяване и централен тип затлъстяване измерени съответно по индекса на телесната маса и обиколката на талията. |
| Липса на физическа активност. |
| Психо-социален стрес, включително изчерпана жизненост. |
| Фамилна анамнеза за преждевременна CVD (мъже: <55 години; жени: <60 години). |
| Автоимунни и други възпалителни състояния. |
| Големи психиатрични нарушения. |
| Лечение за инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV). |
| Предсърдно мъждене. |
| Левокамерна хипертрофия. |
| Хронично бъбречно заболяване. |
| Синдром на обструктивна сънна апнея. |

има като цяло скромнен, но полезен ефект за прецизиране на рисковата оценка,⁵⁶ но този ефект не е универсален, тъй като може и да липсва в някои нискорискови популации, особено тези с относително високи средни нива на HDL-C.⁵⁷

2.1.2. Как да използваме таблиците за количествена оценка на риска

Що се отнася до европейските страни и страните с кардиологични дружества, които членуват в ESC, нискорисковите таблици трябва да се имат предвид за използване в Австрия, Белгия, Кипър, Чешка република, Дания, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Исландия, Ирландия, Израел, Италия, Люксембург, Малта, Холандия, Норвегия, Португалия, Сан Марино, Словения, Испания, Швеция, Швейцария и Обединеното кралство. Макар че всяка точна граница е обект на спорове, в тези препоръки границата за определяне на дадена страна като „нискорискова“ се основава на коригираната за възраст смъртност от CVD през 2012 година (<225/100 000 при мъжете и <175/100 000 при жените) (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>).

Каре 6: Ключови бележки

При видимо здрави лица CVD риск е най-често резултат от няколко взаимодействащи си рискови фактори. Те са база за оценка на общия CV риск и мерките срещу него.

Скрининг за рискови фактори, включително липиден профил, трябва да се има предвид при мъже на възраст >40 години и при жени >50-годишна възраст или след менопауза.

Системите за количествена оценка на риска, като SCORE, могат да помогнат за вземане на последователни решения относно необходимите мерки и за избягване на недостатъчно или свърх-лечение.

Някои лица декларират за себе, че имат висок или много висок риск от CVD, без нужда от оценка на риска и настояват за незабавно обръщане на внимание на всички рискови фактори.

Това се отнася за пациенти с документирана CVD, диабет или СКД.

Всички системи за оценка на риска са относително груби и налагат да се обърне внимание на уточняващите бележки.

В електронните системи за оценка на риска, като HeartScore (www.heartscore.org) могат да се въведат допълнителни фактори повлияващи риска.

Използването на система за оценка на тоталния риск дава възможност за гъвкав подход – ако отделният рисков фактор не може да се коригира в достатъчна степен – общият риск все пак може да бъде намален чрез опити за по-строг контрол на други рискови фактори.

Високорисковите таблици трябва да се имат предвид във всички останали страни. В някои от тези страни рискът е толкова висок, че високорисковата таблица може да подценява риска в тях. Това са страни с риск от CVD смъртност повече от два пъти по-голям от граничната стойност за нискорисковите страни съгласно статистиката на WHO за 2012 година (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>): $\geq 450/100\ 000$ при мъжете или $\geq 350/100\ 000$ при жените (Албания, Алжир, Армения, Азербайджан, Беларус, България, Египет, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Латвия, БЮР Македония, Република Молдова, Руска федерация, Сирийска арабска република, Таджикистан, Тюркменистан, Украйна и Узбекистан). Останалите високорискови страни са Босна и Херцеговина, Хърватия, Естония, Угария, Литва, Черна гора, Мароко, Полша, Румъния, Сърбия, Словакия, Тунис и Турция. Забележете, че няколко страни са предприели национална калибрация с цел включване на тенденци във времето по отношение на смъртността и разпространението на рисковите фактори. Такива таблици вероятно отразяват по-точно актуалните нива на риска. Социалната депривация и психо-социалният стрес създават условия за повишен риск.⁵⁷ При хора с междинен риск включването на други, включително метаболитни фактори, като повишен апо-липпротеин В (apoB), липопротеин(a) [Lp(a)], триглицериди (TGs), високочувствителен С-реактивен протеин (hs-CRP) или наличие на албуминурия, може да подобри рисковата класификация. Много други маркери също са свързани с повишен риск от CVD, макар че за малко от тях е доказано, че са свързани с яса нужда от прекатегоризация. Общият CV риск е по-висок от получения в таблиците на SCORE при безсимптомни лица с патологични маркери за субклинично съдово увреждане, което се долавят чрез изследване на коронарния артериален калций (CAC), индекса глезен-ръка (ankle-brachial index, ABI), скоростта на пулсовата вълна или с каротидна ул-

трасонография. В сравнителни проучвания с тези маркери, CAC е показал най-големи основания за рекатегоризация.⁵⁸⁻⁶⁰

Лицата нуждаещи се от рекласификация принадлежат към групата с междинен CV риск. Следователно, употребата на методи за изследване на горните маркери представлява интерес по отношение на тази група (клас IIa, ниво на доказателственост B). Граничните стойности, които трябва да се използват, когато тези маркери се вземат предвид като модификатори на общия CV риск, са CAC скор >400 Agatston-ови единици, ABI <0.9 или >1.40, скорост на аортната пулсова вълна 10 m/s и наличие на плаки при каротидна ултрасонография. Някои фактори, като висок HDL-C или apoA1 и фамилна анамнеза за дълголетие, могат и да намалят риска.

2.2. Рискови нива

Оценката на общия CV е част от континуум. Граничните стойности, които се използват за дефиниране на висок риск са отчасти произволни и се базират на рискови нива, при които в проведените клинични изпитвания ползата е била очевидна. В клиничната практика трябва да се обърне внимание на практически въпроси свързани с локалните системи на здравеопазва-

Таблица 4: Рискови категории

| | |
|-------------------------|--|
| Много висок риск | Лица с един от следните рискове: <ul style="list-style-type: none"> Документирана сърдечно-съдово заболяване (CVD), клинично проявена или сигурна при образната диагностика. Документираната CVD включва преживян миокарден инфаркт (MI), остър коронарен синдром (ACS), коронарна ревазуларизация (перкутанна коронарна интервенция [PCI]), коронарна артериална байпас-хирургия (CABG) и други артериални ревазуларизационни процедури, инсулт и транзиторна исхемична атака (TIA) и периферна артериална болест (PAD). Сигурна документирана CVD при образната диагностика означава находка, която показва силно предразположение към клинични събития, като сигнификантна плака при коронарна ангиография или каротиден ултразвук. DM с увреждане на таргетен орган, като протеинурия или с голям рисков фактор, като тютюнопушене, хипертония или дислипидемия. Тежка СКД (GFR <30 mL/min/1.73 m²). Калкулирана SCORE $\geq 10\%$ за 10-годишен риск от фатална CVD. |
| Висок риск | Лица със: <ul style="list-style-type: none"> Силно повишени отделни рискови фактори, поспециално холестерол >8 mmol/L (>310 mg/dL) (напр. при фамилна хиперхолестеролемия) или BP $\geq 180/110$ mmHg. Повечето други лица с DM (някои млади хора с диабет тип 1 могат да имат нисък или умерен риск). Умерена СКД (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). Калкулирана SCORE $\geq 5\%$, но <10% за 10-годишен риск от фатална CVD. |
| Умерен риск | SCORE е $\geq 1\%$, но <5% за 10-годишен риск от фатална CVD. |
| Нисък риск | SCORE <1% за 10-годишен риск от фатална CVD. |

ACS = остър коронарен синдром; AMI = остър миокарден инфаркт; BP = кръвно налягане; CKD = хронично бъбречно заболяване; DM = захарен диабет; GFR = (скорост на) гломерулна филтрация; PAD = периферна артериална болест; SCORE = системна количествена оценка на коронарния риск (Systematic COronary Risk Estimation); TIA = транзиторна исхемична атака.

Таблица 5: Стратегиите за интервенция като функция от общия сърдечно-съдов риск и нивото на холестерола в липопротеините с ниска плътност

| Общ CV риск (SCORE) % | Нива на LDL-C | | | | |
|--------------------------------------|---|---|---|---|---|
| | <70 mg/dL <1.8 mmol/L | 70 до <100 mg/dL 1.8 до <2.6 mmol/L | 100 до <155 mg/dL 2.6 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 | Безлипидна интервенция | Безлипидна интервенция | Безлипидна интервенция | Безлипидна интервенция | Промени в начина на живот, при недостатъчен контрол да се има предвид лекарство |
| Клас ^a /Ниво ^b | I/C | I/C | I/C | I/C | IIa/A |
| ≥1 до <5 | Безлипидна интервенция | Безлипидна интервенция | Промени в начина на живот, при недостатъчен контрол да се има предвид лекарство | Промени в начина на живот, при недостатъчен контрол да се има предвид лекарство | Промени в начина на живот, при недостатъчен контрол да се има предвид лекарство |
| Клас ^a /Ниво ^b | I/C | I/C | IIa/A | IIa/A | I/A |
| ≥5 до <10 или висок риск | Безлипидна интервенция | Промени в начина на живот, при недостатъчен контрол да се има предвид лекарство | Промени в начина на живот с едновременен прием на лекарства | Промени в начина на живот с едновременен прием на лекарства | Промени в начина на живот с едновременен прием на лекарства |
| Клас ^a /Ниво ^b | IIa/A | IIa/A | IIa/A | I/A | I/A |
| ≥10 или много висок риск | Промени в начина на живот, да се има предвид лекарство ^c | Промени в начина на живот с едновременен прием на лекарства | Промени в начина на живот с едновременен прием на лекарства | Промени в начина на живот с едновременен прием на лекарства | Промени в начина на живот с едновременен прием на лекарства |
| Клас ^a /Ниво ^b | IIa/A | IIa/A | I/A | I/A | I/A |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cПри пациенти с миокарден инфаркт трябва да се вземе предвид статинова терапия независимо от нивата на общия холестерол.

CV = сърдечно-съдов; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (системна оценка на коронарния риск).

не и здравно осигуряване. Лицата с висок риск трябва да бъдат идентифицирани и лекувани, но и тези с умерен риск трябва също да получат професионални инструкции свързани с начина на живот; в някои случаи при тях е необходима лекарствена терапия целяща контрол на плазмените им липиди.

При тези лица може реално да се осъществи:

- предотвратяване на допълнителното покачване на общия им CV риск,
- повишаване на съзнанието за опасностите дължащи се на CV риск,
- подобрене на информираността за риска и
- поощряване на усилията за първична превенция.

Нискорисковите лица трябва да получат съвети, които да им помогнат да запазят това състояние. И така, интензитетът на превантивните действия трябва да бъде съобразен с индивидуалния общ CV риск на пациента. Най-силната движеща сила на общия CV риск е възрастта, която може да се разглежда като „време на експонация“ към рискови фактори. Това поставя на дневен ред въпроса, че във високорискови страни повечето по-стари хора, които пушат, са кандидати за липидопонижаващо лекарствено лечение, дори и ако имат задоволитени нива на кръвно налягане. На клиницистите се препоръчва категорично да използват клиничния си опит при вземане на терапевтични решения при по-възрастни хора, с твърдо намерение за прила-

гане на мерки по отношение на начина на живот, включително на първо място спиране на тютюнопушенето.

Имайки предвид горните съображения, ние предлагаме посочените в Таблица 4 нива на общ CV риск.

Таблица 6: Препоръки за оценка на риска

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| Оценка на общия риск с помощта на системи за оценка на риска, като SCORE, се препоръчва при безсимптомни лица на възраст >40 без данни за CVD, диабет, CKD или фамилна хиперхолестеролемия. | I | C |
| Високо- и много високорискови лица могат да бъдат открити на базата на документирана CVD, захарен диабет, умерена до тежка бъбречна болест, много високи нива на индивидуалните рискови фактори, фамилна хиперхолестеролемия или висок SCORE-риск и са с висок приоритет за интензивно консултиране върху всички рискови фактори. | I | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CVD = сърдечно-съдово заболяване; SCORE = Systemic Coronary Risk Estimation (системна оценка на коронарния риск).

2.2.1. Интервентни стратегии базиращи се на риска

Таблица 5 представя предлаганите интервентни стратегии като функция от общия CV риск и нивото на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C). Този стъпаловиден подход се базира на данни от много мета-анализи и единични RCTs, които показват значително степенувано намаление на CVD в отговор на намалението на нивата на TC и LDL-C.⁶¹⁻⁷¹ Тези изпитвания показват постоянно, че колкото по-високо е началното ниво на LDL-C, толкова по-голяма е абсолютната редукция на риска, докато релативната рискосва редукция остава на постоянно ниво при всяко конкретно базално ниво на LDL-C. Съвети относно отделните видове лекарствено лечение са дадени в раздел 6.

3. Оценка на лабораторните липидни и аполипопротеинови параметри

Скрининг за дислипидемия е винаги показан при лица с клинични прояви на CVD, в клинични условия свързани с повишен риск CVD и изобщо винаги, когато има нужда от рисков

Таблица 7: Препоръки за липидни анализи с цел оценка на сърдечно-съдовия риск

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| TC се използва за оценка на общия CV риск с помощта на SCORE. | I | C |
| Препоръчва се LDL-C да се използва като основен липиден анализ за скрининг, оценка на риска, диагноза и лечение. HDL-C е силен независим рисков фактор и препоръките са да се използва в алгоритъма HeartScore. | I | C |
| Анализът на TG добавя информация за риска и е показан за рисковата оценка. | I | C |
| Не-HDL-C е силен независим рисков фактор и трябва да се има предвид като рисков маркер, особено при лица с високи TG. | I | C |
| АpoB трябва да се има предвид като алтернативен рисков маркер, когато изследването му е възможно, особено при лица с високи TGs. | IIa | C |
| Lp(a) трябва да се има предвид в избрани високорискови случаи, при пациенти с фамилна анамнеза за преждевременна CVD и за рекласификация при лица с граничен риск. | IIa | C |
| Отношението аpoB/аpoA1 може да се има предвид като алтернативен анализ за рисковата оценка. | IIb | C |
| Отношението не-HDL-C/HDL-C може да се има предвид като алтернатива, но HDL-C използвано в HeartScore дава по-точна оценка на риска. | IIb | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

Аpo = аполипопротеин; CKD = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; Lp = липопротеин; SCORE = Systemic COronary Risk Estimation (система оценка на коронарния риск); TC = общ холестерол; TG = триглицериди.

скрининг. В няколко клинични ситуации дислипидемията може да има допълнителен принос към повишения риск от развитие на CVD. Автоимунните хронични възпалителни състояния, като ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус (SLE) и псориазис са свързани с повишен CV риск и дислипидемия. В допълнение, при жените диабетът или хипертонията по време на бременност са рискови индикатори, а при мъжете – еректилната дисфункция. Пациенти с CKD са също с повишен риск от CVD събития и трябва да бъдат подложени на скрининг за дислипидемии. Клиничните прояви за генетични дислипидемии, включително ксантоми, ксантелазми и ранен аркус корнеалис (<45-годишна възраст) трябва да бъдат търсени, тъй като те могат да бъдат сигнал за наличие на тежко липопротеиново нарушение, по-специално фамилна хиперхолестеролемия (FH), която е най-честото моногенно нарушение свързано с преждевременна CVD. Антиретровирусните терапии могат да бъдат свързани с ускорена атеросклероза. Скрининг за дислипидемии е показан и при пациенти с периферна артериална болест (PAD) или при наличие на повишена каротидна дебелина интима-медиа (CIMT) или каротидни плаки.

Скрининг за дислипидемии трябва да се има предвид при всички мъже на възраст ≥40 години и при жени на възраст ≥50 години или след менопауза, особено при наличие на други рискови фактори (вижте точка 2.2). Показан е скрининг и при деца на пациенти с тежка дислипидемия, които, ако са засегнати, трябва да се проследяват в специализирани кабинети. Препоръчва се скрининг за значими липопротеинови нарушения на членовете на семействата на пациенти с преждевременна CVD (вижте раздел 10) (Таблица 7).

С цел базална липидна оценка се предлага използване на следните анализи: TC, TGs, HDL-C, LDL-C изчислен по фор-

Таблица 8: Препоръки за липидни анализи с цел оценка на сърдечно-съдовия риск

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| LDL-C трябва да се използва като главен липиден анализ. | I | C |
| Препоръчва се изследване на HDL-C преди лечението. | I | C |
| Анализът на TG допълва информацията за риска и е показан за диагностика и избор на лечение. | I | C |
| Препоръчва се изчисляване на не-HDL-C, особено при лица с високи TG. | I | C |
| Ако може да се изследва, аpoB служи за алтернатива на не-HDL-C. | IIa | C |
| Lp(a) се препоръчва в избрани случаи с висок риск и при лица с фамилна анамнеза за преждевременна CVD (вижте <i>Каре</i> 7). | IIa | C |
| TC може да се има предвид, но обикновено не е достатъчен за характеризация на дислипидемията преди започване на лечение. | IIb | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

Аpo = аполипопротеин; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; Lp = липопротеин; TC = общ холестерол; TG = триглицериди.

мулата на Friedewald, ако TGs не са повишени (>4.5 mmol/L или >400 mg/dL) или с директен метод и не-HDL-C. Когато е възможно, аров може да се има предвид като еквивалент на не-HDL-C. Допълнителни плазмени липидни анализи, които влизат в съображение, са Lp(a), отношение аров : ароА1 и отношение не-HDL-C:HDL-C (Таблицы 7 и 8).

Директните методи за анализ на HDL-C и LDL-C са широко използвани в днешно време и надеждни при пациенти с нормални липидни нива.⁷² При хипертриглицеридемия (HTG) обаче се установява, че тези методи са ненадеждни, с вариращи резултати и вариации между различните комерсиални методи. Следователно, стойностите получени в тези условия с директни методи могат да надценят или подценят нивата на LDL-C и HDL-C. Изследването на не-HDL-C може да преодолее някои от тези проблеми, но той е все още зависим от точния анализ на HDL-C. Алтернатива на не-HDL-C може да бъде анализът на аров. Анализът на аров е точен, с малки вариации, и се препоръчва като алтернатива, когато има възможност да се направи. Съществуват и тестове „до леглото на пациента“ използващи сухи химични методи. Тези тестове дават ориентировъчна стойност и трябва да бъдат потвърдени от анализ извършен в сертифицирана лаборатория.

3.1. На гладно или не на гладно?

По традиция, кръвни проби за липиден анализ се вземат на гладно. Както беше установено напоследък, пробите взети на гладно и постпрандиално дават сходни резултати за TC, LDL-C и HDL-C. TGs се повлияват от храненето, което води, в зависимост от състава на храната и изминалото време след последното хранене, до средно с ~ 0.3 mmol/L (27 mg/dL) по-високи стойности. В оценката на риска постпрандиалните нива имат предсказваща стойност подобна на тези на гладно и също могат да се използват при скрининг и оценка на общия риск.⁷³⁻⁷⁶ Трябва да се подчертае обаче, че рискът може да бъде подценен при пациенти с диабет, а в едно проучване пациентите с диабет са имали до 0.6 mmol/L по-нисък LDL-C в проби взети постпрандиално.⁷⁷ Всъщност, за последваща характеристика на тежките дислипидемии и проследяване на пациенти с HTG се препоръчват проби на гладно.

3.2. Вътре-индивидуални вариации

Има значителни вътре-индивидуални вариации на плазмените липиди. Докладвани са вариации на TC 5–10% , а на TGs $>20\%$, особено при пациенти с HTG. Това се дължи до известна степен на различни аналитични методи, но и на фактори на заобикалящата среда, като диета и физическа активност, а има и сезонни вариации с по-високи нива на TC и HDL-C през зимата.⁷⁸

3.3. Липидни и липопротеинови анализи

В тази част трябва да се подчертае, че повечето системи за оценка на риска и на практика всички изпитвания на лекарства се базират на TC и LDL-C, а клиничните ползи от използването на други параметри, включително аров, не-HDL-C и различни съотношения, макар и в някои случаи логични, се базират на post hoc анализи. Не-HDL-C беше напоследък лансиран от локално разработени препоръки, като NICE, използващи рисковия калкулатор QRISK2.^{79,80} Ма-

кар че ролята на алтернативните анализи вече е уточнена, традиционните измерители на риска, като TC, LDL-C и HDL-C запазват централната си роля и са подкрепени от голяма база данни. Нещо повече, много клинични изпитвания установиха без никакво съмнение, че особено при високо-рискови лица понижаването на TC или LDL-C е свързано със сигнификантно статистическо и клинично намаление на CV инциденти и смъртност. Следователно, TC и LDL-C остават главните цели указани в тези препоръки. По няколко причини обаче не-HDL-C и аров се препоръчват като вторични цели. При пациенти с повишени нива на TG трябва да се вземе предвид допълнителният риск, който носят богатите на TG липопротеини. Допълнително, някои от методологичните проблеми с директните методи за изследване на HDL-C и LDL-C могат да бъдат намалени.

3.3.1. Общ холестерол

TC се препоръчва да се използва за количествена оценка на общия CV риск в SCORE. В отделни случаи обаче TC може да бъде подвеждащ. Това е особено характерно при жените, които имат често по-високи нива на HDL-C и при лица с диабет или с високи нива на TGs, които са често с ниски нива на HDL-C. За достатъчно достоверна оценка на риск трябва да бъдат изследвани поне LDL-C и HDL-C. Забележете, че при пациенти с фамилна хиперлипидемия (включително FH) или с TC >7.5 mmol/L (290 mg/dL) не е необходимо изчисляване на общия риск. Тези пациенти са винаги с висок риск и се нуждаят от специално внимание.

3.3.2. Холестерол в липопротеините с ниска плътност

В повечето клинични проучвания LDL-C се изчислява по формулата на Friedewald.

Формула на Friedewald, mmol/L: $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2.2)$; в mg/dL: $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5)$.

Изчислената стойност на LDL-C е свързана с редица предпоставки:

- Може да има натрупване на методологични грешки, тъй като формулата изисква три отделни анализа – на TC, TGs и HDL-C.
- Предпоставено е постоянно отношение холестерол:TG в липопротеините с много ниска плътност (VLDL). При високи стойности на TG (>4.5 mmol/L или >400 mg/dL) формулата не трябва да се използва.
- Формулата на Friedewald може да бъде недостатъчно надеждна, когато кръвта не е взет на гладно. В тези случаи може да се определи не-HDL-C.

Въпреки ограниченията си, изчислената стойност на LDL-C е широко използвана. При много нисък LDL-C или при пациенти с високи стойности на TGs, формулата на Friedewald може подцени LDL-C, дори да даде отрицателни стойности. Има директни методи за определяне на LDL-C, но те не са широко използвани. По принцип, сравненията между изчисления и директния LDL-C показват добро съответствие.⁸¹ Някои от ограниченията на формулата на Friedewald могат да бъдат преодолявани с директните методи Установено е обаче, че директните методи са ненадеждни при пациенти с HTG и в тези случаи трябва да бъдат използвани с повишено внимание⁷²; те могат също да подценят много ниски стойности на LDL-C. При тези обстоятелства като алтернатива могат да се имат предвид анализите на не-HDL-C или аров.

3.3.3. Холестерол в в липопротеините с ниска плътност

Не-HDL-C се използва като количествен показател на общото количество атерогенни липопротеини в плазмата [VLDL, VLDL остатъци, липопротеин с междинна плътност (IDL), LDL, Lp(a)] и е в близка зависимост от нивата на ароВ. Не-HDL-C се изчислява лесно по формулата TC минус HDL-C. Някои нови препоръки указват не-HDL-C като по-добър рисков показател от LDL-C.⁸²

Публикувани са няколко анализа сравняващи тези параметри в рисков алгоритми, но данните от тях са нееднозначни. В някои доклади не-HDL-C показва превъзходство, но в други се съобщава, че LDL-C и не-HDL-C дават сходна информация.⁸³⁻⁸⁵

Не-HDL-C показва силна предсказваща стойност и, въпреки че научната основа в рандомизирани клинични изпитвания е по-слаба, в някои ситуации има практически основания за използване на не-HDL-C вместо LDL-C. Не-HDL-C е прост за изчисляване и не изисква допълнителни анализи. Формулата на Friedewald, както и директните изследвания на LDL-C, имат ограничена роля при лица с НТГ и при лица с много нисък LDL-C. Не-HDL-C включва атерогенните богати на TG липопротеини (VLDL, IDL и остатъци), което има важно значение предвид новата информация от проучвания върху ролята на цялостния геном (genome-wide association studies, GWASs) и менделовото разпределение^{76,86-89} подкрепящи тезата, че TGs и остатъчните частици са каузални фактори в атерогенезата.

Тъй като всички изпитвания използват LDL-C, ние все пак го препоръчваме като първична цел на лечението. Не-HDL-C обаче трябва да се използва като вторична цел, когато прицелната стойност на LDL-C е постигната. Прицелните стойности на не-HDL-C се изчисляват лесно: прицелни стойности на LDL-C плюс 0.8 mmol/L (30 mg/dL).

3.3.4. Холестерол в липидите с висока плътност

В няколко изпитвания беше доказано, че ниският HDL-C е силен и независим рисков фактор, поради което той е включен в повечето инструменти за оценка на риска, включително HeartScore. Изпитванията показват неизменно, че много високите нива на HDL-C не са свързани с атеропротекция.⁹⁰ На базата на епидемиологични данни, нивата на HDL-C свързани с повишен риск за мъже са <1.0 mmol/L (40 mg/dL) а за жените са <1.2 mmol/L (48 mg/dL). Въпросът за каузалната роля на HDL-C в протекцията срещу CVD е обект на няколко изпитвания използващи менделова рандомизация.^{87,89,91,92} Скорошни проучвания внушават, че HDL играе сложна роля в атерогенезата и че наличието на дисфункционален HDL има може би по-важно значение от нивото на HDL-C.⁹³⁻⁹⁵ Повечето използвани анализи са с високо качество, но конкретният използван метод трябва да бъде съпоставен с наличните референтни методи и контролиран в международни програми за качество. Трябва също да се има предвид, че НТГ може да доведе до неточности при директните методи за анализ на HDL-C.⁷²

3.3.5. Триглицериди

TGs се определят с точни ензимни методи. Рядка грешка се наблюдава при пациенти с хиперглицеролемия, при които се отчитат фалшиво много високи стойности на TGs. Високите нива на TG са свързани често с нисък HDL-C и високи нива на малки плътни LDL частици. Редица мета-анализи показват, че TGs са независим рисков фактор.^{96,97} Нещо повече, скорошни генетични данни подкрепят твърдението, че повишените нива на TG са пряка причина за CV болест.^{76,88}

Скорошни проучвания подсказват, че TGs взети постпрандиално може би имат информативна стойност по отношение на липопротеиновите остатъци свързани с повишен риск.^{76,86,98,99} За целите на общия скрининг и за рисковата оценка могат да се използват TGs взети постпрандиално.

3.3.6. Аполипопротеини

От техническа гледна точка изследването на ароВ и ароА1 има предимства. Съществуват добри имуно-химични методи съвместими с конвенционалните автоматични анализи. Качеството на анализите е добро, не се изисква пробите да са взети на гладно и те не се влияят от значително повишени TG нива.

Аполипопротеин В. АроВ е главният липопротеин от семействата на атерогенните липопротеини (VLDL, IDL и LDL). АроВ е добър количествен показател за броя на тези частици в плазмата. Това може да има важно значение при високи концентрации на малки плътни LDL. Няколко проспективни проучвания са показали, че ароВ има еднаква стойност с тази на LDL-C и не-HDL-C в предсказването на риска. АроВ не е оценяван като първична цел на лечението в клинични изпитвания, но няколко post hoc анализи на клинични проучвания внушават, че ароВ може да бъде не само рисков маркер, но и цел на лечението.¹⁰⁰ Основен недостатък на ароВ е, че не е включен в алгоритми за изчисляване на глобалния риск и не е бил предварително дефинирана терапевтична цел в контролирани изпитвания. Нови данни от мета-анализ^{83,90} показват, че ароВ не показва никакви предимства пред не-HDL-C или традиционните липидни съотношения.¹⁰¹ По подобен начин, ароВ не е показал предимства пред традиционните липидни маркери при лица с диабет в проучването FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes).¹⁰² Напротив, в друг мета-анализ, обхващащ LDL-C, не-HDL-C и ароВ, последният е показал превъзходство като маркер за CV риск.¹⁰³ При възможности за анализ на ароВ, той може да се използва като вторична цел, подобно на не-HDL-C.

Аполипопротеин А1. АроА1 е основният протеин в HDL-C и дава задоволителна количествена представа за концентрациите на HDL-C. Всяка частица HDL обаче може да носи от една до пет молекули ароА1. Плазмени нива на ароА1 <120 mg/dL за мъже и <140 mg/dL за жени съответстват приблизително на стойности на HDL-C, които се считат за ниски.

Аполипопротеин В: аполипопротеин А1, общ холестерол: липопротеин с висока плътност и холестерол в липопротеините с ниска плътност: холестерол в липопротеините с висока плътност. Съотношенията между атерогенните липопротеини и HDL-C или ароА1 (TC:HDL-C, non-HDL-C:HDL-C, ароВ : ароА1) са полезни за рисковата оценка, но не за диагностика или като цели на лечението. Компонентите на отношението трябва да се имат предвид поотделно.

Аполипопротеин СIII. АроСIII беше идентифициран като потенциално важен нов рисков фактор.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ АроСIII е ключов регулатор на метаболизма на TG, а високите плазмени нива на ароСIII са свързани с високи плазмени нива на VLDL и TGs. Нещо повече, мутациите за загуба на функция са свързани с ниски TGs, както и намален риск от CVD.^{106,107} АроСIII е идентифициран като нова потенциална терапевтична цел, която се намира в процес на проучване, но дали играе роля в клиничната практика е неизвестно и рутинното му изследване не се препоръчва.¹⁰⁸

3.3.7. Липопротеин(а)

В няколко проучвания се установи, че Lp(a) е допълнителен независим рисков маркер; генетични данни всъщност показват, че той играе каузална роля в патофизиологията на

Каре 7: Лица, при които трябва да се има предвид скрининг за липопротеин(а)

| Лица с: |
|--|
| • Преждевременна CVD |
| • Фамилна хиперхолестеролемия |
| • Фамилна анамнеза за преждевременна CVD и/или повишен Lp(a) |
| • Рецидивираща CVD, въпреки оптималното липидопонижаващо лечение |
| • $\geq 5\%$ 10-годишен риск от CVD съгласно SCORE |

атеросклеротичната съдова болест и аортната стеноза.^{109–111} Lp(a) има общи свойства с LDL, но съдържа уникален протеин, аполипопротеин(а) [apo(a)], който е структурно подобен на плазминоген. Плазменото ниво на Lp(a) е до голяма степен генетично определено. Съществуват няколко метода за изследване на Lp(a), но е необходима стандартизация между различните анализи.¹¹² Измерването на Lp(a) показва изключителна стабилност във времето. Плазменият Lp(a) не се препоръчва за рисков скрининг сред общото население; системно измерване на Lp(a) обаче трябва да се има предвид при хора с висок риск от CVD или фамилна анамнеза за преждевременна атеротромбозна болест (Каре 7).¹⁰⁹ Рискът се приема за сигнификантен, когато Lp(a) е над 80-та персентила (50 mg/dL).¹⁰⁹ Има данни, че включването на Lp(a) в рисковата оценка води до точна рекласификация^{113,114} и трябва да се има предвид при пациенти, които се намират на границата между висок и умерен риск.

При няколко от новопоявилите се липидопонижаващи лекарства се отчита намаление на Lp(a). Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) инхибитори и никотиновата киселина понижават Lp(a) с ~30%.^{115–117} Не е доказан ефект върху CVD събития при насочено към Lp(a) лечение. Антисенс лекарства с насоченост към гена за Lp(a) понижават с до 80% циркулиращите нива на този протеин. Разумна възможност при рискови пациенти с повишен Lp(a) е интензификация на лечението на модифицируемите рискови фактори, включително LDL-C.

3.3.8. Размери на липопротеиновата частица

Липопротеините са хетерогенни и има данни, че субкласове LDL и HDL може би имат различен принос в количествената оценка на риска от CVD.¹¹⁸ Каузалният принос на отделните субкласове за развитие на атеросклероза е неуточнен. Определянето на малките плътни LDL може да се разглежда като поява на нов рисков фактор и може би ще се използва в бъдеще, но понастоящем не се препоръчва за определяне на риска.¹¹⁹

3.3.9. Генотипизация

Няколко гена се свързват с CVD. Публикувани са големи GWASs на коронарната сърдечна болест (CHD), както и на съответните биомаркери и рискови фактори. Понастоящем не се препоръчва генотипизацията да се използва за оценка на риска, тъй като известните рискови локуси са отговорни за малка част от риска.¹²⁰ За целите на диагностиката на специфични генетични хиперлипидемии трябва да се има предвид генотипизация на аполипопротеин E (apoE) и на гени свързани с FH [рецептори за липопротеина с ниска плътност (low-density lipoprotein receptors, LDLRs), apoB и PCSK9]. Генетичната диагностика е

Таблица 9: Препоръки за липидни анализи като терапевтична цел за превенция на сърдечно-съдово заболяване

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изм ^c |
|---|-------------------|-------------------|------------------|
| LDL-C се препоръчва като главна цел на лечението. | I | A | 64, 68 |
| ТС трябва да се има предвид като цел на лечението при липса на други анализи. | IIa | A | 64, 123 |
| Не-HDL-C трябва да се има предвид като вторична цел на лечението. | IIa | B | 103 |
| АpoB трябва да се има предвид като вторична цел на лечението, когато е наличен. | IIa | B | 103, 124 |
| HDL-C не се препоръчва като цел на лечението. | III | A | 92, 93 |
| Отношението apoB/apoA1 и не-HDL-C/HDL-C не се препоръчват като цели на лечението. | III | B | 103 |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

Apo = аполипопротеин; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; ТС = общ холестерол.

важна: за фамилен скрининг при FH, с цел уточняване на диагнозата при пациенти с граничен LDL-C и за подобряване на придържането към терапията от страна на пациента.¹²¹

ApoE съществува в три изоформи (apoE2, apoE3 и apoE4). ApoE-генотипизацията се използва главно за диагностика на дисбеталипопротеинемията (apoE2 хомозиготност) и е показана в случаи с тежка комбинирана хиперлипидемия. Нарастването на знанията за съчетан полиморфизъм на липопротеините подчертава значението на полигенетичния фон на фамилен хиперлипидемии.^{67,122}

В Таблица 7 са дадени препоръки относно липидните анализи за оценка на риска от CVD, в Таблица 8 са изброени препоръките за липидни анализи за характеризация на дислипидемии преди лечение, а в Таблица 9 са дадени препоръки за липидните анализи като цели на лечението с цел превенция на CVD.

4. Цели на лечението

Значението на понижаването на LDL-C с цел превенция на CVD се подчертава изрично и в Препоръки на EAS/ESC 2011 за поведение при дислипидемии,¹²⁵ и в Препоръки на American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) за лечение на холестерола в кръвта с цел намаляване на атеросклеротичния CV риск при възрастни.⁷¹ Предлаганите подходи за постигане на въпросната редукция на LDL-C са различни. Работната група ангажирана с разработването на актуализирани препоръки на EAS/ESC 2016 за дислипидемии проучи задълбочено този въпрос. Беше установено, че американският експертен панел се придържа към простия набор от твърди доказателства извлечени от резултатите в RCTs. Въпреки това, няма и едно RCT в подкре-

Таблица 10: Цели и задачи на сърдечно-съдовата превенция

| | |
|---|---|
| Тютюно-пушене | Да не се приема тютюн под никаква форма. |
| Диета | Здравословна диета бедна на наситени мазнини с акцент върху пълнозърнести житни храни, зеленчуци, плодове и риба. |
| Физическа активност | 2.5–5 h умерено интензивна физическа активност седмично или 30–60 min през повечето дни. |
| Телесно тегло | BMI 20–25 kg/m ² , обиколка на талията <94 cm (мъже) и <80 cm (жени). |
| Кръвно налягане | <140/90 mmHg ^a |
| Липиди Основната цел е LDL-C^b | Много висок риск: LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или намаление с минимум 50%, ако базалният ^b е между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL). |
| | Висок риск: LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) или намаление с минимум 50%, ако базалният ^b е между 2.6 и 5.2 mmol/L (100 и 200 mg/dL). |
| | Нисък до умерен риск: LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL). |
| | Вторична цел е не-HDL-C <2.6, 3.4 и 3.8 mmol/L (100, 130 и 145 mg/dL) при лица със съответно много висок, висок и умерен риск. |
| | HDL-C: не е цел, но стойности >1.0 mmol/L (40 mg/dL) при мъже и >1.2 mmol/L (48 mg/dL) при жени показват по-нисък риск. |
| | TG: не е цел, но стойности <1.7 mmol/L (150 mg/dL) показват по-нисък риск, а по-високите нива показват, че има нужда от търсене на други рискови фактори. |
| Диабет | HbA1c: <7% (<53 mmol/mol). |

^a Прицелните стойности на ВР могат да бъдат по-ниски при някои пациенти с диабет тип 2¹²⁷ и при някои високорискови пациенти без диабет, които са в състояние да толерират антихипертензивна политерапия.⁷⁰

^b Терминът „базален LDL-C“ се отнася за нивата при лица, които не взема никакви липидопонижаващи лекарства.

BMI = индекс на телесна маса; HbA1c = гликиран хемоглобин; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; TG = триглицериди.

па на препоръките на АНА/ACC за употреба на високи дози статини при всички високорискови лица, независимо от базалното ниво на LDL-C. Европейската работна група прие, че свеждането на настоящите знания за CV превенция само до резултати от RCTs ограничава използването на съществуващия потенциал за превенция на CVD. Съгласуването на изводите от много различни подходи (от фундаментална наука, клинични наблюдения, генетика, епидемиология, RCTs и т.н.) допринася за разбиране на причините за CVD и на потенциала за превенция. Работната група си дават сметка за ограничеността на някои от източниците на данни и приемат, че RCTs не са проучили системно различни LDL-C цели, но прие, че е подходящо данните да се разглеждат в тяхната цялост. В крайна сметка, работната група признава, че изборът на всяка дадена прицелна стойност на LDL-C е възможен обект на обсъждане, предвид непрекъснатия характер на зависимостта между понижението на LDL-C и намаляването

Каре 8: Препоръки към целите на лечението за холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) – примери

| | |
|------------------|--|
| Пациент А | Много висок риск, LDL-C >1.8 mmol/L (>70 mg/dL) на статин: целта остава <1.8 mmol/L (70 mg/dL). |
| Пациент В | Висок риск, LDL-C >2.6 mmol/L (>100 mg/dL) на статин: целта остава <2.6 mmol/L (100 mg/dL). |
| Пациент С | Много висок риск, LDL-C 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) без фармакологична терапия: целта е минимум 50% понижение. |
| Пациент Д | Висок риск, LDL-C 2.6–5.2 mmol/L (100–200 mg/dL) без фармакологична терапия: целта е минимум 50% понижение. |
| Пациент Е | Много висок риск, LDL-C >3.5 mmol/L (135 mg/dL) не по време на фармакологична терапия: целта е <1.8 mmol/L (70 mg/dL). |
| Пациент F | Високорисков LDL-C >5.2 mmol/L (200 mg/dL) не по време на фармакологична терапия: целта е <2.6 mmol/L (100 mg/dL). |

на риска. Особено внимание беше обърнато на резултатите от системни обзори утвърждаващи дозо-зависимото намаляване на CVD следващо понижаването на LDL-C; колкото по-голямо е понижението на LDL-C, толкова по-голяма е рисковете за статинотерапия. Ползите от понижението на LDL-C не са специфични за статинотерапия.⁶³ Не е определено ниво на LDL-C, под което ползата спира или настъпва вреда.

Съществува значителна индивидуална вариабилност на отговора на LDL-C към приложеното диетично и лекарствено лечение,⁶¹ която традиционно се има предвид с цел адаптиране на подхода към лечението. Общата редукция на CV риск трябва да бъде индивидуализирана и може да бъде по-спе-

Таблица 11: Препоръки към целите на лечението при холестерола в липопротеините с ниска плътност

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|---|-------------------|-------------------|-------------------------|
| При пациенти с МНОГО ВИСОК CV рискd препоръчваната цел е LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или намаление с минимум 50%, ако базалният LDL-C е между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL). | I | B | 61, 62, 65, 68, 69, 128 |
| При пациенти с ВИСОК CV рискd препоръчваната цел е LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) или намаление с минимум 50%, ако базалният LDL-C е между 2.6 и 5.2 mmol/L (100 и 200 mg/dL). | I | B | 65, 129 |
| При лица с НИСЪК или УМЕРЕН риск ^d трябва да се има предвид като цел LDL-C <3.0 mmol/L (<115 mg/dL). | IIa | C | - |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^d За дефиниции, вижте точка 2.2.

CV = сърдечно-съдов; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност.

цифична, ако има дефинирани цели. Определянето на цели може да помогне на взаимоотношенията пациент–лекар. Установено е, че приложението на подход с определяне на конкретна цел най-често улеснява придържането към лечението, въпреки че това консенсусно мнение не е напълно проучено. Поради изброените причини, европейската работна група подкрепя целевия подход към липидното лечение, а конкретните терапевтични цели са съобразени с нивото на общия CV риск. Има някои данни, че понижаването на LDL-C отвъд целите, определени в предишните препоръки на EAS/ESC е свър-

зано с намаляване на CV събития.¹²⁶ По тази причина, изглежда разумно LDL-C да бъде понижено до възможно най-ниски стойности, особено при пациенти с много висок CV риск.

Прицелните стойности на липидите са част от комплексната стратегия за редукция на CV риск, обобщена в Таблица 10. Мотивите, отнасящи се за нелипидните цели, са дадени в съвместни препоръки за превенция на ESC 2016.⁴⁸⁵

Целевият подход към липидите има за главна цел понижение на LDL-C. При пациенти с много висок общ CV риск целта е LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL). Трябва да бъде постиг-

Таблица 12: Влияние на конкретни промени в начина на живот върху нивата на липидите

| | Величина на ефекта | Ниво на доказателственост | Източници |
|---|--------------------|---------------------------|-----------|
| Намеси в начина на живот целящи понижаване на TC и LDL-C | | | |
| Намаляване на транс-мазнините в храната | +++ | A | 136, 139 |
| Намаляване на наситените мазнини в храната | +++ | A | 136, 137 |
| Увеличаване на фибрите в храната | ++ | A | 140, 141 |
| Консумация на функционални храни обогатени с фитостероли | ++ | A | 142, 143 |
| Консумация на добавки с червено-дрожден ориз | ++ | A | 144–146 |
| Намаляване на излишното телесно тегло | ++ | A | 147, 148 |
| Намаляване на холестерола в храната | + | B | 149 |
| Повишаване на обичайната физическа активност | + | B | 150 |
| Консумация на продукти със соев протеин | +/- | B | 151 |
| Намеси в начина на живот целящи понижаване на богатите на TG протеини | | | |
| Намаляване на излишното телесно тегло | +++ | A | 147, 148 |
| Намаляване на приема на алкохол | +++ | A | 152, 153 |
| Повишаване на обичайната физическа активност | ++ | A | 150, 154 |
| Намаляване на общото количество въглехидрати в храната | ++ | A | 148, 155 |
| Употреба на добавки с n-3 полиненаситени мазнини | ++ | A | 156, 157 |
| Намаляване на консумацията на моно- и дизахариди | ++ | B | 158, 159 |
| Заместване на наситените с моно- или полиненаситени мазнини | + | B | 136, 137 |
| Намеси в начина на живот целящи повишаване на HDL-C | | | |
| Намаляване на транс-мазнините в храната | +++ | A | 136, 160 |
| Повишаване на обичайната физическа активност | +++ | A | 150, 161 |
| Намаляване на излишното телесно тегло | ++ | A | 147, 148 |
| Намаляване на въглехидратите в храната и заместване с ненаситени мазнини | ++ | A | 148, 162 |
| Употребяващите алкохол лица могат да продължат да консумират малко количество | ++ | B | 152 |
| Отказ от тютюнопушене | + | B | 163 |
| Сред храните богати на въглехидрати да се предпочитат тези с нисък гликемичен индекс и високо съдържание на фибри | +/- | C | 164 |
| Ограничаване на консумацията на моно- и дизахаради | +/- | C | 158, 159 |

HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; TC = общ холестерол; TG = триглицериди. Величината на ефекта (+++ = изразени ефекти, ++ = по-слабо изразени ефекти, + = малък ефект, – = липса на ефект) и нивото на доказателственост се отнасят за влиянието на всяка модификация в храненето върху плазмените нива на даден клас липопротеини.

ната и минимум 50% редуция на базалната стойност (ако тя е >1.8 mmol/L). При лица с висок общ CV риск целта е ниво на LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL). Трябва да бъде постигната и минимум 50% редуция на базалната стойност [ако тя е >2.6 mmol/L (100 mg/dL)]. При лица с умерен общ CV риск прицелната стойност на LDL-C е <3 mmol/L (115 mg/dL) (Таблица 11).

При поставяне на вторични цели препоръките са:

- не-HDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) и <3.4 mmol/L (130 mg/dL) при лица с много висок и съответно висок общ CV риск (клас IIa, ниво B).^{100,130}
- ароВ <80 mg/dL и <100 mg/dL при лица с много висок и съответно висок общ CV риск (клас IIa, ниво B).^{100,131}

Определени са по подразбиране и вторични цели за не-HDL-C и за ароВ; те получават средна оценка, тъй като не са широко проучени в RCTs. Клиницисти, които изследват ароВ в ежедневната си практика, могат да използват прицелни нива <100 mg/dL и <80 mg/dL за лица с висок и съответно много висок общ CV риск. Специфичната цел за не-HDL-C трябва да бъде с 0.8 mmol/L (30 mg/dL) по-висока от съответната цел за LDL-C; коригиране на липидопонижаващата терапия съобразено с тези вторични цели може да се има предвид след постигане на целта за LDL-C при пациенти с много висок CV риск, въпреки че ползата от този подход по отношение на клиничния изход подлежи на уточняване. Към днешна дата, няма клинични проучвания включващи определени цели за нивата на HDL-C или TG, въпреки че повишеният HDL-C предсказва регресия на атеросклерозата, а niskият HDL-C е свързан с излишък на събития и смъртност при пациенти с CAD, дори когато LDL-C е <1.8 mmol/L (70 mg/dL). Липсват обаче данни от клинични изпитвания за ефекта от повлияването тези параметри с цел допълнително понижаване на CV риск.

Клиницистите трябва да използват клиничния си опит за да преценят дали е необходима допълнителна интензификация на лечението при пациенти с висок и много висок общ CV риск.

5. Промени в начина на живот целящи подобряване на плазмения липиден профил

Ролята на храненето в превенцията на CVD беше подложена на подробен преглед.^{132–134} Има солидни данни, показващи че диетичните фактори могат да повлияят на атерогенезата пряко или чрез ефекти върху традиционните рискови фактори, като плазмени липиди, кръвно налягане или нива на глюкозата.

Беше направен преглед на резултатите от RCTs за отношението между различни диетични модели и CVD.¹³² Някои намеци са довели до значителна превенция на CVD, докато други не са имали такъв ефект. С цел получаване на цялостна картина на въздействието на хранителните модификации върху CV риск бяха проведени различни мета-анализи, които не дадоха еднопосочни резултати.^{135,136} Това се дължи не само на методологични проблеми, по-специално недостатъчен размер на извадката или кратко времетраене на много от изпитванията включени в систематичния преглед, но и на трудностите да се оцени влиянието на отделен диетичен фактор, независимо от останалите диетични промени. Такива проучвания рядко позволяват дадено понижаване на CV риск да се обясни с една единствена диетична компонента. Тези ограничения показват, че е необходима предпазливост при интерпретацията на резултатите в мета-анализи на RCTs свързани с влиянието на отделна диетична промяна върху CVD, особено когато противоречат на същест-

вуващите глобални изследвания, включително клинични проучвания на рискови фактори и епидемиологични наблюдения. В този аспект е логично, че един мета-анализ върху връзката между подобряването на плазмения липопротеинов профил и честотата на CV събития е показал, че понижаването на не-HDL-C води до рискова редуция независимо от участващите механизми (статици, смоли, диета и чревен байпас).¹³¹

В заключение, наличните данни от RCTs разглеждащи въпроса как да бъдат модифицирани обичайните хранителни навици, така че да доведат до превенция на CVD, показват, че по-широко проучени модели на хранене, като диетата в Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) имаща отношение към контрола на кръвното налягане и средиземноморската диета са доказано ефективни средства за намаляване на CV рискови фактори и вероятно допринасят за превенция на CVD.¹³³ Те се характеризират с висока консумация на плодове, зеленчуци и пълнозърнести житни продукти, чест прием на варива, ядки, риба, птиче месо и нискомаслени млечни продукти и ограничен прием на сладкарски изделия, подсладени със захар напитки и червено месо. В диетата DASH и средиземноморската диета по-голямата част от хранителните мазнини имат нетропически растителен вместо животински произход; най-важната разлика между тях е, че в средиземноморската диета преобладава екстра върджин зехтин. Последният тип хранене се доказва в RCTs като ефективно средство за редуциране на CV болести при първична и вторична превенция.^{137,138} Изпитване PREDIMED, многоцентрово рандомизирано интервентно проучване проведено в Испания, е имало специфична задача да направи оценка на ефекта на средиземноморската диета обогатена с екстра върджин зехтин или смесени ядки върху големите CV събития [миокарден инфаркт (MI), инсулт или смърт по CV причини] при лица с висок CV риск, но без CVD към момента на включване. Обогатената с екстра върджин зехтин или ядки средиземноморска диета е намалила значимо честотата на големите CV инциденти с почти 30%.¹³⁷ Въпреки силната подкрепа на намесите в начина на живот с цел превенция на CVD идваща от PREDIMED и други интервентни проучвания със CV крайни критерии обаче, повечето данни свързващи храненето със CVD се базират на наблюдателни проучвания и изследвания на ефектите на диетичните промени върху CV рискови фактори.

Влиянието на промените в начина на живот и функционалните храни върху липопротеините е дадено в числа и общено в Таблица 12; в тази таблица величината на ефектите и нивото на доказателственост се отнасят за въздействието на промените в храненето върху специфичен липопротеинов клас, а не върху крайните CV критерии.

5.1. Влияние на начина на живот върху нивата на общия холестерол и на холестерола в липопротеините с ниска плътност.

Наситените мастни киселини (saturated fatty acids, SFAs) са диетичен фактор с най-голям ефект върху нивата на LDL-C (повишение с 0.02 – 0.04 mmol/L или 0.8 – 1.6 mg/dL на LDL-C за всеки допълнителен 1% енергия идващ от наситени мазнини).¹⁶⁵ Стеариновата киселина, за разлика от други SFAs (палмитинова, миристинова и палмитинова), не повишава нивата на TC. Ненаситени транс мастни киселини могат да бъдат намесени в незначителни количества (обикновено $<5\%$ от обща-

Таблица 13: Диетични препоръки за понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност и подобряване на липопротеиновия профил като цяло

| | Предпочитат се | Да се използват умерено | Да се използват в ограничени количества |
|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Зърнени храни | Пълнозърнести | Рафиниран хляб, ориз и паста, корнфлейкс | Торти, мафини, пайове, кроасани |
| Зеленчуци | Сурови и обработени зеленчуци | Картофи | Зеленчуци приготвени в масло или сметана |
| Варива | Леща, боб, бакла, грах, нахут, соя | | |
| Плодове | Пресни или замразени плодове | Сушени плодове, желе, конфитюр, захаросани плодове, сорбета, близалки | |
| Сладки неща и подсладители | Не-калорични подсладители | Захар, мед, шоколад, бонбони | Кексове, сладоледи, фруктоза, безалкохолни напитки |
| Месо и риба | Суха и мазна риба, пиле без кожата | Тънки резени говеждо, агнешко, свинско или телешко, морска храна, мекотели с черупка | Кренвирши, салами, бекон, свински ребра, хотдог, карантия |
| Млечни храни и яйца | Обезмаслено мляко и йогурт | Нискомаслено мляко, нискомаслено сирене и други млечни продукти, яйца | Обикновено сирене, сметана, пълномаслено мляко и йогурт |
| Мазнини за готвене и сосове | Оцет, горчица, безмаслен дресинг | Зехтин, нетропически растителни масла, маргарини, салатни дресинги, майонеза, кечуп | Транс-мазнини и твърди маргарини (трябва да се избягват), палмово и кокосово масло, свинска мас, тлъст бекон |
| Ядки/семена | | Всички, несолени (без кокос) | Кокос |
| Готварски процедури | Грил, варене, на пара | Задушаване, печене | Пържене |

та мазнина) в млечни продукти и месо от преживни животни. „Частично хидрогенираните мастни киселини“ с индустриален произход представляват главният източник на транс мастни киселини в храната; средната консумация на транс мастни киселини варира от 0.2% до 6.5% от общия енергичен прием сред различни популации.¹⁶⁶ Количествено, транс мастните киселини в храната имат повишаващ LDL-C ефект съизмерим с този на SFAs; но докато SFAs повишават нивата на HDL-C, транс мастните киселини ги понижават.¹³⁷ Ако 1% от хранителната енергия получена от SFAs бъде заменена с n-полиненаситени мастни киселини (n-6 polyunsaturated fatty acids, PUFAs), LDL-C се понижава с 0.051 mmol/L (2.0 mg/dL); ако бъде заменена с мононенаситени мастни киселини (monounsaturated fatty acids, MUFAs), понижението ще бъде с 0.041 mmol/L (1.6 mg/dL); ако бъде заменена с въглехидрати, понижението ще бъде с 0.032 mmol/L (1.2 mg/dL). PUFAs от клас n-3 нямат хипохолестеролемичен ефект; напротив, когато се използват във високи дози (>3 г/ден), ефектът върху нивата на LDL-C е или неутрален, или леко покачване [особено с докозахексаенова киселина (DHA)] при едновременно понижаване на TGs.¹⁶⁵

Съществува положителна зависимост между хранителния холестерол и смъртността от CAD, която е частично независима от нивата на TC. Няколко експериментални проучвания при хора оценяващи ефекта на хранителния холестерол върху холестероловата абсорбция и липидния метаболизъм разкриват изразена вариабилност между индивидите.^{167,168} Въглехидратите в храната са „неутрални“ по отношение на LDL-C; по тази причина, богатата на въглехидрати храна представлява една от възможностите за замяна на наситените мазнини в диетата. Главен недостатък на прекалената

им консумация обаче са неблагоприятните ефекти върху плазмените нива на TGs и HDL-C.¹⁶⁵ Хранителните фибри (особено от разтворимия тип), които присъстват във варивата, плодовете, зеленчуците и пълнозърнените житни храни (овес, ечемик) имат пряк хипохолестеролемичен ефект. Следователно, въглехидратните диети богати на фибри са добър хранителен заместител на наситените мазнини целящ да постигне максимални хранителни ефекти върху нивата на LDL-C и да сведе до минимум неблагоприятните ефекти на храната с богато съдържание на въглехидрати върху другите липопротеини.¹⁴⁰ От друга страна, подмяната на наситените мазнини с рафинирани въглехидратни храни и напитки не се препоръчва, тъй като те могат да повишат плазмените нива на TGs и да понижат нивата на HDL-C.

Редукцията на телесното тегло също повлиява TC и LDL-C, но величината на ефекта е относително малка; при лица с висока степен на затлъстяване се наблюдава понижаване на концентрацията на LDL-C с ~0.2 mmol/L (8 mg/dL) за всеки 10 kg загубено тегло; редукцията на LDL-C е по-голяма, ако загубата на тегло се постигне с бедна на мазнини диета.^{147,148} Още по-малка е редукцията на нивата на LDL-C, която се постига с редовни физически упражнения.^{150,169} Благоприятните ефекти от редукцията на телесното тегло и физическите упражнения върху CV рисков профил надхвърлят понижението на LDL-C и включват не само други липопротеинови класове, но и други рискови фактори.

В Таблица 13 са обобщени намесите в начина на живот целящи намаляване на TC и LDL-C. Предвид културното разнообразие на европейските популации, те трябва да бъдат претворени в практически модели на поведение, които са съобразени с локалните навици и социо-икономически фактори.

5.2. Влияние на начина на живот върху нивата на триглицеридите

Богатата на мононенаситени мазнини диета подобрява значимо инсулиновата чувствителност в сравнение с богатата на наситени мазнини диета.¹⁷⁰ Това става успоредно с понижението на TG нива, най-вече в постпрандиалния период.¹⁷¹ Още по-забележим хипотриглицеридемичен ефект се наблюдава, когато наситените мазнини се заменят с n-6 PUFA. Голямо понижение на TGs може да се получи с високи дози дълговерижни n-3 PUFAs; диетичният подход само на базата на естествени храни обаче е рядко свързан с достатъчен прием, с който да се постигнат клинично значими ефекти. За тази цел трябва да се използват фармакологични добавки или изкуствено обогатени с n-3 PUFAs храни.¹⁷² При лица с тежка HTG, при които се установява наличие на хиломикрони и на гладно, правилният подход е да се намали до минимум общото количество мазнини в храната (<30 г/ден). При тези пациенти може да се има предвид употреба на средноверижни TGs (от C6 до C12), с което се избягва образуването на хиломикрони, тъй като те се транспортират директно и метаболизират в черния дроб след преминаване в порталната вена.

Глюкозният и липидният метаболизъм са силно свързани, а всяко смущение във въглехидратния метаболизъм предизвикано от богатата на въглехидрати диета води и до повишаване на TG концентрация.^{148,165} Колкото по-голямо и по-бързо е това смущение, толкова по-изразени са метаболитните последици. Повечето вредни ефекти на богатата на въглехидрати диета могат да бъдат сведени до минимум чрез забавяне на разграждането и абсорбцията. Гликемичният индекс позволява сред богатите на въглехидрати диети да се идентифицират тези с „бърза“ и тези с „бавна“ резорбция. По-специално, неблагоприятни ефекти на богатата на въглехидрати диета върху TGs настъпват главно при консумацията на богати на рафинирани въглехидрати храни, но те са много по-слабо изразени, ако диетата се базира на широка употреба на храни богати на фибри с нисък гликемичен индекс. Това е особено валидно за хора с диабет или метаболитен синдром (MetS).^{173,174}

Обичайната консумация на значителни количества (>10% от енергията) фруктоза с храната допринася за повишаване на TGs, особено при лица с HTG. Тези ефекти са дозо-зависими; при редовна консумация на фруктоза между 15 и 20% от общия енергиен прием, плазмените TG нива се покачват с 30–40%. Захарозата, дизахарид съдържаща глюкоза и фруктоза, представлява важен източник на фруктоза в храната.^{158,175}

Редукцията на телесното тегло подобрява инсулиновата чувствителност и понижава TG нива. В много проучвания редукцията на телесното тегло е довела до понижение на TG нива с 20–30%; този ефект обикновено се запазва, ако не бъде възстановено началното тегло. Редовните физически упражнения понижават плазмените TG нива в по-голяма степен от редукцията на телесното тегло.^{150,169,176}

Алкохолният прием има голямо отражение върху TG нива. Докато при лицата с HTG дори и малко количество алкохол може да предизвика допълнително покачване на TG концентрация, сред общото население алкохолът упражнява вредни ефекти върху TG нива само при прекомерен прием.^{152,177}

5.3. Влияние на начина на живот върху нивата на холестерола в липидите с висока плътност

SFAs повишават нивата на HDL-C успоредно с LDL-C; на против, транс-мазнините ги понижават.¹³⁷ Консумацията на

MUFA като заместител на SFAs няма почти никакъв ефект върху HDL-C, докато n-6 PUFAs предизвикват лек спад. По принцип, n-3 мазните киселини имат ограничен (<5%) или никакъв ефект върху нивата на HDL-C.^{156,172}

Повишената въглехидратна консумация като изокалоричен заместител на мазнините е свързана със значимо понижаване на HDL-C [0.01 mmol/L (0.4 mg/dL) за всеки 1% енергийна субституция]. В това отношение гликемичният индекс и съдържанието на фибри по-скоро не играят значима роля.^{178,179} Влиянието на приема на фруктоза/захароза върху HDL-C не изглежда различно от това на други рафинирани въглехидрати.^{158,159} Умерената алкохолна консумация е свързана с повишение на нивата на HDL-C в сравнение с въздържатели в дозо-зависимо съотношение. Редукцията на телесното тегло има благоприятно влияние върху нивата на HDL-C: покачване с 0.01 mmol/L (0.4 mg/dL) се наблюдава за всеки килограм понижаване на телесното тегло след стабилно отслабване. Аеробната физическа активност съответстваща на изразходване на обща енергия 1500–2200 kcal/седмица, като 25–30 km ускорен ход седмично (или всяка еквивалентна активност), може да повиши нивата на HDL-C с 0.08–0.15 mmol/L (3.1–6 mg/dL).¹⁷⁶ Спирането на тютюнопушенето може също да способства за покачване на HDL-C, при условие че не бъде позволено наддаване на тегло; последното се наблюдава често скоро след спиране на пушенето.¹⁶³

5.4. Препоръки за начина на живот целящи подобряване на плазмения липиден профил

LDL-C е липопротеинът, който представлява основна цел за намаляване на CV риск, поради което заслужава специално внимание в оценката на мерките към начина на живот полезни за превенция на CVD. За диетата, която се препоръчва на общото население и по-специално на лицата с повишен CV риск обаче, е вероятно подходящо не само да понижава LDL-C, но и да е в състояние да подобрява плазмените TG нива и нивата на HDL-C (Таблица 12). Тази глава се фокусира върху диетични и други фактори от начина на живот, които оказват ефект върху липидите. Трябва да се има предвид, че компонентите на храненето, други фактори от начина на живот и загубата на тегло също допринасят за понижаване на общия CV риск чрез влиянието си върху други рискови фактори, напр. хипертония, субклинично възпаление или нарушена инсулинова чувствителност.

5.4.1. Телесно тегло и физическа активност

Тъй като наднорменото тегло, обезитетът и абдоминалният тип затлъстяване често допринасят за дислипидемия, калорийният прием трябва да бъде намален, а изразходването на енергия увеличено при тези с прекомерно тегло и/или абдоминален тип затлъстяване. Наднорменото тегло се определя като индекс на телесната маса (body mass index, BMI) ≥ 25 –30 kg/m², а затлъстяването като BMI ≥ 30 kg/m².

Абдоминалният тип затлъстяване може да се открие лесно чрез измерване на поязната обиколка; това трябва да се направи при всички лица с наднормено тегло, с дислипидемия и с повишен CV риск. Стойности на поязната обиколка >80 cm за жени от всякакъв етнос и >94 cm за мъже с европейски произход или >90 cm за мъже с азиатски произход показват наличие на абдоминален адипозитет, дори и при хора с нормално тегло (Таблица 14).¹⁸⁰ Дори и скромната ре-

Таблица 14: Цели и задачи на сърдечно-съдовата превенция

| | Обиколка на талията |
|--|--|
| Кавказка (Европоидна) раса | Мъже ≥ 94 cm, жени ≥ 80 cm |
| Южна Азия, Китай, Япония | Мъже ≥ 90 cm, жени ≥ 80 cm |
| Южна и Централна Америка | Използвайте препоръките за Южна Азия до получаването на по-специфични данни. |
| Под-Сахарска Африка | Използвайте европейските данни до получаването на по-специфични данни. |
| Източно Средиземноморие и Близък Изток (Арабско население) | Използвайте европейските данни до получаването на по-специфични данни. |

дукция на телесното тегло (5–10% от базалното телесно тегло) подобрява липидните нарушения и повлиява благоприятно другите CV рискови фактори, които често са налице при лица с дислипидемия.¹⁴⁷ Още по-изразен хиполипидемичен ефект настъпва, когато понижението на теглото е по-чувствително, както се наблюдава при пациенти с тежко затлъстяване подложени на бариатрична хирургия. Това лечение изглежда предизвиква благоприятни ефекти не само върху общия рисков профил, но и върху CV събития.¹⁸¹

Понижение на телесното тегло може да се постигне чрез намаляване на консумацията на енергийно плътни храни до степен на индуциране на калоричен дефицит от 300–500 kcal/ден. С цел дългосрочна ефективност, това указание трябва да стане част от структурирани интензивни програми за обучение върху начина на живот. С цел улесняване на поддръжката на телесно тегло близо до целта, винаги е уместно на пациенти с дислипидемия да се дадат съвети за участие в редовни физически упражнения с умерена интензивност.¹⁵⁰

Скромното понижение на теглото и редовните физически упражнения с умерена интензивност са много ефективно средство за превенция на диабет тип 2 и подобряване на всички метаболитни нарушения и CV рискови фактори групиращи се с инсулиновата резистентност, които са често свързани с абдоминален тип затлъстяване. Трябва да се насърчава физическа активност със стремеж да се извършват редовни ежедневни физически упражнения за най-малко 30 min/ден.¹⁶⁹

5.4.2. Мазнини в храната

Максимално възможното ограничаване на приема на транс-мазнини е ключова мярка за диетична превенция на CVD. Усилията за избягване консумацията на храни приготвени с преработени източници на транс-мазнини е най-ефикасният начин за намаляване на транс-мазнините до <1% от енергията. Тъй като транс-мазните киселини произведени при частична хидрогенизация на растителни масла се равнява на 80% от общия прием, хранителната индустрия играе важна роля за намаляване на съдържанието на транс-мастни киселини в използваните храни. Що се отнася до наситените мазнини, консумацията им трябва да бъде <10% от енергийния прием и трябва да бъде още повече намалена (<7% от енергията) при хиперхолестеролемиа. При повечето лица е приемлив широк диапазон на прием на мазнини, който зависи от индивидуалните предпочитания и характеристики. Все

пак, приемът на мазнини равняващ се на >35% от погълнатите калории обикновено е свързан с повишен прием на наситени мазнини и по-висок калораж. От друга страна, ниска консумация на мазнини и масла повишава риска от недостатъчен прием на витамин Е и есенциални мастни киселини и може да допринесе за неблагоприятни промени в HDL-C.¹⁶⁵

Приемът на мазнини трябва да става предимно за сметка на източници на MUFA, както и на n-6 и n-3 PUFA. Приемът на n-6 PUFA обаче трябва да се ограничи до <10% от енергийния прием с цел свеждане до минимум на риска от липидна пероксидация на плазмени липопротеини и избягване на всяко клинично значимо понижение на HDL-C.¹⁸² Няма достатъчно данни, за да бъдат направени препоръки относно оптималното съотношение n-3:n-6 мастни киселини.^{182,183} Приемът на холестерол в храната трябва да бъде редуциран (<300 mg/ден), особено при лица с високи плазмени нива на холестерол.

5.4.3. Въглехидрати и фибри в храната

Въглехидратният прием трябва да варира между 45 и 55% от общия енергиен прием. Консумацията на зеленчуци, варива, плодове, ядки и пълнозърнести храни трябва особено да се насърчава, заедно с всички останали храни богати на диетични фибри и/или с нисък гликемичен индекс. Мастно-модифицираната диета осигуряваща 25–40 g от общия хранителен прием на фибри, включително поне 7–13 g разтворими фибри, е с добра поносимост, ефективен и препоръчителен с цел контрол на плазмените липиди; от друга страна, няма никакви мотиви да се препоръчват много ниско-въглехидратни диети.¹⁶⁴

Приемът на захари не трябва да надхвърля 10% от общата енергия (в допълнение към количеството съдържащо се в натурални храни, като плодове и млечни продукти); по-рестриктивни съвети относно захарите могат да бъдат полезни при тези, които се нуждаят от редукция на телесното си тегло или при високи плазмени TG стойности, MetS или диабет. Безалкохолните напитки трябва да се консумират умерено от общото население и трябва драстично да се ограничат при лица с повишени TG стойности.^{158,159}

5.4.4. Алкохол

Умерената алкохолна консумация [до 20 g/ден (2 единици) за мъже и 10 g/ден (1 единица) за жени] е приемлива за употребяващи алкохолни напитки лица, при условие че TG нива не са повишени.

5.4.5. Тютюнопушене

Спирането на тютюнопушенето води до отчетлива полза по отношение на общия CV риск и по специално HDL-C, но трябва да се обърне особено внимание лицата спиращи пушенето да не увеличат телесното си тегло.¹⁶³

5.5. Хранителни добавки и функционални храни за лечение на дислипидемите

Развити са нови хранителни стратегии за подобряване на дислипидемите. Те се базират на промяна в някои „рискови“ хранителни компоненти или насърчаване на консумацията на „здравословни“ функционални храни и/или хранителни добавки със специална насоченост; тези т.нар. нутрацевтици могат да се използват като алтернатива или като допълнение към липидопонижаващи лекарства.¹⁸⁴ Хранителната оценка

на функционалните храни включва не само търсене на клинични данни за благоприятни ефекти съответстващи на подобро здраве или намаляване на болестния риск, но и демонстрация на добра поносимост и липса на големи нежелани реакции. Доказването на претенциите за здравословност отнасящи се до дадена храна трябва да се базира на резултати от интервентни проучвания при хора, които са потвърждават изявените претенции. Данните за функционалните храни, с които разполагаме досега, не са пълни; основен недостатък е липсата на базиращи се на диета интервентни изпитвания с достатъчна продължителност, така че да съответстват на естествената еволюция на дислипидемииите и CVD.

5.5.1. Фитостероли

Главните фитостероли са ситостерол, кампестерол и стигмастерол. Те се срещат естествено в растителните масла и в по-малки количества в зеленчуците, пресните плодове, кестените зърнените култури и варивата. Хранителният прием на растителни стероли варира между средно 250 mg/ден в северна Европа и ~500 mg/ден в средиземноморски страни. Фитостеролите се конкурират с холестерола за интестинална резорбция, като по този начин променят нивата на ТС.

Фитостероли се добавят към маргарини и растителни масла (функционален маргарин, масло и готварско олио), както и към йогурт и други храни; храните, в които са вложени в еквивалентни дози обаче, не влияят значимо на холестерол-понижаващата ефективност на фитостеролите.¹⁴² Дневната консумация на 2 g фитостероли може да понижи ефективно със 7–10% ТС и LDL-C (с известна степен на хетерогенност между индивидите), но има малък или няма ефект върху HDL-C и TG нива.¹⁴³ Въпреки че ефектът от консумацията на растителни стероли върху нивата на ТС е очевиден, все още не са проведени проучвания на резултатния ефект върху CVD. Мета-анализът на Robinson *et al.*¹³¹ показва обаче, че понижението на LDL-C се превръща в CV ползи, независимо от участващи механизъм. Необходимо е дългосрочно проследяване с цел потвърждаване на безопасността на редовната употреба на обогатени с фитостероли продукти. Възможното намаление на нивото на каротеноидите и мастно-разтворимите витамини от стеролите/станолиите може да бъде предотвратено с балансирана диета богата на тези хранителни съставки.¹⁸⁵ Въз основа на понижаването на LDL-C и отсъствието на неблагоприятни сигнали, функционалните храни с растителни стероли/станоли (най-малко 2 g/ден с основното хранене) може да се има предвид (i) при лица с високи холестеролови нива и интермедийерен или нисък глобален CV риск, които не покриват критериите за фармакотерапия; (ii) като добавка към фармакологичната терапия при високо- и много високорискови пациенти, които не успяват да достигнат прицелните стойности на LDL-C на фона на статини или имат статинова непоносимост; и (iii) при възрастни и деца (>6 години) с FH, при спазване на съвременните препоръки.¹⁴²

5.5.2. Монаколин и червено-дрожден ориз

Червено-дрожденият ориз (red yeast rice, RYR) е източник на ферментирал пигмент използван в Китай като отговорител за храна и овкусител в продължение на векове. Хипохолестеролемичните ефекти на RYR са свързани със статино-подобен механизъм – инхибиция на хидроксиетилглутарил-коензим А (HMG-CoA), редуктазата – на монаколините, които представляват активната съставка. Различните комерсиални препарати на RYR имат различни концентрации моноколини и понижават ТС и LDL-C в различна степен,¹⁴⁵ но дългосрочната безопасност на редовната консумация на тези проду-

кти не е изцяло документирана. Все пак, при някои хора консумирали тези нутрацевтици се съобщава за странични ефекти подобни на тези наблюдавани при статини. Нещо повече, качеството им може да варира в широки граници. В едно RCT от Китай при пациенти с CAD, приложеният частично пречистен екстракт от RYR е довел до редукация на рекурентните събития с 45%.¹⁴⁴ Не е проведено друго изпитване с цел потвърждаване на тези данни. Клинично значим хипохолестеролемичен ефект (до 20% редукация) е наблюдаван с препарати от RYR осигуряващи дневна доза ~2.5–10 mg монаколин К.¹⁴⁶ Нутрацевтици съдържащи пречистен RYR може да се имат предвид при лица с повишени концентрации на плазмения холестерол, които в светлината на общия си CV риск нямат показания за лечение със статини.

5.5.3. Хранителни фибри

Наличните данни последователно демонстрират ТС- и LDL-C-понижаващ ефект на водноразтворимите фибри от овесен и ечемичен бета-глюкан. Храни обогатени с тези фибри показват добра поносимост и ефективност и се препоръчват с цел понижаване на LDL-C в дневна доза минимум 3 g/ден.^{186,187}

5.5.4. Соев протеин

Соевият протеин се сочи като способен да предизвика скромнен LDL-C-понижаващ ефект, когато замества животински протеини в храната.¹⁵¹ След отчитане на промените в други компоненти на храната обаче това не се потвърждава.

5.5.5. Поликозанол и берберин

Поликозанол е натурална смес от дълговерижни алифатни алкохоли екстрахирани главно от восъка на захарната тръстика.¹⁸⁸ Проучванията показват, че поликозанол от захарна тръстика, ориз или пшеничен зародиш нямат значим ефект върху LDL-C, HDL-C, TGs, apoB, Lp(a), хомоцистеин, hs-CRP, фибриноген или факторите на кръвосъсирването.¹⁸⁹

Що се отнася до берберин, скорошен мета-анализ е направил оценка на ефектите му върху плазмените липиди при хора; с такава цел са проведени шест изпитвания: групата с берберин се състои от 229 пациенти, а контролната група – от 222 пациенти.¹⁹⁰ Проучванията, показващи статистически значима хетерогенност, са проведени до едно в Китай при лица от азиатски етнос. Сравнителната оценка между берберин и намеси в начина живот или плацебо показват, че в бербериновата група LDL-C и плазмените TG нива са по-ефективно редуцирани отколкото в контролната група. Поради липса на достатъчно качествени рандомизирани клинични изпитвания обаче, ефикасността на берберин за лечение на дислипидемия се нуждае от допълнително потвърждение.

5.5.6. n-3 ненаситени мастни киселини

Обсервационни данни подкрепят мнението, че приемът на риба (минимум два пъти седмично) и добавки съдържащи дълговерижни n-3 мастни киселини в ниска дозировка може да понижи риска от CV смърт и инсулт в рамките на първичната превенция, но няма големи ефекти върху метаболизма на плазмените липопротеини.¹⁸³ Фармакологични дози n-3 мастни киселини (2–3 g/ден) понижават TG нива с до 30%, но високите дозировки може да увеличат LDL-C. Алфа-линоленовата киселина (средноверижна n-3 мастна киселина съдържаща се в кестените, някои зеленчуци и масла от някои семена) има по-слаб ефект върху TG нива. Дълговерижните n-3 PUFAs също понижават постпрандиалния липемичен отговор.^{156,172}

5.6. Други характеристики на здравословната диета допринасящи за превенцията на сърдечно-съдовите заболявания

Резултатите от изпитване PREDIMED са отчетливо в подкрепа на диета инспирирана от традиционния средиземноморски начин на хранене като ефективен подход за приложение на фактора начин на живот за превенция на CVDs. Този вид диета се характеризира с редовна консумация на екстра върджин зехтин, плодове, ядки, зеленчуци и зърнени храни; умереният прием на риба и пилешко месо и ниският прием на млечни продукти, червено месо, обработени меса и сладки; по време на хранене се консумира умерено количество вино.¹³⁷ Хранителните съставки избрани въз основа на този модел на хранене се препоръчват за първична и вторична превенция на CVD.

Важна характеристика на този вид диета е консумацията на големи количества различни плодове и зеленчуци, които осигуряват достатъчно количество и разнообразие от минерали, витамини и антиоксидантни, по-специално полифеноли. В момента се натрупват нови данни за възможни благоприятни ефекти на тези вещества – съдържащи се и в зехтина, червеното вино, кафето, чая и какаото – върху субклиничното възпаление и ендотелната функция, както и благоприятният им ефект върху плазмените TGs на гладно и особено в постпрандиалния период.

Що се отнася до консумацията на риба, препоръките към общата популация са за поне две порции седмично с цел превенция на CVD, едновременно с редовна консумация на други хранителни източници на n-3 PUFAs (ядки, соево масло и масло от ленено семе). За вторична превенция вече не

Каре 8: Обобщение на мерките засягащи начина на живот и избора на здравословна храна с цел повлияване на общия сърдечно-съдов риск

Препоръките към храната винаги трябва да държат сметка за местните хранителни навици; трябва обаче да се насърчава интерес към избора на здравословна храна в други общности.

Храната трябва да бъде разнообразна. Калорийният прием трябва да се коригира с цел предотвратяване на наднормено тегло и затлъстяване.

Трябва да се насърчава консумация на плодове, зеленчуци, варива, ядки, пълнозърнести житни храни и (особено мазна) риба.

Храните богати на транс- или наситени мазнини (твърди маргарини, тропически масла, тлъсто или готвено месо, бонбони, сметана, масло, обикновено сирене) трябва да бъдат заменени с горните храни и с мононенаситени мазнини (екстра върджин зехтин) и полиненаситени мазнини (нетропически растителни масла) с цел транс-мазнините да съставляват <1.0% от общия енергиен прием, а наситените мазнини <10% (<7% при наличие на високи плазмени холестеролови нива).

Приемът на сол трябва да бъде намален до <5 g/ден чрез избягване на трапезната сол, ограничаване на солта при готвене и избор на пресни и замразени непосолени храни; много от готовите и лесни за консумация храни, включително хлебни продукти, са с високо съдържание на сол.

На тези, които консумират алкохолни напитки, трябва да се препоръча умереност (<10 g/ден за жени и <20 g/ден за мъже), а на пациенти с хипертриглицеридемия - въздържание.

Приемът на напитки и храни с добавена захар, особено безалкохолните напитки, трябва да се ограничи, особено при лица с наднормено тегло, хипертриглицеридемия, метаболитен синдром или диабет.

Трябва да се насърчава физическа активност целяща редовни физически упражнения за не по-малко от 30 min/ден всеки ден.

Трябва да се избягва употреба и излагане на тютюневи продукти.

се препоръчва употреба на добавки с n-3 PUFA, предвид новите данни, които показват, че няма полза по отношение на CVD от тези добавки при лица, които вече са преживяли CV инцидент. Предишните RCTs, показващи благоприятен ефект на омега-3 добавки, не са проведени по заслепен начин или са позволявали употреба на ниски дози стандартни CV медикации (например статини).

Приемът на сол трябва да се ограничи до <5 g/ден чрез намаляване на количеството готварска сол използвана за овкусяване на храната, но особено чрез редуция на консумацията на храни, чиято трайност и повишена чрез осоляване; тези препоръки са по-стриктни при лица с хипертония или MetS.¹³²⁻¹³⁴

Изборът на храни с цел понижаване на TC и LDL-C е обобщен в Таблица 13. В Каре 9 са изброени мерките по отношение на начина на живот и подборът на здравословна храна за повлияване на общия CV риск. Всички индивиди трябва да получат указания за начин на живот целящ понижаване на риска от CVD. Високорисковите лица, особено тези с дислипидемия, трябва да получат по възможност специализирани хранителни инструкции.

6. Лекарства за лечение на хиперхолестеролемия

6.1. Статини

6.1.1. Механизъм на действие

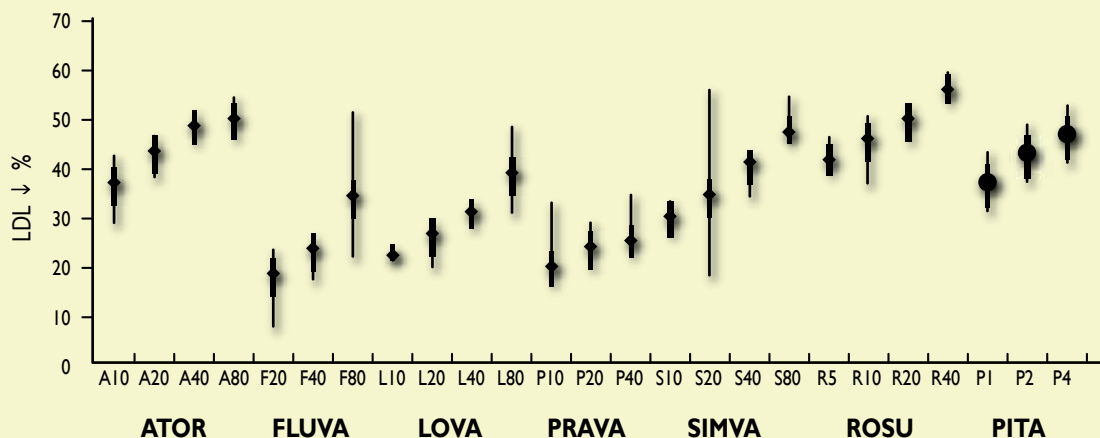
Статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб чрез конкуритивна инхибиция на HMG-CoA редуктазната активност. Намалението на втърклетъчната концентрация на холестерол предизвиква повишена експресия на LDLR по повърхността на хепатоцитите, което има за резултат повишено захващане на LDL-C от кръвта и понижена плазмена концентрация на LDL-C и други аром-съдържащи липопротеини, включително богати на TG частици.

Степента на редуция на LDL-C е дозо-зависима и варира между различните статини (допълнителна Фигура А и допълнителна Таблица А).¹⁹¹ Съществуват и значителни вариации в понижението на LDL-C между отделните индивиди при една и съща доза дадено лекарство.⁶¹

Недостатъчният отговор към статиново лечение в клинични проучвания се дължи до известна степен на лош комплайнс, но може да бъде обяснен и с генетична основа включваща вариации в гените за холестеролов метаболизъм и статиново усвояване и метаболизъм в черния дроб.^{192,193} Допълнително трябва да се имат предвид състояния водещи до повишен холестерол (напр. хипотиреоидизъм). Всъщност, вариациите в статиновия отговор между индивидите налагат задължително мониториране на индивидуалния отговор след започване на терапията.

6.1.2. Ефикасност на превенцията на сърдечно-съдовото заболяване в клинични проучвания

Статините са сред най-проучените лекарства за превенция на CVD, а и разглеждането на отделни проучвания излиза извън рамките на настоящите препоръки. Редица широкомащабни изпитвания демонстрираха, че статините намаляват значително CV заболяемост и смъртност в рамките на първичната и вторичната превенция, при двата пола и във всички възрастови групи. Има и данни, че статините забавят прогресията или даже водят до регресия на коронарната атеросклероза.



Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther* .2010;35:139-151
 Mukhtar RY, et al. *Int J Clin Pract* . 2055;59(2):239-252

Допълнителна фигура А: Системен преглед и мета-анализ на терапевтичната еквивалентност на статините.
 ATOR = аторвастатин; FLUVA = флувастатин; LOVA = ловастатин; PRAVA = правастатин; SIMVA = симвастатин; ROSU = розувастатин; PITA = питавастатин.

Мета-анализи. Направени са голям брой мета-анализи с цел изследване на ефекта на статините сред по-големи популации и в подгрупи.^{64–66,68,129,194–200} В анализа на голяма база данни на Cholesterol Treatment Trialists (CTT) са включени >170 000 участници и 26 RCTs със статини.⁶⁴ В него се съобщава за 10% пропорционална редукция на общата смъртност и 20% пропорционална редукция на случаите на смърт от CAD при всяка понижаване на LDL-C с 1.0 mmol/L (40 mg/dL). Рискът от големи коронарни инциденти намалява с 23%, а рискът от инсулт намалява със 17% при всяко понижаване на LDL-C с 1 mmol/L (40 mg/dL). Ползите са били от еднакъв порядък във всички изследвани подгрупи. Благоприятните ефекти са сигнификантни през първата година, но още по-големи в следващите години. Не е установено повишение на риска от смърт по не-CV причини, включително злокачествена болест, при лица получаващи статини. Други ме-

та-анализи потвърждават горните резултати и достигат по същество до еднакви изводи. Повечето от мета-анализите включват проучвания при първична превенция, както и при вторична превенция. Абсолютната полза от статиновото лечение може да не бъде толкова отчетлива при първична превенция, когато пациентите са типично с по-нисък риск. Няколко мета-анализа проучват специфично първичната превенция със статини.^{66,68,199} Най-големият от тях е публикуван като кохранов обзор през 2013 г.²⁰⁰ Анализът включва 19 проучвания с различни статини при донякъде различни включващи критерии. В този анализ общата смъртност е намаляла с 14%, CV инциденти с 27%, фаталните и нефаталните коронарни инциденти с 27% и инсултът с 22% за всяка редукция на LDL-C с 1 mmol/L (40 mg/dL). Релативната редукция на риска при първична превенция е почти същата като тази наблюдавана при вторична превенция. Сходни резултати са

Допълнителна таблица А : Процентно намаление на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) необходимо за постигане на целите като функция от стартовата стойност.

| Starting LDL-C | | Reduction to reach LDL-C goal, % | | |
|----------------|---------|----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| mmol/L | ~mg/dL | <1.8 mmol/L (~70 mg/dL) | <2.6 mmol/L (~100 mg/dL) | <3 mmol/L (~115 mg/dL) |
| >6.2 | >240 | >70 | >60 | >55 |
| 5.2–6.2 | 200–240 | 65–70 | 50–60 | 40–55 |
| 4.4–5.2 | 170–200 | 60–65 | 40–50 | 30–45 |
| 3.9–4.4 | 150–170 | 55–60 | 35–40 | 25–30 |
| 3.4–3.9 | 130–150 | 45–55 | 25–35 | 10–25 |
| 2.9–3.4 | 110–130 | 35–45 | 10–25 | <10 |
| 2.3–2.9 | 90–110 | 22–35 | <10 | – |
| 1.8–2.3 | 70–90 | <22 | – | – |

наблюдавани в анализи на статиново лечение при лица с нисък риск от съдова болест.⁶⁶ Трябва да се подчертае обаче, че при лица с по-нисък риск абсолютната редукция на риска е също по-ниска.

Наличните понастоящем данни от мета-анализи подсказват, че клиничната полза е до голяма степен независима от вида статин, но зависи от степента на понижаване на LDL-C, поради което избраният статин трябва да се съобрази с прицелната стойност на LDL-C goal за дадения пациент.

Предлага се следната схема:

- Количествена оценка на общия CV на дадения пациент.
- Запознаване на пациента с решенията свързани с овладяване на CV риск.
- Определяне на прицелните стойности на LDL-C за даденото рисково ниво.
- Изчисляване на процентната редукция на LDL-C необходима за постигане на тази цел.
- Избор на статин и доза, които най-често осигуряват определената редукция.
- Отговорът към статиновото лечение е вариабилен, по тази причина може да се наложи контролирано повишаване на дозата.
- Ако с най-високата толерирана статинова доза не се достигне поставената цел, трябва да се обсъдят лекарствени комбинации.
- Допълнително, при лица с много висок и висок риск трябва да се постигне редукция на LDL-C с $\geq 50\%$.

Има, разбира се, общи критерии за избор на лекарства. Фактори, като клинично състояние на лицето, придружаващи медикации, лекарствена поносимост, локална лечебна традиция и лекарствена цена играят основна роля за определяне на окончателния избор на лекарство и доза.

Други ефекти на статините. Въпреки че главният ефект на статините е понижаване на LDL-C, има вероятност за редица други потенциално важни ефекти (плейотропни ефекти на статините).^{201,202} Потенциално значими за превенцията на CVD сред тези ефекти са противовъзпалителните и антиоксидантните ефекти на статиновото лечение. Те са установени *in vitro* и в експериментални системи, но клиничното им значение остава неясно.²⁰³

Направена е оценка и на ефектите на статините върху редица други клинични състояния, включително деменция,²⁰⁴ чернодробна стеатоза,²⁰⁵ онкологични болести,^{206,207} венозен тромбоемболизъм²⁰⁸ и поликистичен овариален синдром.²⁰⁹ Получените данни са противоречиви и до този момент не са доказани клинично значими ефекти при тези състояния. Статините понижават и TGs с 30–50%, а могат и да повишат HDL-C с 5–10%. Относно показанията за статини при HTG, вижте точка 7.4.

Предполагаемият ефект върху болестта на Алцхаймер беше напоследък разгледан в кохранов анализ, който не съобщава за сигурен положителен ефект от статините. От друга страна, публикуваните отделни случаи на неврокогнитивни нежелани ефекти не се потвърдиха в анализи на големи популации от пациенти или в мета анализи.²¹⁰

6.1.3. Нежелани ефекти на статините

Статините се различават по своята абсорбция, бионаличност, свързване с плазмените протеини, екскреция и разтворимост. Ловастатин и симвастатин са лекарствени предшественици, докато останалите съществуващи статини се предлагат в активните си форми. Степента им на резорбция варира между 20 и 98%. Много статини претърпяват значи-

телен чернодробен метаболизъм през цитохром P450 изоензими (CYPs), с изключение на правастатин, розувастатин и питавастатин. Тези ензими са локализирани главно в черния дроб и чревната стена. Въпреки че статините по принцип са с добра поносимост, когато се предписват статини трябва да се имат предвид някои нежелани ефекти.

Мускулатура. Мускулните симптоми са най-често описваните клинично значими нежелани ефекти на статиновото лечение.⁵⁷ Рабдомиолизата е най-тежката форма на статин-индуцирана миопатия, характеризираща се със силни мускулни болки, мускулна некроза и миоглобинурия, която потенциално може да доведе до бъбречна недостатъчност и смърт. При рабдомиолизата нивата на креатин киназата (СК) са повишени най-малко 10 пъти, често до 40 пъти над горната граница на нормата.²¹¹ Честотата на рабдомиолизата се изчислява на 1–3 случая/100 000 пациенто-години.²¹² По-често описвана форма на мускулен нежелан ефект е мускулната болка и чувствителност (миалгия) без покачване на СК или големи функционални нарушения. Действителната честота на този нежелан ефект обаче е неизвестна и варира между различните съобщения. В мета-анализи на RCTs не е доказана повишена честота в групите лекувани със статини.^{213,214} От друга страна, в обсервационни проучвания съобщаваната честота варира между 10 и 15%.^{215,216} Едно проучване със специфична насоченост към ефектите от статините върху мускулните симптоми дава ~5% честота на мускулните оплаквания.²¹⁷ Диагнозата се базира на клинични наблюдения и на това дали симптомите изчезват след спиране на статините и рецидивират след повторно включване. Симптоматиката често е неясна, а връзката със статиновото лечение е често трудно доказуема. При пациенти с висок риск от CVD от първостепенна важност е диагнозата да се докаже преди пациентът да бъде лишен от ползните ефекти на статиновото лечение. Идентифицирани са рискови фактори за нежелани мускулни ефекти. Сред тях трябва да се обърне особено внимание на взаимодействието с придружаващата лекарствена терапия (вижте по-долу). Предлаганият практически подход при мускулна симптоматика е даден в допълнителен материал. При пациенти с висок или много висок риск от CVD, трябва да се има предвид лечение с най-високата поносима доза статин, в комбинация с инхибитор на холестероловата абсорбция, а по възможност трябва да се има предвид и PCSK9 инхибитор.^{218,219} Няколко проучвания показва значителен LDL-C-понижаващ ефект при алтерниращо приложение, например през ден или два пъти седмично, на аторвастатин или розувастатин.^{57,220} Въпреки че липсват изпитвания с клиничен краен резултат, този вид лечение трябва да се има предвид при високорискови пациенти, които не толерират ежедневен прием на статин.

Черен дроб. Активността на аланин аминотрансферазата (ALT) в плазмата се използва най-често за оценка на хепатоцелуларно увреждане. Леки покачвания на ALT настъпват при 0.5–2.0% от пациентите на статиново лечение, по-често при мощни статини или високи дози. Обичайната дефиниция за клинично значимо покачване на ALT е трикратно повишение спрямо горната граница на нормата (ULN) в две отделни изследвания. За лекото повишение на ALT не е доказано, че има връзка с истинска хепатотоксичност или промени в чернодробната функция. Прогресията към чернодробна недостатъчност е изключително рядка, поради което вече не се препоръчва рутинно мониториране на ALT по време на статиново лечение.²²¹ Пациенти с леко начално, дължащо се на стеатоза, повишение на ALT са проучени по време на

статиново лечение и няма данни, че статините причиняват влошаване на чернодробната болест.²²²⁻²²⁴

Диабет. Има данни показващи повишен риск от дислипидемия и развитие на диабет тип 2 при пациенти на статиново лечение. В мета-анализ включващ 91 140 лица относителният риск е нараснал с 9% спрямо плацебо. Абсолютният риск се е увеличил с 0.2%.

Наблюдава се и минимално, клинично незначимо покачване на гликирания хемоглобин (HbA1C). Броят необходим за поява на един случай на диабет се изчислява на 255 за период от 4 години.²²⁵ Рискът обаче е по-голям при употреба на по-мощни статини във високи дози,²²⁶ а рискът от диабет е по-висок в напреднала възраст и при наличие на други рискови фактори за диабет, като наднормено тегло или инсулинова резистентност.²²⁷ В заключение, абсолютната редукция на риска от CVD при високорискови пациенти надхвърля възможните неблагоприятни ефекти от малкото повишение на честотата на диабета.

Бъбреци. Ефектът на статиновото лечение върху бъбречната функция все още се дебатира. Скоросен кохранов анализ не открива потвърждение за благоприятни ефекти върху бъбречната функция във основа на проучвания, в които е изследван креатининов клирънс; не се наблюдават и неблагоприятни ефекти.²²⁸ Повишена честота на протеинурията се съобщава при всички статини, но е по-подробно анализирана при розувастатин, най-вероятно заради честата протеинурия наблюдавана при по-висока доза (80 mg). При доза от 80 mg се съобщава честота 12%. С одобрените дози до 40 mg честотата е много по-ниска и съответства на тази при други статини. Протеинурията предизвикана от статини е с тубуларен произход и вероятно се дължи на намалена тубулна реабсорбция, а не на гломерулна дисфункция.²²⁹ В експериментални системи се установява понижена пиноцитоза в бъбречните клетки. Сталин-индуцираната понижена пиноцитоза е пряко свързана с инхибицията на холестероловата синтеза.²³⁰ В клинични изпитвания честотата на протеинурията е по начало ниска и в повечето случаи не надвишава тази с плацебо.²³¹

6.1.4. Взаимодействия

Редица важни лекарствени взаимодействия със статини са описани като повишаващи риска от неблагоприятни ефекти.

Таблица 15: Лекарства, които потенциално взаимодействат със статини метаболизирани от CYP3A4, с което се повишава риска от миопатия и рабдомиолиза

| Лекарства против инфекция | Калциеви антагонисти | Други |
|---------------------------|----------------------|------------------|
| Итраконазол | Верапамил | Циклоспорин |
| Кетоконазол | Дилтиазем | Даназол |
| Позаконазол | Амлодипин | Амиодарон |
| Еритромицин | | Ранолазин |
| Кларитромицин | | Сок от грейпфрут |
| Телитромицин | | Нефазодон |
| HIV протеазни инхибитори | | Гемфиброзил |

По Egan and Colman²³² и Wiklund et al.²³³

Инхибиторите и индукторите на ензимните пътища участващи в статиновия метаболизъм са обобщени в Таблица 15. Всички съществуващи статини, с изключение на правастатин, розувастатин и питавастатин, са подложени на интензивен чернодробен метаболизъм посредством CYPs. Тези изоензими присъстват главно в черния дроб и червата. Правастатин не се преработва от системата CYP, а се метаболизира чрез сулфация и конюгация. Най-голямо е изобилието на CYP3A изоензими, но други изоензими, като CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 често участват в метаболизма на статините. И така, други фармакологични субстрати на посочените CYPs могат да се намесят в статиновия метаболизъм. От друга страна, статиновата терапия може да се намеси в катаболизма на други лекарства, които се метаболизират от същата ензимна система.

Комбинацията от статини и фибрати могат да засилят риска от миопатия. Този риск е най-висок за гемфиброзил, поради което комбинацията гемфиброзил плюс статини трябва да се избягва. Повишението на риска от миопатия при комбиниране на статини с други фибрати, като фенофибрат, безафибрат или ципрофибрат изглежда слабо.^{234,235} Повишеният риск от миопатия при никотиновата киселина се дебатират, но скоросни обзори не откриват риск от миопатия във връзка с това лекарство.^{236,237}

6.2. Секвестранти на жлъчните киселини

6.2.1. Механизъм на действие

Жлъчните киселини се синтезират в черния дроб от холестерол и се излъчват в чревния лумен, но повечето жлъчна киселина се връща в черния дроб от терминалния илеум чрез активна абсорбция. Двата по-стари секвестранта на жлъчни киселини, холестирамин и колестипол, са свързващи жлъчна киселина обменни смоли. Напоследък беше въведено синтетичното лекарство колесевелам. Секвестрантите на жлъчна киселина не се абсорбират системно и не се променят от храносмилателните ензими, поради което благоприятните клинични ефекти са индиректни. Чрез свързване на жлъчните киселини лекарствата предотвратяват навлизането на жлъчни киселини в кръвта и по този начин отстраняват голяма част от жлъчните киселини от ентеро-хепаталната циркулация. Лишеният от жлъчка черен дроб, синтезира по-голямо количество жлъчка от чернодробните депа на холестерол. Намаленото връщане на жлъчна киселина към черния дроб води до увеличаване на ключовите ензими отговорни за синтезата на жлъчни киселини от холестерол, по-специално CYP7A1. Засилването на холестероловия катаболизъм до жлъчни киселини предизвиква компенсаторно повишение на активността на чернодробните LDLR, което води до отстраняване на LDL-C от циркулацията и по този начин до понижаване на нивата на LDL-C. Тези средства понижават и нивата на глюкозата при хипергликемични пациенти. Скоросен кохранов обзор установява, че колесевелам, добавен към други противодиабетни средства, показва значими ефекти върху гликемичния контрол; необходими са обаче още проучвания за отражението върху CV риск.²³⁸

6.2.2. Ефикасност в клинични проучвания

При максимална доза от 24 g холестирамин, 20 g колестипол или 4.5 g колесевелам се наблюдава понижаване на LDL-C с 18–25%. Не се съобщава за значим ефект върху HDL-C, до-

като при някои предразположени пациенти TGs могат да се покачат.

В клинични изпитвания секвестрантите на жлъчни киселини имат голям принос за доказване на значението на понижения LDL-C за намаляване на риска от CV събития при лица с хиперхолестеролемия, а ползата е пропорционална на степента на понижение на LDL-C. Проучването им обаче предшества въвеждането на много от съвременните средства за лечение.^{239–241}

6.2.3. Неблагоприятни ефекти и взаимодействия

Нежеланите гастро-интестинални ефекти (най-често флатуленция, констипация, диспепсия и гадене) са често налице при тези лекарства, дори и в ниски дози, което ограничава практическото им приложение. Тези неблагоприятни ефекти могат да бъдат потиснати чрез започване на лечението в ниски дози и прием на лекарствата с обилно количество течности. Дозата трябва да се повишава постепенно. Има съобщения за понижена абсорбция на мастноразтворими витамини. Тези лекарства могат при някои пациенти да повишат допълнително нивата на циркулиращите TGs. Секвестрантите на жлъчните киселини показват големи лекарствени взаимодействия с много от често предписваните лекарства и следователно трябва да се приемат 4 h преди или 1 h след други лекарства. Колесевелам представлява по-нова форма секвестрант на жлъчните киселини, който показва по-добра поносимост от холестирамин. Колесевелам взаимодейства по-слабо с други лекарства и може да се взема едновременно със статини и други лекарства.²⁴²

6.3. Инхибитори на холестероловата абсорбция

6.3.1. Механизъм на действие

Езетимиб е първото липидопонижаващо лекарство, което инхибира интестиналното усвояване на хранителен и жлъчен холестерол, без да повлиява абсорбцията на мастноразтворими хранителни съставки. Чрез инхибицията на холестероловата абсорбция на нивото на четковидната граница на червата [посредством взаимодействие с Niemann-Pick C1-подобен протеин 1 (NPC1L1)], езетимиб намалява количеството холестерол достигащ до черния дроб. В отговор на намалената холестеролова доставка черният дроб реагира с повишена експресия на LDLR, което от своя страна води до повишен клирънс на LDL-C от кръвта.

6.3.2. Ефикасност в клинични проучвания

В клинични проучвания монотерапията с езетимиб понижава LDL-C при пациенти с хиперхолестеролемия с 15–22%. Комбинираната терапия с езетимиб и статин осигурява допълнителна редукция на нивата на LDL-C с 15–20%. Ефикасността на езетимиб в съчетание със симвастатин беше обект на изследване при лица с аортна стеноза в проучване Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS),²⁴³ а при пациенти с CKD в Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (вижте точки 9.7.3 и 9.9.2). И в двете изпитвания, SEAS и SHARP, беше демонстрирано понижено на CV събития в рамото симвастатин–езетимиб vs. плацебо.^{243,244}

В Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) езетимиб е бил прибавен към симвастатин (40 mg) при пациенти преживяли ACS.⁶³ Общият брой на рандомизирани пациенти е 18 144, а за

срок от 7 години 5314 са претърпели CV инцидент; В групата вземащи симвастатин плюс езетимиб са регистрирани 170 инцидента по-малко от тези в контролната група (32.7 vs. 34.7%) (P = 0.016). Средната стойност на LDL-C по време на проучването е била 1.8 mmol/L в симвастатиновата група и 1.4 mmol/L при пациентите вземащи езетимиб плюс симвастатин. В това изпитване и исхемичният инсулт е редуциран с 21% (P = 0.008). Няма данни за вреди от допълнителната редукция на LDL-C. В групата пациенти лекувани преди това със статини до достигане на прицелните стойности, абсолютната полза от добавяне на езетимиб е била малка, макар и сигнификантна. Все пак, проучването потвърждава предположението, че понижаването на LDL-C със средства различни от статините е благотворно и може да се приложи без нежелани реакции. Благоприятният ефект на езетимиб се потвърждава и от генетични проучвания на мутациите в NPC1L1. Установява се, че естествено настъпващите мутации, които инактивират този протеин, са свързани с понижен плазмен LDL-C и намален риск от CAD.²⁴⁵

Взети заедно с други проучвания, като PRECISE-IVUS,²⁴⁶ IMPROVE-IT потвърждава очакванията, че езетимиб трябва да се използва като терапия от втора линия в съчетание със статини, когато терапевтичната цел не е постигната с максимално толерирана статинова доза или при пациенти с непоносимост към статини или с противопоказания към тези средства.

6.3.3. Неблагоприятни ефекти и взаимодействия

Езетимиб се резорбира бързо и се метаболизира екстензивно до фармакологично активен езетимиб глюкуронид. Препоръчаната доза от 10 mg/ден езетимиб може да се приеме сутрин или вечер без оглед на приема на храна. Не са установени клинично значими влияния на възрастта, пола или расата върху фармакокинетиката на езетимиб, а при пациенти с леко чернодробно увреждане или лека до тежка бъбречна недостатъчност не е необходима корекция на дозата. Езетимиб може да се приложи едновременно с всякаква доза от всеки статин. Не се съобщават големи неблагоприятни ефекти; най-честите нежелани реакции са умерено покачване на чернодробните ензими и мускулни болки.

6.4. PCSK9 инхибитори

6.4.1. Механизъм на действие

Напоследък стана достъпен нов клас лекарства, PCSK9 инхибитори, които са насочени срещу протеин (PCSK9) участващ в контрола на LDLR.²⁴⁷ По-високите нива/функции на този протеин в плазмата намаляват експресията на LDLR чрез стимулиране след свързване на лизозомния катаболизъм на LDLR и повишаване на концентрациите на LDL-C, докато по-ниските нива/функции на PCSK9 водят до по-ниски нива на LDL-C.²⁴⁸ Терапевтичните стратегии са разработени лавно чрез използване на моноклонални антитела, които понижават нивата на LDL-C с ~60%, независимо от наличието на фонова липидопонижаваща терапия. Механизъмът на действие е свързан с понижено на пазените нива на PCSK9, чието отсъствие води до невъзможност за свързване на LDLR. Тъй като това взаимодействие води до вътреклетъчно разграждане на LDLR, по-ниските нива на циркулиращия PCSK9 има за резултат по-висока експресия на LDLRs върху клетъчната повърхност и по този начин редукция на нивата на циркулиращия LDL-C.²⁴⁸

6.4.2. Ефикасност в клинични проучвания

Европейската агенция по лекарствата (European Medicines Agency, EMA) и Американската администрация по храните и лекарствата (US Food and Drug Administration, FDA) одобриха наскоро две моноклонални антитела (Mabs) за контрол на повишения LDL-C. Ефикасността по отношение на редуцията на LDL-C е в диапазон 50–70%, независимо от наличието на фонова терапия (статици, езетимиб и т.н.); предварителни данни от фаза 3 изпитвания показват намаление на CV събития съответстващо на постигнатата редукция на LDL-C.^{115,116} Скоросен мета-анализ потвърди тези данни.²⁴⁹ Не се съобщава за съществени ефекти върху HDL-C или плазмените TGs. TG ефект трябва да бъде препотвърден в популации с по-високи плазмени TG нива.

Предвид механизма на действие, тези лекарства понижават ефективно LDL-C при всички пациенти със способност за експресия на LDLRs в черния дроб. По тази причина, този фармакологичен подход е ефективен при преобладаващото мнозинство пациенти, включително тези с хетерозиготна FH (HeFH) и, макар и в по-малка степен, при тези с хомозиготна FH (HoFH) с остатъчна LDLR-експресия. Рецептор-дефицитната HoFH показва слаб отговор към терапията.

Лица с много висок общ CV риск, лица с HeFH (и някои с HoFH) на максимално толерирани дози терапия от първа и втора линия и/или на афереза и които са с „непоносимост“ към статини с персистиращи високи нива на LDL-C са логични кандидати за употреба на тези лекарства.

6.4.3. Неблагоприятни ефекти и взаимодействия

Анти-PCSK9 Mabs се инжектират подкожно, обикновено през седмица, в дози до 150 mg. Потенциал за взаимодействие с перорално абсорбиращи се лекарства липсва, тъй като те не взаимодействат на фармакокинетично или фармакодинамично ниво. Anti-PCSK9 Mabs не модулират пътищата участващи в биотрансформацията или лекарственото усвояване/изгонване от клетките. Сред най-често съобщаваните нежелани ефекти са сърбеж в мястото на инжектиране и грипоподобни оплаквания. В някои проучвания се описват съобщавани от пациентите невро-когнитивни ефекти. Тази находка налага допълнителни изследвания.²⁵⁰

6.5. Никотинова киселина

Никотиновата киселина има широко липидо-модулиращо действие, покачайки HDL-C по дозо-зависим начин до 25% и понижавайки LDL-C с 15–18%, а TGs с 20–40% в доза 2 g/ден. Никотиновата киселина в посочената доза е единственото средство за понижаване на нивата на Lp(a) до 30%. След като две големи проучвания с никотинова киселина, едното с ниацин с удължено освобождаване²⁵¹ а другото с ниацин плюс ларопипрант,²⁵² не показаха полезни резултати, а по-скоро повишаване на честотата на сериозните нежелани реакции, в момента в Европа не е одобрено нито едно лекарство съдържащо никотинова киселина. За ролята на ниацин при хипертриглицеридемия, вижте глава 7.6.

6.6. Лекарствени комбинации

Въпреки че при много пациенти прицелните стойности на LDL-C се постигат с монотерапия, значителна пропорция високорискови лица или пациенти с много високи нива на LDL-C се нуждаят от допълнително лечение. Има и пациенти, които

са с непоносимост към статини или не понасят по-високи статинови дози. В тези случаи трябва да се има предвид комбинирана терапия (Таблица 19). Повече информация за статиновата непоносимост е дадена в *Допълнителна Фигура С*.

6.6.1. Статини и инхибитори на холестероловата абсорбция

Комбинацията от статини и езетимиб се обсъжда по-горе (вижте точка 6.3.2).

6.6.2. Статини и секвестранти на жлъчните киселини

Комбинацията от статин и холестирамин, колестипол или колесевелам би могла да бъде от полза за достигане на прицелните стойности на LDL-C. Добавянето на секвестрант на жлъчните киселини към статин намалява LDL-C средно с още 10–20%. Няма обаче публикувани изпитвания за клиничен изход с комбинация от конвенционални секвестранти на жлъчните киселини или колесевелам и други лекарства. С коронарна ангиография се установява, че комбинацията намалява атеросклерозата.²⁵³

6.6.3. Други комбинации

При високорискови пациенти, като тези с FH, или в случаи на статинова непоносимост, могат да се имат предвид други комбинации. Едновременното приложение на езетимиб и

Таблица 16: Препоръки към фармакологичното лечение на хиперхолестеролемията

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|---|-------------------|-------------------|------------------|
| Повишаване на дозата на предписваните статини до най-високата препоръчвана доза или най-високата толерирана доза с цел достигане на определените прицелни нива. | I | A | 62, 64, 68 |
| В случай на статинова непоносимост трябва да се имат предвид езетимиб или секвестранти на жлъчни киселини, или комбинация от тях. | IIa | C | 239, 256, 257 |
| Ако целта не е постигната, трябва да се има предвид комбинация от статин и инхибитор на холестероловата абсорбция. | IIa | B | 63 |
| Ако целта не е постигната, трябва да се има предвид комбинация от статин и секвестрант на жлъчни киселини. | IIb | C | |
| При пациенти с много висок риск и персистиращ висок LDL-C, въпреки лечението със статин в максимално толерирани дози в комбинация с езетимиб или при пациенти с непоносимост към статини, може да се има предвид PCSK9 инхибитор. | IIb | C | 115, 116 |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

секвестранти на жлъчните киселини (колесевелам, колести-пол или холестирамин) е довело до допълнителна редукция на нивата на LDL-C без допълнителни нежелани ефекти в сравнение с постоянния самостоятелен прием на секвестранти на жлъчните киселини.²⁵⁴ Не са правени проучвания за клиничен изход с тези комбинации. Функционални храни съдържащи фитостероли, както и растителни стерол-съдържащи таблетки допълнително понижават нивата на LDL-C с 5–10% при пациенти вземащи постоянна доза статин, а тази комбинация е и добре поносима и безопасна.^{142,255} Фитостеролите и растителните стероли трябва да се вземат след хранене. Все още не се знае обаче, дали това би могло да намали риска от CVD, тъй като не са проведени изпитвания за CV клинични резултати с растителни стероли или станали в комбинация с други липидопонижаващи лекарства. Комбинацията от червени дрожди и статини не се препоръчва.

При пациенти с много висок риск, с персистиращ висок LDL-C, въпреки лечението с максимално толерирана статинова доза в комбинация с езетимиб, или при пациенти със статинова непоносимост, може да се има предвид PCSK9 инхибитор.

Препоръки за лечение на хиперхолестеролемия са дадени в Таблица 16.

7. Лекарства за лечение на хипертриглицеридемията

7.1. Триглицериди и риск от сърдечно-съдово заболяване

Въпреки че ролята на TGs като рисков фактор за CVD е обект на голям дебат, нови данни потвърждават ролята на богатите на TGs протеини като рисков фактор за CVD.⁸⁷ Големи проспективни проучвания докладваха, че постпрандиалните TGs предсказват по-точно риска от CAD от TGs на гладно.^{98,99} Скорешни данни от генетични проучвания използващи менделова рандомизация показват последователна връзка на постпрандиалните TG нива и остатъчния холестерол с повишен риск от CV събития и общата смъртност.^{86,107} Остатъчният холестерол е изчислен параметър в тези проучвания и се равнява на TC – (HDL-C + LDL-C). Тези генетични данни затвърдиха позицията на остатъчния холестерол като каузален фактор за атеросклероза и CV събития.⁷⁵ Напоследък се оказа, че остатъчният холестерол е добър сурогатен маркер за TGs и остатъците.⁹⁰ Обременяването с HTG като рисков фактор за CVD се подчертава от факта, че към една трета от възрастните индивиди имат TG нива >1.7 mmol/L (150 mg/dL).²⁵⁸ HTG се обуславят от различни причини (Таблица 17), с най-важна роля за CV превенция от които е полигенният ѝ характер.

7.2. Дефиниция на хипертриглицеридемията

Дефиницията на различните категории повишени TG нива на гладно показва леки вариации в различни препоръки и указания.^{67,259} Съгласно консенсусния документ на EAS, лека до умерена HTG има при TGs >1.7 mmol/L (150 mg/dL), но <10 mmol/L (880 mg/dL); TGs >10 mmol/L се определят като тежка HTG.²⁶⁰ Възраст/пол, раса/етнос и начин на живот са модулиращи фактори на популационно ниво за серумните TGs. Сред населението на Копенхаген ~27% са имали TGs >1.7 mmol/L.⁷⁵

Таблица 17: Възможни причини за хипертриглицеридемия

| |
|--|
| Генетично предразположение |
| Затлъстяване |
| Диабет тип 2 |
| Алкохолна консумация |
| Храна с високо съдържание на прости въглехидрати |
| Бъбречна болест |
| Хипотиреоидизъм |
| Бременност (физиологичните триглицеридни концентрации се удвояват по време на третия триместър) |
| Парапротеинемия и автоимунни нарушения, като системен лупус еритематозус |
| Редица лекарства, включително: <ul style="list-style-type: none"> • Кортикостероиди • Естрогени, особено пероралните • Тамоксифен • Антихипертензивни средства: адренергични бета-блокаращи средства (в различна степен), тиазиди • Изотретиноин • Свързващи жлъчните киселини смоли • Циклоспорин • Антиретровирусни режими (протеазни инхибитори) • Психотропни лекарства: фенотиазини, второ поколение антипсихотици |

Тежката HTG е рядка и е типично свързана с моногенни мутации. Тежката HTG е свързана с повишен риск от панкреатит.

7.3. Стратегии за контрол на плазмените триглицериди

Желателно е ниво на TGs на гладно ≤ 1.7 mmol/L (150 mg/dL). Първата стъпка е да се обсъдят възможните причини за HTG и да се направи оценка на общия CV риск. Главна цел е да бъде постигнато нивото на LDL-C определено въз основа на степента на общия CV риск. За разлика от изобилието от доказателства за ползите от редукцията на LDL-C, данните за полза

Таблица 18: Препоръки за лекарствено лечение при хипертриглицеридемия

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|---|-------------------|-------------------|------------------|
| Лекарствено лечение трябва да се има предвид при високорискови пациенти с TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL). | IIa | B | 261, 262 |
| Статиново лечение може да се обсъди като първи лекарствен избор с цел намаляване на CVD риск при високорискови лица с хипертриглицеридемия. | IIb | B | 263, 264 |
| При високорискови пациенти с TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL), въпреки статиновото лечение, може да се има предвид фенофибрат в комбинация със статини. | IIb | C | 261–264 |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CVD = сърдечно-съдово заболяване; TG = триглицериди.

от понижаване на наднормените TG нива са все още скромни и са извлечени главно от подгрупи или post hoc анализи. Скорошни данни за TGs като каузален рисков фактор могат обаче да насърчат понижаването на TG (Таблица 18).

Въпреки че рискът от CVD е увеличен, когато TGs на гладно са >1.7 mmol/L (150 mg/dL),⁸⁷ употребата на лекарства за понижаване на TGs може да се има предвид само при високорискови лица, ако TGs са >2.3 mmol/L (200 mg/dL) и не могат да бъдат понижени с мерките върху начина на живот. Наличните фармакологични намеси включват статини, фибрати, PCSK9 инхибитори и n-3 PUFAs.

За информация относно промените в начина на живот, моля вижте раздел 5.

7.4. Статини

Тъй като статините имат значими ефекти върху смъртността, както и върху повечето параметри на клиничен изход от CVD, тези лекарства са първият избор за намаляване на общия риск от CVD и умерено повишените TG нива. По-мощните статини (аторвастатин, розувастатин и питавастатин) демонстрират силно понижаване на TG нива, особено във високи дози и при пациенти с повишени TGs. В подгрупови анализи на статинови изпитвания рисковата редукция е еднаква при лица с НТГ и при нормотриглицеридемични лица.

7.5. Фибрати

7.5.1. Механизъм на действие

Фибратите са антагонисти на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор-а (PPAR-а), действащ посредством транскрипционни фактори регулиращи различни стъпки от липидния и липопротеиновия метаболизъм. Взаимодействат с PPAR-а, фибратите ангажират различни кофактори и регулират генната експресия. В резултат на това, фибратите показват добра ефикасност на понижаване на TG нива на гладно, както и на постпрандиалните TGs и богати на TG липопротеин (TG-rich lipoprotein, TRL) остатъчни частици. HDL-C-повишаващият ефект на фибратите е слаб.²⁶³

7.5.2. Ефикасност в клинични изпитвания

Клиничните ефекти на фибратите са илюстрирани главно в пет проспективни RCTs: Helsinki Heart Study (HHS), Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), проучване Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), проучване Fenofibrate Intervention and Event

Lowering in Diabetes (FIELD) и проучване Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), където фенофибрат е добавян към статинова терапия.^{261,262,265–267}

Макар че Helsinki Heart Study докладва значима редукция на CV събития с гемфиброзил, нито FIELD, нито проучване ACCORD са показали редукция на общия показател за CV клиничен изход. Съобщава се за понижение на честотата на нефаталния MI, макар и често след post hoc анализи. Ефектът е бил по-очевиден при лица с повишени TG/ниски HDL-C нива. Данните за другите параметри на клиничния изход остават противоречиви. Само едно проучване, ACCORD, е анализиало ефекта от фибрат като добавка към лечението със статин. В два скорошни мета-анализа не се установява като цяло полза.^{268,269} Резултатите от други мета-анализи говорят за възможна редукция на големите CV събития при лекувани с фибрат пациенти с високи TGs и нисък HDL-C, но без нама-

ляване на смъртността от CVD или общата смъртност.^{270–272} Така, ефикасността на фибратите като цяло е много по-слаба от тази на статините. Най-общо казано, възможните ползи от фибратите се нуждаят от потвърждение.

7.5.3. Неблагоприятни ефекти и взаимодействия

Фибратите по начало показват добра поносимост с леки нежелани ефекти, като гастроинтестинални нарушения се съобщават при $<5\%$ от пациентите, а кожни обриви при 2% .²⁷³ По принцип, миопатията, покачванията на чернодробните ензими и холелитиазата са най-добре познатите нежелани ефекти свързани с фибратна терапия.²⁷³ В проучването FIELD се наблюдава малко, но сигнификантно покачване на честотата на панкреатитата (0.8% vs. 0.5%) и белодробния емболизъм (1.1% vs. 0.7%) и несигнификантна тенденция към нарастване на дълбоката венозна тромбоза (1.4% vs. 1.0%) при приемащите фенофибрат в сравнение с плацебо; това съответства на данните от други фибратни проучвания.²⁶¹ Покачвания на СК (>5 пъти ULN) и ALT (>3 пъти ULN) се съобщават по-често при пациенти на фенофибрат, отколкото на плацебо, но честотата на тези нарушения остава $<1\%$ и в двете терапевтични групи. В проучването FIELD се съобщава за един случай на рабдомиолиза в плацебо-групата и три случая във фенофибратната група.²⁶¹ Има съобщения, че рискът от миопатия е 5.5 пъти по-голям при употреба на фибрат като монотерапия в сравнение с употребата на статин. Рискът от миопатия е по-голям при пациенти с СКД и варира при различните фибрати и статини използвани в комбинация. Това се обяснява с фармакологичното взаимодействие между различни фибрати и глюкуронидацията на статините. Гемфиброзил инхибира метаболизма на статините по пътя на глюкуронидацията, което води до силно повишаване на плазмените концентрации на статините. Тъй като фенофибрат няма обща фармакокинетика с гемфиброзил, рискът от миопатия е много по-малък при тази комбинирана терапия.²⁷³

Има съобщения, че фибратите като клас повишават в краткосрочни и дългосрочни проучвания серумния креатинин и хомоцистеин. Повишаването на серумния креатинин при фибратна терапия изглежда напълно обратимо след спиране на лекарството. Данните от мета-анализи подсказват, че понижението на изчислената гломерулна филтрация (glomerular filtration rate, GFR) не е израз на нежелани ефекти върху бъбречната функция.²⁷⁴ Покачването на хомоцистеина от фибратите се разглежда като относително невинно явление по отношение на риска от CVD. Фибрат-индуцираното покачване на хомоцистеина обаче може да притъпи ефекта от повишението на HDL-C и apoA1, а това може да допринесе за по-малка от очакваната полза от фенофибрат по отношение на параметрите за клиничен изход.²⁷⁵ Повишеният хомоцистеин индуцира и тромбоза, а засилената тенденция към венозна тромбоза в проучването FIELD е била свързана с базалните хомоцистеинов нива, но не е отчетена взаимовръзка между нарастването на хомоцистеина от фибратите и венозните тромбоемболични събития.²⁷⁶

7.6. Никотинова киселина

7.6.1. Механизъм на действие

Има съобщения, че никотиновата киселина намаляват потока на мастни киселини към черния дроб и секрецията на VLDL от него. Този ефект се предизвиква най-вероятно частично от действието на хормон-чувствителната липаза в мастната тъкан. Ключовите места на действие на никотино-

вата киселина са черен дроб и мастна тъкан. В черния дроб никотиновата киселина инхибира диацилглицерол ацилтрансфераза-2 (DGAT-2), което води до намалена секреция на частици VLDL от черния дроб, което е свързано и с редукция на частиците IDL и LDL.²⁷⁷ Никотиновата киселина повишава HDL-C и apoA1 главно чрез стимулация на производството на apoA1 в черния дроб.²⁷⁷ Ефектите на никотиновата киселина върху липолизата и мобилизацията на мастни киселини в адипоцитите са добре установени.

7.6.2. Ефикасност в клинични изпитвания

Никотиновата киселина има множество ефекти върху серумните липиди и липопротеини.²⁷⁷ Никотиновата киселина редуцира активно не само TGs, но и LDL-C, което е израз на ефекта ѝ върху аров-съдържащите протеини. Никотиновата киселина повишава apoA1-съдържащите липопротеини, което се изразява в покачване на HDL-C и apoA1. В дневна доза 2 g тя намалява TGs с 20–40%, LDL-C с 15–18% и повишава HDL-C с 15–35%.^{257,277,278} Благоприятен ефект върху ангиографските показатели се съобщава във Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) и в HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS).²⁷⁹

Две големи рандомизирани клинични изпитвания [Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) и Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)] използват съответно никотинова киселина с удължено освобождаване (extended release, ER) vs. плацебо в допълнение към симвастатин и ER никотинова киселина/ларопипрант vs. плацебо при пациенти лекувани със симвастатин (плюс, при показания, езетимиб) не успяват да докладват благоприятни резултати от терапиите върху CV клиничен изход и поставят под въпрос позицията и ползата от ниацин при овладяване на липидите.^{251,252} Нещо повече, в ниациновите групи е настъпило повишение на честотата на тежките нежелани ефекти. Тъй като EMA е суспендирала ER никотинова киселина/ларопипрант, това терапевтично средство не е достъпно в Европа.

7.7. n-3 мастни киселини

7.7.1. Механизъм на действие

n-3 мастните киселини [ейкозапентаенова киселина (EPA) и DHA] се използват във фармакологични дози за понижаване на TGs. n-3 мастните киселини (2–4 g/ден) повлияват серумните липиди и липопротеини, по-специално концентрациите на VLDL. Подлежащият механизъм не е изяснен, въпреки че е може би поне отчасти свързан със способността им да взаимодействат с PPARs и с намалена секреция на аров.

7.7.2. Ефикасност в клинични изпитвания

n-3 мастните киселини редуцират TGs, но ефектът им върху другите липопротеини е незначителен. Нужни са по-подробни данни за клиничния изход, за да бъде обосновано предписването на n-3 мастни киселини.²⁸⁰ Препоръчаните общи дози EPA и DHA с цел намаляване на TGs варират между 2 и 4 g/ден. Три скоростни проучвания при лица с високи TGs използват EPA съобщават за сигнификантна редукция на серумния TG нива до 45% по дозо-зависим начин.^{281–283} Ефикасността на омега-3 мастните киселини за намаляване на серумните TGs се съобщава и в мета-анализи.²⁸⁴ Един мета-анализ включва 63 030 лица от 20 изпитвания и съобщава

за липса като цяло на ефект от омега-3 мастни киселини върху комбинирания показател за CV събития {релативен риск [RR] 0.96 [95% доверителен интервал (CI) 0.90, 1.02]; P = 0.24} или общата смъртност [RR 0.95 (95% CI 0.86, 1.04); P = 0.28]. Основен страничен ефект са гастро-интестиналните смущения.²⁸⁵ FDA одобри употребата на n-3 мастни киселини (продукти с прескрипция) като добавки към диетата при TGs >5.6 mmol/L (496 mg/dL). Въпреки че скорошно японско проучване при пациенти с хиперхолестеролемия съобщава за 19% редукция на клиничния CV изход,²⁸⁶ данните остават неокончателни, а клиничната им ефикасност изглежда свързана с нелипидни ефекти.^{287,288} В момента се провеждат две рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания [Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial (REDUCE-IT) и Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)] проучващи потенциалните ползи от EPA върху CV клиничен изход при лица с повишени серумни TGs. REDUCE-IT има за цел да рекрутира ~8000 лица, а STRENGTH – 13 000 лица.

7.7.3. Безопасност и взаимодействия

Приложението на n-3 мастни киселини изглежда е безопасно и лишено от клинично значими взаимодействия. Антитромбозните им ефекти обаче могат да повишат склонността към кръвене, особено когато са дадени заедно с аспирин/клопидогрел. Напоследък, едно проучване свързва рискът от простатен карцином с висок хранителен прием на n-3 PUFAs.²⁸⁹

Таблица 19: Обобщение на ефикасността на лекарствените комбинации за повлияване на смесените дислипидемии

Комбинация от статини и фибрати може да се има предвид и по време на проследяване за миопатия, но комбинацията с гемфиброзил трябва да се избягва.

Ако TGs не се повлияват достатъчно от статини или фибрати, може да се има предвид предписване на n-3 мастни киселини с цел допълнително намаление на TGs; тези комбинации са безопасни и с добра поносимост.

TGs = триглицериди.

8. Лекарства повлияващи холестерола в липопротеините с висока плътност (Таблица 20)

Ниските нива на HDL-C съставляват силен независим и негативен предиктор на риска от преждевременно развитие на атеросклероза.⁸³ Нещо повече, повишението на CV риск свързано с ниски нива на HDL-C е особено драматично в диапазона на HDL-C между 0.65 и 1.17 mmol/L (25 до 45 mg/dL).²⁶⁰ Резултатите от мета-анализ на четири интервентни изпитвания, които включват употреба на вътресъдов ултразвук за оценка на промените в обема на коронарния атером, показват, че покачвания на HDL-C с $\geq 7.5\%$, заедно с редукция на LDL-C до прицелна стойност 2.0 mmol/L (<80 mg/dL) представлява минимално изискване за регресия на плаката.²⁹⁰

Лица с диабет тип 2 или тези със смесена или комбинирана дислипидемия, състояния на бъбречна и чернодробна недос-

Таблица 20: Препоръки когато се предвижда лечение на нисък холестерол в липопротеините с висока плътност

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| Статините и фибратите повишават HDL-C в еднаква степен и могат да се имат предвид. | IIb | B | 262, 292 |
| Ефикасността на фибратите да повишават HDL-C може да е намалена при лица с диабет тип 2. | IIb | B | 261, 262 |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност.

татъчност или автоимунни болести често се представят с ниски плазмени концентрации на HDL-C. В допълнение към ниския HDL-C, тези болестни състояния показват умерена или висока степен на HTG. Втресъдовият метаболизъм на богатите на TGs липопротеини (главно VLDL) е тясно свързан с този на HDL. Лекарствено-индуцираните покачвания на HDL-C могат да доведат до редуция на холестероловото съдържание на VLDL и LDL. Големината на редуцията на холестерола във VLDL (VLDL-C) и LDL-C при тези обстоятелства показва тенденция към значителна различия, в зависимост от специфичните механизми на действие на прилаганите фармакологични средства, както и от приложената доза и от базалния липиден фенотип. Заедно с това, процентното покачване на HDL-C по време на лечение показва тенденция да бъде по-голямо при лицата с най-ниски базални нива. Наличните възможности за покачване на ниските нива на HDL-C са относително малко. Докато нивата на HDL-C могат да бъдат повишени с до 10% чрез приложение на промени в начина на живот, включително редуция на телесното тегло, физически упражнения, спиране на тютюнопушенето и умерена консумация на алкохол, много от пациентите се нуждаят и от фармакологични намеси, когато се търси повишение на HDL-C. Досега обаче няма ясни преки доказателства, че покачването на HDL-C действително води до превенция на CVD. Скорешни проучвания целящи проверка на тази хипотеза не са успели да докажат благоприятен ефект [ILLUMINATE (торцетрапиб), Dalacetrapib Outcomes (dal-OUTCOMES), ACCELERATE (евацетрапиб), HPS2-THRIVE (никотинова киселина плюс статин), AIM-HIGH (никотинова киселина на фона на статин)], макар че подборът на популация в последните две проучвания може би не е бил оптимален. Текущото проучване с един инхибитор на холестеролов естер-трансферния протеин (CETP), Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification (REVEAL), ще осигури повече информация.

8.1. Статини

Статините предизвикват скромни покачвания на HDL-C. В мета-анализ²⁹¹ на няколко интервентни проучвания при дислипидемични пациенти покачванията на HDL-C са варирали в зависимост от приложената доза съответен статин; покачванията са били типично в диапазона 5–10%. Поради голямата редуция на атерогенните аров-съдържащи липопротеини от статините е трудно да се направи оценка до каква степен ефектът върху нивата на HDL-C допринася за наблюдаваната постоянно редуция на общия CV риск в статинови интер-

вентни изпитвания. Въпреки този ефект обаче, повишеният CV риск свързан специфично с ниските нива на HDL-C е бил само частично коригиран със статиново лечение в изпитването Treatment to New Targets (TNT).²⁹²

8.2. Фибрати

Фибратите като клас се различават по потенциала си да модулират атерогенния липиден профил чрез едновременно понижаване на TG нива (до 50%) и покачване на HDL-C (до 10–15% в краткосрочни проучвания). HDL-повишаващият ефект обаче е значително по-малък (~5%) в дългосрочни интервентни изпитвания при лица с диабет тип 2^{261,262}; тази разлика вероятно отразява различния им относителен афинитет за свързване с PPARs и особено с PPAR- α .²⁹³

8.3. Никотинова киселина

Никотиновата киселина изглежда повишава HDL-C чрез частично потискане на катаболизма на HDL и главно чрез увеличаване на синтеза на apoA1 в черния дроб. Вторият ефект се разглежда като най-важен за функциите на HDL.²⁶³ Ефикасността ѝ в клинични изпитвания, нежеланите ефекти и лекарствените взаимодействия са описани в точка 7.6.

8.4. Инхибитори на холестерил естер трансферния протеин

Към днешна дата, най-ефикасният фармакологичен подход за покачване на ниските нива на HDL-C включва директна инхибиция на CETP от малкомолекулни инхибитори, които могат да индуцират покачване на HDL-C със $\geq 100\%$ на дозозависима база. От трите разработени първоначално CETP инхибитори (торцетрапиб, далцетрапиб и анацетрапиб) торцетрапиб беше оттеглен след излишък от смъртни случаи в рамото с торцетрапиб на изпитването Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE).²⁹⁴ Изпитване Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes (ACCELERATE) с евацетрапиб при лица с остър коронарен синдром на статини беше прекратено, поради безполезност. Ретроспективно, изглежда че неблагоприятните ефекти на торцетрапиб се дължат главно на странична токсичност свързана с активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS). Резултатите от изпитването на дацетрапиб (Dal-OUTCOMES) не показват ефекти при пациенти с ACS. Фаза III изпитвания с анацетрапиб (REVEAL) се провеждат в момента.

8.5. Бъдещи перспективи

На хоризонта се задават големи разработки в търсене на ефикасни средства за покачване на HDL-C и apoA1 с придружаваща полза по отношение на атеросклерозата и CV инциденти. Сред тях най-големият интерес е фокусиран върху apoA1-миметичните пептиди, които участват активно не само в еfluxа на целуларен холестерол, но могат да упражняват и широк кръг от биологични действия, включително противовъзпалителни и имуно-модулиращи ефекти. Генетичните проучвания подсказващи, че ниският HDL-C не играе каузална роля при CVD може да породят съмнения върху възможностите на тези терапевтични подходи.

9. Лечение на дислипидемията в различни клинични ситуации

9.1. Фамилни дислипидемии

Нивата на плазмените липиди до голяма степен се определят от генетични фактори. В по-крайните си форми това се манифестира като фамилна хиперлипидемия. Идентифицирани са редица моногени липидни нарушения; сред тях FH е най-честа и силно свързана с CVD. По принцип, най-честият модел на унаследяване при пациенти с дислипидемия не предполага, че има едно основно генетично (моногенно) разстройство причиняващо нарушението, а тя се дължи по-скоро на унаследяване на повече от един липопротеинови генни варианти, които поотделно имат относително слаб ефект, но в комбинация с друг или други гени оказва по-голямо влияние върху TC, TGs или HDL-C. Моделът на унаследяване е полигенен.²⁹⁵ Често се установява, че висок LDL-C, високи TGs или нисък HDL-C имат няколко члена на фамилията.

9.1.1. Фамилна комбинирана хиперлипидемия

Фамилната комбинирана хиперлипидемия (FCH) е много честа дислипидемия (1:100) и важна причина за преждевременна CAD. FCH се характеризира с повишени нива на LDL-C, TGs или и двете заедно. Фенотипът варира даже и сред членовете на една и съща фамилия.

FCH показва значително фенотипно припокриване с диабет тип 2 и MetS. FCH е комплексна болест, а фенотипът се определя от множество гени за податливост и околната среда. Фенотипът, даже в рамките на фамилията, показва голяма между- и вътре-индивидуална вариабилност по отношение на липидните стойности (TGs, LDL-C, HDL-C и apoB). По тази причина, диагнозата често се пропуска в клиничната практика; комбинацията от apoB >120 mg/dL + TGs >1.5 mmol/L (133 mg/dL) с фамилна анамнеза за преждевременна CVD може да се използва за идентификация на лицата, които най-вероятно имат FCH.²⁹⁶ Напоследък се провеждат изследвания за определяне на генетични маркери; има надежди, че този подход ще улесни диагностиката на тази често срещана генетична дислипидемия.

Концепцията за FCH има клинична стойности и при оценката на CV риск. Тя подчертава едновременно значението на фамилната анамнеза за вземане на решение колко интензивно да се лекува дислипидемията и на факта, че повишените нива на LDL-C са по-рискови, когато са придружени от HTG. Стаиновото лечение понижава CV риск в еднаква относителна степен при лица с и без HTG. Тъй като абсолютният риск е често по-голям при лица с HTG, те биха могли по тази причина да имат голяма полза от хипохолестеролемична терапия.

9.1.2. Фамилна хиперхолестеролемия

9.1.2.1. Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

FH е честа моногенна дислипидемия причиняваща преждевременна CVD, поради доживотно повишените плазмени нива на LDL-C. Ако бъдат оставени без лечение, мъжете и жените с хетерозиготна FH (HeFH) типично развиват CAD преди 55- и съответно 60-годишна възраст. При ранно диагностициране и правилно лечение обаче, рискът от CAD може да бъде намален драстично, до степен че някои проучвания дори предполагат нормална очаквана продължителност на живота.

Честотата на HeFH сред населението по-рано се изчисляваше на 1/500; скоростни проучвания върху цялостни по-

Таблица 21: Диагностични критерии на Dutch Lipid Clinic Network за фамилна хиперхолестеролемия³⁰¹

| Критерии | Точки |
|---|-------|
| 1) Фамилна анамнеза | |
| Роднина по права линия с преждевременна (мъже: <55 години; жени: <60 години) коронарна или съдова болест, или | |
| роднина по права линия с LDL-C над 95-та персентила | 1 |
| Роднина по права линия с тендиозни ксантоми и/или аркус корнеалис, или | |
| деца <18-годишна възраст с LDL-C над 95-та персентила (вижте точка 9.1.2.3) | 2 |
| 2) Клинична анамнеза | |
| Пациенти с преждевременна (мъже: <55 години; жени: <60 години) коронарна артериална болест | 2 |
| Пациенти с преждевременна (мъже: <55 години; жени: <60 години) мозъчна или периферна съдова болест | 1 |
| 3) Физикален статус^a | |
| Тендиозни ксантоми | 6 |
| Наличие на аркус корнеалис преди 45-годишна възраст | 4 |
| 4) LDL-C levels | |
| LDL-C \geq 8.5 mmol/L (325 mg/dL) | 8 |
| LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL) | 5 |
| LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL) | 3 |
| LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL) | 1 |
| 5) DNA анализ | |
| Функционална мутация в гена на LDLR, apoB или PCSK9 gene | 8 |
| Избира се само един скор от дадена група, най-високият приложим | |
| Диагноза (диагнозата се базира на общия брой получени точки) | |
| Диагнозата „сигурна“ FH изисква >8 points | |
| Диагнозата „вероятна“ FH изисква 6–8 точки | |
| Диагнозата „възможна“ FH изисква 3–5 точки | |

^a Точкува се само единият признак (т.е. максимално 6 точки, ако са налице и двата признака)

FH = фамилна хиперхолестеролемия; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност.

пулации обаче подсказват, че честотата е по-висока, в някои популации до 1/137.²⁹⁷ На базата на екстраполация на наличните данни, честотата на HeFH се определя между 1/200 и 1/250, което означава, че общият брой случаи е между 14 и 34 милиона в целия свят.^{121,298} Само малка част от тях са идентифицирани и правилно лекувани. Изчисленията показват, че рискът от CHD сред лица със сигурна или вероятна HeFH е минимум 10 пъти по-голям.

FH е моногенна болест причинена от мутации тип загуба на функция в гените за LDLR или apoB, или поява на функционални мутации в гена за PCSK9; 95% от FH се причинява от мутации в гена за LDLR. Повече от хиляда различни мутации причиняващи FH са идентифицирани в LDLR. Различните мутации водят до понижена функция или пълна загуба на функция. Пълната загуба на рецепторна функция е свързана с по-тежка болест. Общо 4–5% от FH се причинява от мутации в apoB, водещи до намалено свързване с LDLR, а ~1% се предизвиква от мутации в PCSK9 водещи до повишен катализъм на LDLR.

Диагностиката на FH се базира в повечето случаи на клиничната картина. Разработени са различни критерии за диагностика. Обичайно използваните критерии на Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) са показани в Таблица 21. Други критерии са тези на регистър Simon Broome или на WHO.^{299,300}

Клиничната диагноза HeFH се базира на фамилна анамнеза за хиперхолестеролемия или преждевременна CHD, клинична анамнеза на пациента за CVD и клинични признаци. В крайна сметка, диагнозата може да бъде потвърдена чрез откриване на каузални мутации в трите патогенни гена. В повечето проучвания обаче честотата на откритите мутации при пациенти с клинично сигурна или вероятна HeFH е само 60–70%. Това подсказва, че значителен дял от пациентите с FH имат или полигенна причина за болестта, или че участват други, все още неидентифицирани гени.

Генетично тестване и каскаден скрининг. Пробандите (конкретните случаи) се идентифицират по следните критерии:

- плазмен холестерол ≥ 8 mmol/L (310 mg/dL) при възрастен или възрастен член на фамилията (или >95-та перцентила за съответната възраст, пол и страна);
- преждевременна CHD при лицето или член на фамилията;
- сухожилни ксантоми при лицето или член на фамилията или
- внезапна преждевременна сърдечна смърт на член на фамилията.

Най-ефективният начин за идентификация на нови случаи е да се проведе каскаден скрининг на членовете на фамилията на конкретен набелязан случай. Каскадният скрининг се извършва най-качествено в липиден кабинет с обучени сестри и лекари. В повечето фамилии случаите могат да бъдат идентифицирани чрез анализ на TC или LDL-C. При известна каузална мутация обаче се препоръчва генетично тестване, тъй като засегнатите индивиди могат да покажат TC под клиничните диагностични критерии.

Колкото може по-скоро след поставяне на диагнозата трябва да бъде започната холестерол-понижаваща терапия. За подобряване на рисковата оценка се препоръчва използване на образна диагностика за откриване на безсимптомна атеросклероза. Концепцията за кумулативното холестеролово обременяване илюстрира значението на ранното лечение (за децата вижте по-долу). Трябва да бъде започнато високоинтензивно статиново лечение, в повечето случаи комбинирано с езетимиб. Прицелните стойности на LDL-C са <2.6 mmol/L (100 mg/dL) или <1.8 mmol/L (70 mg/dL) при наличие на CVD.

Напоследък бяха регистрирани PCSK9 антитела за употреба при пациенти с FH. Тези лекарства понижават много ефикасно LDL-C с до 60% след добавяне към статин. Обявяването на крайни клинични резултати от рандомизирани контролирани проучвания все още предстои, поради което употребата на тези лекарства се ограничава. PCSK9 инхибитори трябва да се имат предвид при пациенти с FH и много висок риск, обусловен от наличието на

CVD, фамилна анамнеза за CAD в много млада възраст или ниво на LDL-C далече от целта, дори и при максимална друга терапия. PCSK9 инхибитори трябва да се имат предвид и при пациенти с HeFH, които не носят статини и при пациенти с FH с високи стойности на Lp(a).

Препоръките за откриване и лекуване на пациенти с HeFH са показани в Таблица 22.

Таблица 22: Препоръки за откриване и лечение на пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Препоръчва се FH да се търси при пациенти с CHD на възраст под 55 години за мъже и 60 години за жени, при лица с роднини с преждевременна фатална или нефатална CVD, при лица с роднини имащи сухожилни ксантоми и при лица със силно повишен LDL-C [при възрастни >5 mmol/L (190 mg/dL), при деца >4 mmol/L (150 mg/dL)]. | I | C |
| Препоръчва се диагнозата да бъде потвърдена с клинични критерии и, ако е възможно, DNA анализ. | I | C |
| Препоръчва се извършване на каскаден фамилен скрининг при откриване на случай с FH. | I | C |
| Препоръчва се пациентите с FH да бъдат лекувани с високи дози статин, често в комбинация с езетимиб. | I | C |
| Трябва да се има предвид, че целта на лечението е LDL-C да достигне <2.6 mmol/L (100 mg/dL) или при наличие на CVD <1.8 mmol/L (70 mg/dL). Ако целта не може да бъде достигната, трябва да се има предвид максимална редукция на LDL-C с помощта на подходящи лекарствени комбинации. | IIa | C |
| Лечение с PCSK9 антитяло трябва да се има предвид при пациенти с FH и CVD или с други фактори, които ги поставят в много висок риск за CHD, като например други CV рискови фактори, фамилна анамнеза, високи стойности на Lp(a) или статинова непоносимост. | IIa | C |
| При деца тестване се препоръчва от 5-годишна възраст или по-рано, ако се подозира хомозиготна FH. | I | C |
| Деца с FH трябва да бъдат приучени да спазват правилна диета и да бъдат лекувани със статин от 8–10-годишна възраст. Целите на лечението трябва да бъдат LDL-C <3.5 mmol/L (135 mg/dL) във възрастта >10 години. | IIa | C |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CHD = коронарна болест на сърцето; CVD = сърдечно-съдово заболяване; FH = фамилна хиперхолестеролемия; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; Lp(a) = липопротеин(a).

9.1.2.2. Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Хомозиготната FH (HoFH) е рядка и животозастрашаваща болест. Клиничната картина се характеризира с обширни ксантоми, изразена преждевременна и прогресираща CVD и общ холестерол >13 mmol/L (500 mg/dL). Повечето пациенти развиват CAD и аортна стеноза преди 20-годишна възраст и умират преди навършване на 30 години. Честотата на HoFH се изчислява на 1/160 000–1/300 000. Ранната идентификация на тези деца и своевременното им насочване към специализиран кабинет имат решаващо значение. Пациентите трябва да бъдат лекувани със съществуващите холестерол-понижаващи лекарства и, когато е възможно, с липопротеинова

афереза. За по-подробно обсъждане на HoFH, включително ролята на PCSK9 инхибиторите и на инхибитора на микрозомния триглицерид трансферен протеин (MTP) ломитапид, вижте консенсусния документ на EAS върху HoFH.³⁰²

9.1.2.3. Фамилна хиперхолестеролемия при деца

FH се диагностицира при деца въз основа на фенотипни критерии, включително повишен LDL-C плюс фамилна анамнеза за повишен LDL-C, преждевременна CAD и/или позитивно генетично тестване.³⁰³ Изследването на LDL-C в детска възраст разграничава най-добре FH от не-FH. LDL-C ≥ 5 mmol/L (190 mg/dL) най-вероятно означава FH. При деца с фамилна анамнеза за висок холестерол или преждевременна CHD разграничителната стойност може да бъде ≥ 4.0 mmol/L (160 mg/dL). Ако пациентът е с известен генетичен дефект, диагностичното ниво при детето е ≥ 3.5 mmol/L (130 mg/dL).

Въпреки че липсват плацебо-контролирани изпитвания при деца, има обсервационни проучвания подсказващи, че ранното лечение може да намали обременяването с LDL-C, да подобри ендотелната функция, значително да смекчи развитието на атеросклероза и да подобри коронарния клиничен изход.³⁰³ Лечението при деца с FH включва здравословен начин на живот и статиново лечение. Здравословната сърдечна диета трябва да бъде въведена в ранния живот, а статиново лечение трябва да се вземе предвид във възраст 8–10 години. Статиновото лечение трябва да бъде започнато в ниски дози, а дозата трябва да се увеличи до постигане на целите. Целта при деца >10-годишна възраст е LDL-C <3.5 mmol/L (135 mg/dL), а в по-млада възраст минимум 50% редуция на LDL-C.

9.1.3. Фамилна дисбеталипопротеинемия

Фамилната дисбеталипопротеинемия (т.е. хиперлипопротеинемия тип III; болест на отстраняването на остатъците [remnant removal disease]) е рядка и по принцип се унаследява като автозомно рецесивно нарушение с варираща пенетрантност. Рядко се проявява при жени преди менопауза. Мнозинството от случаите са хомозиготни за E2-изоформата на apoE. ApoE има важно значение за чернодробния клирънс на хиломикронни остатъци и IDL. ApoE2 се свързва по-трудно от изоформи E3 или E4 с чернодробните рецептори. Без наличие на придружаваща причина за дислипидемия, apoE2-хомозиготността по принцип не причинява синдром на фамилна дисбеталипопротеинемия. Синдромът се развива често при наличие на дислипидемия свързана с HTG, захарен диабет, затлъстяване или хипотиреоидизъм.

Фамилната дисбеталипопротеинемия предизвиква характерен клиничен синдром, при който TC и TGs са повишени преди лечението, обикновено и двата параметъра са в диапазона 7–10 mmol/L. В тежките случаи пациентите развиват туберо-еруптивни ксантоми, особено върху лактите и коленете, и палмарни ксантоми в кожните гънки на дланите и китките. Рискът от CAD е много висок и има преобладаване на ускорена атеросклероза на феморалните и тибиялните артерии.

Откриването на apoE2-хомозиготност при дислипидемичен пациент е диагностично, а анализът на изоформите на apoE е възможен днес в повечето клинични лаборатории. При по-възрастни пациенти с ксантоми подобни на тези при фамилна дисбеталипопротеинемия, за които се доказва че не са хомозиготни за apoE2, трябва да се търси парапротеин. Лечението на фамилната дисбеталипопротеинемия трябва да се води от специализиран кабинет. Повечето случаи откликват добре на лечение със статин или, при преобладаване на високи TGs, с фибрат; често може да е нужна комбинация от статин и фибрат.

9.1.4. Генетични причини за хипертриглицеридемия

Генетичната етиология на HTG изглежда много сложна, с участие на чести и редки генетични варианти.^{67,304} Умерените покачвания на TG нива (2.0–10.0 mmol/L) се получават от полигенни ефекти на много гени повлияващи производството и отстраняването на VLDL. За целите на CV превенция трябва да се имат предвид полигенните умерени покачвания на TGs. Тежката моногенна HTG причинява панкреатит и отлагане на липиди. Досега са разпознати мутации в шест гена (LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GPIIIBP1 и GPD1) с моногенен ефект водещ до силно покачване на серумните TGs поради разрушаване на пътищата за отстраняване на хиломикроните. Тези мутации се унаследяват по автозомно-рецесивен начин и са редки. Дълбоките нарушения в катаболизма на хиломикроните и VLDL води до хиломикронемия и TG нива >11.2 mmol/L (1000 mg/dL) с мътен и млекоподобен серум. Тежка HTG е наблюдавана при пациенти, които са хомозиготни или с комибинирана хетерозиготност на мутациите за ензима липопротеин липаза (LPL) и за други гени свързани с катаболизма на богатите на TGs липопротеини. Наскоро беше разработена и тествана в клинични изпитвания генна терапия за дефицит на LPL,³⁰⁵ а алипогенът типарвовек беше одобрен от ЕМА през 2013 г. Мутация тип придобиване на функция в apoC3 водеща до високи нива на apoC3 може също да причини тежка HTG чрез инхибиция на активността на LPL, докато мутациите тип загуба на функция са свързани с благоприятен липиден профил с ниски TG нива.³⁰⁶ Тези данни правят възможно превръщането на apoC3 в нов обект на липидната лекарствена терапия. В заключение, разработката на нови терапевтични възможности при тази рядка болест поражда нужда от повишено внимание и скрининг при тези пациенти.

9.1.4.1. Действия за предотвратяване на острия панкреатит при тежка хипертриглицеридемия

Рискът от панкреатит е клинично значим, ако TGs надхвърлят 10 mmol/L (880 mg/dL), а действията за превенция на остър панкреатит стават задължителни. За отбелязване, HTG е причина за ~10% от всички случаи на панкреатит, а пациентите могат да развият панкреатит, дори когато TG им концентрация е 5–10 mmol/L (440–880 mg/dL). Нови данни от проспективно кохортно проучване (n = 33 346) показват, че рискът от остър панкреатит нараства сигнификантно с квантилите на серумните TGs, което подчертава, че серумните TGs като рисков фактор са може би подценени.³⁰⁷ Всеки фактор, който повишава производството на VLDL, може да увеличи риска от панкреатит, а консумацията на алкохол е най-честият допринасящ фактор. Ако пациентът има оплаквания, трябва да бъде хоспитализиран и трябва да се приложи внимателно и често проследяване на TG стойности. Рестрикцията на калориите и съдържанието на мазнини (препоръчват се 10–15%) в храната, и въздържанието от употреба на алкохол са задължителни. Трябва да бъде започната фибратна терапия (фенофибрат) с n-3 мастни киселини (2–4 g/day) като допълнително лечение или никотинова киселина. При тежки случаи може да се има предвид и ломитапид.⁶⁷ При пациенти с диабет трябва да се започне инсулинова терапия с цел постигане на добър гликемичен контрол. По принцип, рязко понижаване на TG стойности се наблюдава в рамките на 2–5 дена. В остри условия бързо понижаване на TG нива може да се постигне с плазмафереза.³⁰⁸

9.1.5. Други генетични нарушения на липопротеиновия метаболизъм (Таблица 23)

Понякога се срещат пациенти с изключително ниски нива на LDL-C или HDL-C. Най-честата генетична хиполипидемия е хипобеталипопротеинемията, която се унаследява доминантно

Таблица 23: Генетични нарушения на липопротеиновия метаболизъм

| Нарушение | Честота | Ген(и) | Ефект върху липопротеините |
|--|----------------------|--------------------------|---|
| HeFH | 1 на 200–250 | LDLR APO B PCSK9 | ↑ LDL-C |
| HoFH 1 | 1 на 160 000–320 000 | LDLR APO B PCSK9 | ↑↑ LDL-C |
| FCH | 1 на 100/200 | USF1 + модифициращи гени | ↑ LDL-C ↑ VLDL-C ↑ apoB |
| Фамилна дисбеталипопротеинемия | 1 на 5000 | APO E | ↑↑ IDL и хиломикрониви остатъци (βVLDL) |
| Фамилен дефицит на липопротеин липаза | 1 на 106 | LPL APO C2 | ↑↑ хиломикрони и VLDL-C |
| Болест на Tangier (ан-алфалипопротеинемия) | 1 на 106 | ABCA1 | ↓↓ HDL-C |
| Фамилен дефицит на LCAT | 1 на 106 | LCAT | ↓ HDL-C |

apo = аполипопротеин; FCH = фамилна комбинирана хиперлипидемия; HeFH = хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия; HoFH = хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; IDL = липопротеин с междинна плътност; LCAT = лецитин холестерол ацилтрансфераза; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; VLDL = холестерол в липопротеините с много ниска плътност.

но и често се дължи на „окастрияне“ на apoB. Серумният LDL-C е типично между 0.5 и 1.5 mmol/L (20–60 mg/dL). Това по принцип няма клинично значение. По-дълбок дефицит на apoB се среща при абеталипопротеинемия, когато стеатореята и неврологичните или други усложнения налага специализирано лечение. Почти липсващи нива на HDL-C се срещат при болест на Tangier (аналфалипопротеинемия), а много ниски нива на HDL-C се срещат при дефицит на лецитин холестерол ацилтрансфераза (LCAT). Тези две състояния са свързани с отчетливи клинични синдроми и изискват специализирано изследване. Много високи нива на HDL-C се откриват при пациенти с дефицит на CETP. В хетерозиготната форма се наблюдават типично нива от 2.0–2.4 mmol/L (80–90 mg/dL), а при хомозиготи – нива ≥ 5 mmol/L (200 mg/dL). Това не е свързано с атеросклеротична болест и може да има връзка с понижен риск.

Дефицитът на лизозомна кисела липаза (LAL) или болестта на натрупване на холестеролов естер (при деца с болест на Wolman) е рядка причина (рецесивно предаване) за повишен LDL-C и нисък HDL-C придружени от хепатомегалия и микровезикуларна хепатостеатоза. Статиновото лечение понижава LDL-C и следователно може да препази от CVD при тези пациенти, но не може да спре прогресията на чернодробното увреждане. В близко бъдеще ензимната заместителна терапия със себелипаза алфа би могла да предложи терапевтично решение.³⁰⁹

9.2. Деца

Прием на липидопонижаващи лекарства трябва да се има предвид само при FH. В останалите случаи на дислипидемия при деца фокусът трябва да бъде върху диетата и лечението на подлежащите метаболитни нарушения. Пациенти с HoFH трябва да бъдат лекувани с липидопонижаващи лекарства колкото е възможно по-рано, а същото се отнася и за пациенти с HeFH с изключително висок LDL-C, т.е. ≥ 400 mg/dL (~ 10.3 mmol/L).³¹⁰ При останалите деца с HeFH статиновата терапия по принцип се отлага до възрастта между 8 и 10 години. Има данни от каротидни ултразвукови измервания, че при деца с HeFH в сравнение със сиблинги, които не са унаследили HeF, може да се

открие повишена CIMT от 6-годишна възраст нататък и че прогресията с увеличаване на CIMT може да се забави със статинова терапия и/или афереза.³¹¹ Точната възраст за стартиране на статиновото лечение обаче е въпрос на клинична преценка.

9.3. Жени

Малка част от няколко проучвания оценяващи отражението на липидопонижаващата терапия върху първичната и вторичната превенция на CAD включват, обикновено малък брой, жени, а често резултатите не са дадени поотделно за всеки пол.³¹² Последният мета-анализ на CTT обаче показва сходна относителна полза при мъжете и жените.⁶⁵

9.3.1. Първична превенция

Ползата от статините при първичната превенция е по-слабо доказана при жените, отколкото при мъжете. Това може би се дължи на по-ниския им базален риск и по-слабото им представяне в изпитвания и сочи нужда от балансирано включване на половете и достатъчен брой за откриване на малки абсолютни терапевтични ефекти в бъдещи изпитвания.

Кохрановият анализ от 2013 г. показва понижение на общата смъртност, съдовите събития и реваascularизациите при използване на статини за първична превенция. Ефектите при жени са подобни на тези при мъже.200 При постменопаузални жени плаковата руптура се намира като по-честа причина за ACS, отколкото плаковата ерозия и корелира с нивата на TC.³¹³

Скоросен мета-анализ на статини изпитвания в базата данни на CTT сравнява ефектите от статиновата терапия при мъже с тези при жени.⁶⁵ Пропорционалната (релативната) редукация на големите коронарни инциденти, коронарната реваascularизация и инсулта не се различават значимо при половете. Понижаване на общата смъртност се наблюдава при жени и мъже, което показва, че статиновата терапия има сходна ефективност. Установява се сигнификантно понижение на съдовите събития в първична превенция при жени и при мъже. И така, употребата на статини

трябва да се има предвид за първична превенция при жени с висок CV риск и показания еднакви на тези при мъжете.

9.3.2. Вторична превенция

Разполагаме с повече данни от големи RCTs за вторична превенция при жени. Резултатите от тези изпитвания неизменно показват, че липидопонижаващата терапия понижава значително CV събития при тези пациенти, въпреки че не е демонстрирано понижение на рисковия показател обща смъртност. Мета-анализът на Walsh и Pignone³¹⁴ докладва 26% редукция на CV смъртност, 29% редукция на MI и 20% обща редукция на проявите на CAD в кохорта от 8272 жени с предшестваща CVD лекувани главно със статини. Мета-анализът на СТТ също показва, че обобщената полза е подобна при мъже и жени.⁶⁵ Следователно, вторичната превенция при жени трябва да включва рутинно статин-базирана липидопонижаваща терапия при същите препоръки и терапевтични цели, които се прилагат при мъже.

9.3.3. Нестатинови липидопонижаващи лекарства

До скоро не разполагаме със сигурни данни за кардиопротективни ефекти. Проучването IMPROVE-IT⁶³ включва пациенти на възраст минимум 50 години, които са били хоспитализирани през предшестващите 10 дни за ACS (24% жени). Комбинацията симвастатин–езетимиб се сравнява с монотерапията със симвастатин. Честотата на комбинирания краен критерий смърт по CV причини, MI или инсулт е била сигнификантно по-ниска, с 1.8 процентни пункта в групата с комбинирано лечение, а ползата от симвастатин–езетимиб се отнася и за жени.⁶³

Липидното проучване ACCORD показва по-слабо понижение на първичните събития с комбинирана терапия при жени, но анализът на скорошното проучване FIELD показва последователна редукция на CV събития при жени и мъже.³¹⁵ Езетимиб или фибрати, самостоятелно или в комбинация, могат да се използват в зависимост от вида дислипидемия и профила на нежеланите ефекти. Нови данни с PCSK9 инхибитори показват сходна ефикасност в понижаването на LDL-C при жени vs. мъже.^{115,116}

9.3.4. Хормонална терапия

Използваните напоследък трето поколение ниско-дозови естроген–прогестин перорални контрацептиви най-вероятно не повишават нежеланите коронарни инциденти³¹⁶ и могат да се използват след базална оценка на липидния профил при жени с приемливи нива на TC. От друга страна, при жени с хиперхолестеролемия [LDL-C >4 mmol/L (160 mg/dL)] или с повече рискови фактори и при тези с висок риск от тромбозни

инциденти трябва да се препоръчат алтернативни контрацептивни мерки.³¹⁷ Заместителната естрогенова терапия, въпреки някои благоприятни ефекти върху липидния профил, не демонстрира полезни ефекти върху липидния профил, не води до намаление на CV риск и не се препоръчва с цел превенция на CVD при жените.³¹⁸ По време на бременност и в периода на кърмене не трябва да се прилага никакво липидопонижаващо лекарство, тъй като липсват данни за възможни нежелани ефекти. Могат обаче да се имат предвид секвестранти на жлъчните киселини. В Каре 10 са дадени основните мерки за лечение на дислипидемията при жени.

9.4. По-възрастни лица

Делът на по-възрастните лица сред населението нараства и в резултат на това >80% от хората, които умират от CVD са >65-годишна възраст. Делът на пациентите с MI на възраст >85 години е нараснал неколкостранно.³¹⁹ Коронарните грижи също са се подобрили при по-възрастни хора с подобряване на прогнозата след първи MI.³²⁰ Насочената рискова редукция към по-възрастното население е важна, тъй като CVD или субклиничната атеросклероза са обичайно явление при тях, а дислипидемията е честа.

Резултатите от мета-анализ на холестерола в кръвта и съдовата смъртност показват, че високите TC е значим рисков фактор за смърт от CAD във всички възрасти, но тази връзка е по-слаба при по-възрастни лица; 1 mmol/L (38.7 mg/dL) по-нисък TC е свързан с една втора [hazard ratio (HR) 0.44] по-ниска смъртност от CAD във възрастовата група 40–49 години в сравнение с HR 0.85 при лица на възраст 80–89 години.^{321,322} Освен че при най-възрастните хора се наблюдава релативна рискова редукция, повишената честота на CAD означава, че абсолютният брой случаи във връзка с холестерола е най-висок в тази група. Данните за лечението в същата група, особено във възрастта >80–85 години, са ограничени, а при много възрастните хора решенията трябва да се вземат въз основа на клинична преценка.

9.4.1. Първична превенция

Най-важният способ за превенция на CVD при по-възрастни хора е стимулиране на здравословен начин на живот и редукция на рисковите фактори от ранна възраст. Няколко проучвания са показали, че здравословният начин на живот в ранна възраст предотвратява CVD в по-късна възраст и намалява доживотния риск от CVD.^{53,323–325} Доживотната превенция включва отказ от тютюнопушене, контрол на кръвното налягане, здравословен начин на хранене, редовни физически упражнения и контрол на телесното тегло. Няма проучване за първична превенция със специфична насоченост към по-възрастното население.³²⁶ Наличните данни се базират на подгрупов анализ в контролирани проучвания. В скорошен мета-анализ са включени лица на възраст >65 години (n = 24 674) от осем проучвания.³²⁷ Стаиноното лечение е редуцирало MI (RR 0.61) и инсулта (RR 0.76). Редукцията на общата смъртност не е сигнификантна (RR 0.94). В проучването Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention (AFCAPS-TEXCAP), рисковата редукция е била сходна над и под медианата на възрастта (57 години за мъже и 62 години за жени).³²⁸ В изпитване Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) post hoc анализ на лица по-стари и по-млади от 70 години показва, че релативната редукция на риска от комбиниран показател за CVD е сходна в

Каре 10: Подход към дислипидемията при жени

Лечение със статин се препоръчва с цел първична превенция на CAD при жени с висок риск.^{64, 65}

Статини се препоръчват с цел вторична превенция при жени със същите показания и цели, както при мъжете.^{64, 65}

Липидопонижаващи лекарства не трябва да се дават, когато се планира бременност, по време на бременност или в периода на кърмене. Все пак могат да се имат предвид секвестранти на жлъчни киселини (които не се резорбират).

двете групи. Необходимият брой болни лекувани 4 години с цел превенция на един голям инцидент е 24 в групата на по-възрастните и 36 в групата на по-младите.³²⁹

9.4.2. Вторична превенция

Много малък броя проучвания са насочени и към вторична превенция при по-възрастното население. Проучване Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) включва пациенти на възраст 70–82 с CVD или с висок риск от CVD.³³⁰ Пациентите са лекувани с правастатин 40 mg дневно или плацебо. Релативната рисковата редуция на комбинирания CAD-показател е 15%, докато инсултът не показва редуция. В изпитване Studies Assessing Goals in the Elderly (SAGE) 893 patients на възраст 65–83 години със стабилна CAD са набрани за лечение с аторвастатин 80 mg или правастатин 40 mg.³³¹ Групата с аторвастатин е показала по-ниска обща смъртност (HR 0.33) и незначителна тенденция към редуция на големите CAD-събития. Подгрупов анализ в рандомизирани изпитвания е направен за няколко проучвания. В изпитване Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) пациенти на възраст >65 години са показали релативна рисковата редуция подобна на тази при по-млади пациенти.³³² В Heart Protection Study (HPS) 20 536 лица са разпределени да получават симвастатин или плацебо. След 5 години релативната редуция на риска е 18% за коронарна смърт и 25% за коронарни събития. Редуцията е била сходна във възрастовите групи <65, 65–70 и >70 години.³³³ Подобни резултати са получени в подгрупови анализи на изпитвания Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID),³³⁴ Cholesterol and Recurrent Events (CARE)³³⁵ и TNT.³³⁶ Въз основа на данни от изпитване LIPID, авторите изчисляват, че за период от 6 години на 1000 лекувани пациенти се предотвратяват 45 смъртни случая и 47 големи коронарни инциденти в по-възрастната група, в сравнение с 22 смъртни случая и 32 големи коронарни инциденти при по-млади пациенти за същия период от време.

В мета-анализ на СТТ коефициентите на ефекта от статиините върху големите съдови събития са съответно 0.78, 0.78 и 0.84 във възрастовите групи <65, 65–75 и >75 години.⁶⁴ Резултати от проучване на регистъра на MI в Швеция демонстрират, че статиновото лечение е свързано с по-ниска CV смъртност при много възрастни пациенти след MI без (което е важно да се подчертае) повишаване на риска от онкологична болест.³³⁷

9.4.3 Неблагоприятни ефекти, взаимодействия и спазване

Безопасността и нежеланите ефекти на статиините са обект на специално внимание при по-възрастни хора, защото те често имат коморбидности, вземат много лекарства и имат нарушена фармакокинетика и фармакодинамика. Взаимодействията статин–друго лекарство са проблем, главно поради потенциалния риск от мускулни статинови нежелани ефекти, като миалгия без покачване на СК, миопатия с покачване на СК и рядката, но сериозна рабдомиолиза. Статиновото лечение трябва да бъде започнато в ниска доза с цел избягване на нежеланите реакции и след това да бъде титрирано до постигане на оптимални нива на LDL-C с подходяща доза. При по-стари хора има по-малка вероятност да бъде предписано липидопонижаващо лечение или за спазване на статиновата терапия в сравнение с по-млади лица или такива на средна възраст. Причини за непридържане към лечението са цената, нежеланите ефекти, коронарните събития настъпващи въпреки провежданото липидопонижаващо ле-

Таблица 24: Препоръки за лечение на дислипидемията при по-възрастни лица

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| Препоръчва се лечението със статини при по-възрастни хора с установена CVD да се провежда по същия начин, както при по-млади пациенти | I | A | 334, 337 |
| Тъй като по-старите хора често имат коморбидности и имат променена фармакокинетика, липидопонижаващата терапия трябва да бъде започната с по-ниска доза и след това титрирана с повишено внимание до достигане на прицелните липидни нива, които са еднакви на тези при по-млади лица. | IIa | C | |
| Статинова терапия трябва да се има предвид при по-възрастни без CVD, особено при наличие на хипертония, тютюнопушене, диабет и дислипидемия. | IIa | B | 62, 64, 65 |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CVD = сърдечно-съдово заболяване.

чение и погрешното схващане, че лекарството не е полезно. Подобряването на познанията за CV риск, режима на лечение и потенциалните ползи от редовната статинова терапия може да подобри спазването на лечението.

В Таблица 24 са дадени препоръки за лечение на дислипидемия при по-възрастни пациенти.

9.5. Диабет и метаболитен синдром

Диабетът показва тенденция за нарастваща честота в световен мащаб, а изчисленията показват, че броят на диабетиците ще нарасне от ~350 милиона към днешна дата до 550 милиона към 2030 г.³³⁸ Въпреки значителния напредък в лечебните стратегии намаляващи риска от CVD, тя остава водеща причина за морбидност и смъртност при пациенти със захарен диабет тип 2 (T2DM). Изчислено е, че 50-годишно лице с диабет губи средно 6 години живот, а ~58% от тази разлика се дължи на по-честа съдова болест.³³⁹ Диабетът сам по себе си е рисков фактор за CVD и е свързан с по-висок риск от CVD, даже в още по-голяма степен при жените. Въпреки че разликата в риска от CVD между лицата с и без диабет намалява значитимо през последните десетилетия, все още съществува силна зависимост между диабет и съдов клиничен изход.^{340,341} Скоростни данни показват, че диабетът сам по себе си повишава риска от CVD средно около два пъти, но рискът показва широки вариации в зависимост от популацията.³⁴² Важен факт е, че лицата с диабет и CAD имат сигнификантно по-висок риск от бъдещи CV събития. Хипертонията, дислипидемията и абдоминалното затлъстяване често съпътстват T2DM и допълнително увеличават риска, който е най-висок при лица с T2DM и признаци на MetS.^{343,344} Важно е, че диабетът поражда още по-голям риск от смърт след ACS, въпреки съвременните терапии, което подчертава лошата прогноза при коронарно болни с T2DM и нужда от интензивна терапия.³⁴⁵

Още по-чести са състоянията предразполагащи към диабет, като т.нар. метаболитен синдром. Терминът MetS означава струпуване на различни кардио-метаболитни рискови фактори: централно затлъстяване, повишени серумни TGs, понижен HDL-C, намален глюкозен толеранс и високо кръвно налягане.^{346,347} Скорови системи, които прилагат дихотомия на тези параметри, могат да пропуснат някои от асоциираните фактори; практичният подход е при идентифициране на даден компонент да се направи системна проверка за други компоненти.

MetS идентифицира лица с по-висок риск от CVD от общото население. Данни от скоршен мета-анализ показват, че лица с MetS имат двукратно повече CV събития и нарастване с 1.5 пъти на общата смъртност.³⁴⁸ Как да бъде доловен допълнителният риск над традиционните рискови фактори в клиничната практика е дебатиран въпрос. Комбинацията от голяма поясна обиколка и повишение на TGs е прост и евтин скринингов метод за разграничаване на лица с MetS с висок риск от CVD подлежащи на глобална рискова оценка.¹⁸⁰

9.5.1. Специфични особености на дислипидемията при инсулинова резистентност и диабет тип 2 (Таблица 25)

Диабетната дислипидемия е комбинация от плазмени липидни и липопротеинови нарушения, които са метаболитно взаимосвързани. Повишаването на големите частици VLDL при T2DM дава начало на последователни събития, които образуват атерогенни остатъци, малки плътни LDL и малки богати на TGs плътни частици HDL.³⁴⁹ Тези компоненти не са изолирани нарушения, а са тясно свързани помежду си. И LDL частиците, и HDL частиците показват различни промени в състава си, които се отразяват на тяхната функция. Нивата на apoCIII са особено повишени при лица с T2DM.³⁵⁰ TRL остатъци, малките плътни LDL и малките плътни HDL, взети заедно, обхващат атерогенния липиден профил, който се характеризира и с повишена концентрация на ароВ, поради повишен брой ароВ-съдържащи партикули. Важно е, че TRLs, включително хиломикроните, VLDL и техните остатъци носят една молекула ароВ, също като LDL-частиците. Следователно, малигният характер на диабетната дислипи-

Таблица 25: Обобщение на дислипидемията при метаболитен синдром и диабет тип 2

Дислипидемията при MetS представлява група липидни и липопротеинови нарушения, включително покачване на гладно и след нахранване на TG, ароВ, и LDL с ниска плътност при понижен HDL-C и apoA1.

Не-HDL-C или ароВ са добри сурогатни маркери за TRLs и остатъци и са вторична цел на терапията. Стойности на не-HDL-C <3.4 mmol/L (<130 mg/dL) или ароВ <100 mg/dL са желателни при лица с висок риск и съответно <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) и <80 mg/dL при тези с много висок риск.

Увеличената обиколка на талията и покачването на TG са лесен начин за откриване на високорискови лица с MetS.

Атерогенната дислипидемия е един от главните рискови фактори за CVD при хора с диабет тип 2.

ароВ = аполипопротеин В; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; MetS = метаболитен синдром; TG = триглицериди; TRLs = богати на триглицериди липопротеини.

демия не се разкрива винаги чрез липидните изследвания използвани в клиничната практика, тъй като LDL-C може да остане в нормални граници. Той може да бъде разкрит по-добре чрез изследване на не-HDL-C. Покачване на TGs или нисък HDL-C се наблюдава при около половината от лицата с T2DM.³⁵¹ Патологичните признаци на липидния профил предшества началото на T2DM с няколко години и са чести при лица с централен тип затлъстяване, MetS и T2DM.

9.5.2. Данни за липидопонижаващата терапия

9.5.2.1. Холестерол в липопротеините с ниска плътност
LDL-C се определя като главна цел на липидопонижаващата терапия при диабет. Изпитвания проведени специално при лица с T2DM, както и подгрупи индивиди с диабет в големи статинови изпитвания постоянно демонстрират значими ползи от статиновата терапия по отношение на проявите на CVD при лица с T2DM.⁶⁴ В проведените мета-анализи статиновата терапия понижава 5-годишната честота на големи CV събития с 23% за всяка редукция на LDL-C с 1 mmol/L, независимо от началния LDL-C или други базални характеристики.⁶⁴ Мета-анализът направен от CTT показва допълнително, че лицата с T2DM получават релативна рискова редукция, която е сравнима с тази наблюдавана при недиабетици, но тъй като абсолютният риск е по-голям, абсолютната полза също е по-голяма, което води до по-ниска стойност на показателя „необходим брой лекувани“ (number needed to treat, NNT). Нови проучвания подсказват повишена честота на диабета при пациенти лекувани със статини.²²⁵ Този ефект не трябва да отслаби вниманието ни към статиновото лечение на пациентите, тъй като сумарната полза по отношение на CV събития остава.

9.5.2.2. Триглицериди и холестерол в липопротеините с висока плътност

Клиничните ползи постигнати с лечение на атерогенната дислипидемия (високи TGs и ниски HDL-C) са все още тема на обсъждане. Въпреки че Helsinki Heart Study докладва за значима редукция на CV клиничен изход с гемфиброзил, нито FIELD, нито проучване ACCORD не показват подобрене на общия CV изход.^{261,262,265} Изпитване FIELD не успява да постигне значима редукция на първичната крайна CV цел (смърт от CAD или нефатален MI). Проявите на CVD намаляват значимо с 11%. Post hoc анализ на FIELD показва, че фенофибрат е намалил CV събития с 27% при лицата с повишени TGs [>2.3 mmol/L (~204 mg/dL)] и понижен HDL-C (NNT = 23).³⁵¹ Изпитване ACCORD потвърждава тези изводи: пациенти със съчетание на TG нива в по-високата третина [≥ 2.3 mmol/L (204 mg/dL)] и HDL-C ниво в по-ниската третина [≤ 0.88 mmol/L (34 mg/dL)], представляващи 17% от всички участници, изглежда имат полза от добавяне на фенофибрат към симвастатин.²⁶²

Post hoc анализ на пациенти с нисък HDL-C [<1 mmol/L (~40 mg/dL)] и повишени TGs [>1.80 mmol/L (~160 mg/dL)] в изпитване 4S trial демонстрира релативен риск от големи коронарни събития 0.48 със симвастатин. Релативният риск от обща смъртност е респективно 0.44.³⁵² В съответствие с тези данни, мета-анализ на фибрати за превенция на CVD при 11 590 лица с T2DM показва, че фибратите намаляват сигнификантно риска от нефатален MI с 21%, но не променят риска от обща смъртност или коронарна смъртност.³⁵³

Идеята за повишаване на HDL-C изглежда привлекателна на базата на силната връзка между ниския HDL-C и повишения риск от CVD в обсервационни проучвания. Липсват

Таблица 26: Препоръки за лечение на дислипидемията при диабет

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| При всички пациенти с диабет тип 1 и микроалбинурия и/или бъбречна болест се препоръчва понижаване на LDL-C (с минимум 50%) със статини като първи избор, независимо от базалните концентрации на LDL-C. | I | C | 64, 357 |
| При пациенти с диабет тип 2 и CVD или СКД, както и при тези без CVD, които са на възраст >40 години с един или повече рискови фактори за CVD или маркери за увреждане на таргетен орган, препоръчаната цел при LDL-C е <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), а вторичната цел при не-HDL-C е <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) и при apoB <80 mg/dL. | I | B | 62, 64 |
| При всички пациенти с диабет тип 2 без допълнителни рискови фактори и/или данни за увреждане на таргетен орган първичната цел е LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL). Вторичните цели са не-HDL-C <3.4 mmol/L (<130 mg/dL) и apoB <100 mg/dL. | I | B | 62, 64 |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източници подкрепящи препоръките.

apoB = аполипопротеин В; СКД = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност.

данни за благоприятен ефект от покачването на HDL-C, а модификациите в начина на живот са метод на първи избор, поради многостранните си ефекти.

9.5.3. Лечебни стратегии при лица с диабет тип 2 и метаболитен синдром

На всички лица с T2DM и MetS трябва да се препоръчат промени в начина на живот с цел подобряване на атерогенния липиден профил (вижте раздел 5). Съветите за диета трябва да бъдат съобразени с индивидуалните нужди. Ако прицелните стойности на LDL-C не са постигнати с максимални толерирани дози статини, лекарствените комбинации могат да предложат допълнително понижаване на LDL-C, но данните от проучвания за клиничен изход са недостатъчни.³⁵⁴ Пациенти с T2DM на възраст <40 години с малка продължителност на терапията, без други рискови фактори, без усложнения и с ниво на LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) вероятно нямат нужда от липидопонижаващи лекарства.

9.5.4. Диабет тип 1

Диабет тип 1 е свързан с висок риск от CVD, особено при пациенти с микроалбинурия и бъбречна болест.³⁵⁵ Сигурни доказателства подкрепят тезата, че хипергликемията ускорява атеросклерозата. Нови данни подчертават същеването на MetS и диабет тип 1, което води до т.нар. двоен диабет, който повишава риска от CVD.³⁵⁶

Липидният профил при лица с диабет тип 1 с добър гликемичен контрол е „свърхнормален“ и се характеризира със субнормални TGs и LDL-C, докато HDL-C е обикновено около горната граница на нормата или леко повишен. Това се обяснява с подкожното приложение на инсулин, което повишава активността на LPL в адипозната тъкан и скелетната мускулатура и съответно скоростта на метаболизирание на VLDL-частиците. Съществуват обаче потенциално атерогенни промени в състава на HDL- и LDL-частиците. При всички пациенти с диабет тип 1 и при наличие на микроалбинурия и бъбречна болест се препоръчва понижаване на LDL-C (с минимум 30%) със статини като първи избор (при нужда могат да се имат предвид и лекарствени комбинации), независимо от базалните концентрации на LDL-C.

Препоръките за лечение на дислипидемия при диабет са показани в Таблица 26.

9.6. Пациенти с остър коронарен синдром и пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция

Пациенти, които са прекарвали наскоро ACS имат висок риск от получаване на други CV инциденти. При тези пациенти липидно лечение трябва да бъде предприето в контекста на комплексната стратегия за овладяване на глобалния риск, която включва корекции в начина на живот, лечение на рисковите фактори и употреба на кардиопротективни лекарства в определени подгрупи. Идеално това може да се координира добре чрез участие в програма за мултидисциплинарна сърдечна рехабилитация.

9.6.1. Специфични моменти в подхода към липидите при остър коронарен синдром

Данни от специфични изпитвания³⁵⁸⁻³⁶⁰ и мета-анализи подкрепят рутинна ранна употреба на срочна, интензивна и продължителна статинова терапия. Ние, например, препоръчваме да бъде започната високоинтензивна статинова терапия през първите 1–4 дни след хоспитализация за въпросния ACS; дозата трябва да цели достигане на LDL-C <1.8 mmol/L (~70 mg/dL) или 50% редукция на LDL-C, както е посочено в Таблица 11 за терапевтичните цели. Употреба на по-нискоинтензивна статинова терапия трябва да се има предвид при пациенти с повишен риск за нежелани ефекти от високоинтензивни статини (напр. напреднала възраст, чернодробно увреждане, бъбречно увреждане или потенциални взаимодействия с основна придружаваща терапия). Езетимиб понижава допълнително LDL-C и носи допълнителна полза (6.4% релативна редукция на комбинираните клинични изход) в съчетание със симвастатин при пациенти прекарвали ACS.⁶³ Резултатите от проучвания с PCSK9 инхибитори, които включват пациенти след ACS/много високорискови пациенти, са обещаващи,^{115,116} очакват се окончателни доказателствени проучвания.

Повторно изследване на липидите трябва да се направи 4–6 седмици след ACS с цел определяне дали са достигнати липидните цели и дали има проблеми с безопасността; след това терапевтичният режим може да бъде съответно коригиран.

Добавянето на високо рафинирани n-3 PUFAs е намалило смъртността при преживели MI в едно проучване (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico

Таблица 27: Препоръки за липидопонижаваща терапия при пациенти с остър коронарен синдром и пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|---|-------------------|-------------------|------------------|
| Препоръчва се започване и провеждане на лечение със статини във високи дози рано след хоспитализацията при всички пациенти с ACS без противопоказания или анамнеза за непоносимост, независимо от началните стойности на LDL-C. | I | A | 64, 358–360 |
| Ако при пациентите след ACS с най-високата толерирана доза статин не се постига прицелната стойност на LDL-C, трябва да се има предвид езетимиб в комбинация със статини. | Ila | B | 63 |
| Ако с най-високата толерирана доза статин и/или езетимиб не се постига прицелната стойност на LDL-C, може да се има предвид добавяне на PCSK9 инхибитори към липидопонижаващата терапия; също и самостоятелно или в комбинация с езетимиб при пациенти със статинова непоносимост или противопоказания за статини. | Ilb | C | 115, 116 |
| Контролно изследване на липидите трябва да се направи 4–6 седмици след ACS с цел установяване дали са достигнати прицелни стойности на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или – ако базалните стойности са между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL) – дали те са се понижали с минимум 50%, а и дали са се появили проблеми свързани с безопасността. След това терапевтичните дози трябва да се коригират по съответния начин. | Ila | C | |
| При планова PCI или при NSTEMI-ACS, преди PCI, (на фона на провеждащата се хронична терапия) трябва да се има предвид рутинно краткосрочно предварително лечение или насищане с високи дози статини. | Ila | A | 363–365 |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източници подкрепящи препоръките.

ACS = остър коронарен синдром; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; NSTEMI-ACS = остър коронарен синдром без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

(GISSI)), но не успява да промени клиничния изход в две по-нови изпитвания използващи съвременни почиващи на доказателства превантивни терапии (повечето пациенти са били на статини) и следователно не може да се препоръча в рутинната практика.³⁶¹ Освен това, при пациенти с наскоро преживян ACS СЕТР-инхибиторът далцетрапид не е намалил риска от рекурентни CV събития.³⁶²

9.6.2. Специфични моменти в подхода към липидите при пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция

В мета-анализ на отделни пациенти от 13 рандомизирани проучвания включващ 3341 пациенти беше показано, че предварителното включване на високи дози статини (вариращо между >2 седмици и единична доза) при статин-наивни пациенти (11 проучвания) или насищане с висока доза статин при пациенти получавали хронична статинова терапия намалява перипроцедурния MI и 30-дневните нежелани събития при пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI).^{363–365} При всички, с изключение на едно, проучвания PCI е извършена в условията на стабилна ангина или по планов начин при ACS без ST-елевация (NSTEMI-ACS). В единственото включено в мета-анализа проучване при първична PCI коронарният кръвоток се е подобрил.³⁶⁶ И така, стратегията за рутинно краткотрайно предварително лечение или насищане (на фона на хронична терапия) с висока доза статин преди PCI трябва да се има предвид при планова PCI или при NSTEMI-ACS (клас IIa, ниво на доказателственост A).^{363–365} Високодозовото предварително статиново лечение или насищане преди първична или забавена PCI при MI с ST-елевация (STEMI) се нуждае от допълнително проучване. Предварителното статиново лечение е ефективно и за намаляване на риска от контраст-индуцирано остро бъбречно увреждане след коронарна ангиография или интервенция.³⁶⁷

Препоръки за липидопонижаваща терапия при пациенти с ACS и пациенти подложени на PCI са дадени в Таблица 27.

9.7. Сърдечна недостатъчност и клапни болести

9.7.1. Превенция на инцидентната сърдечна недостатъчност при пациенти с коронарна артериална болест

Изявата на сърдечна недостатъчност (HF) повишава риска от смърт и заболяемост три до четири пъти в сравнение с пациенти без HF. Сборни резултати от RCTs подсказват, че понижаването на холестерола чрез статиново лечение намалява инцидентната HF с 9–45% при пациенти с CAD.^{368,369} Четири ключови проспективни RCTs сравняват по-интензивната с по-малко интензивната лекарствена терапия. По-интензивният подход намалява честотата на хоспитализацията за HF със средно 27% при пациенти с остра и стабилна CAD без предшестваща HF.^{358,370–372} Няма обаче данни, че статините могат да предотвратят HF с неischemичен произход.

9.7.2. Хронична сърдечна недостатъчност

Пациентите със HF имат по-нисък TC и LDL-C от пациентите без HF. За разлика от пациентите без HF, ниският TC предвещава лоша прогноза при HF. Рутинно приложение на статини при пациенти със HF не се препоръчва. В две големи RCTs^{373,374} не е имало полза по отношение на твърдите крайни критерии, като CV смъртност и нефатален MI и инсулт, въпреки намаляването на хоспитализациите^{373,375} и значителната редукция на LDL-C и hs-CRP при пациенти с предимно систолна сърдечна недостатъчност. Във всеки случай, няма данни за вреда при пациенти на статиново лечение след поява на HF и следователно не е нужно спиране, ако пациентите са вече на такава медикация. n-3 PUFAs могат да донесат известна полза. В RCT GISSI-HF се установява сигнификантна полза по отношение на първичната крайна цел (обща смъртност и хоспитализация за HF) при пациенти със HF в NYHA (New York Heart Association) клас II–IV.³⁷⁶

9.7.3. Клапна болест

Аортната стеноза повишава риска от CV събития и смърт. Предположенията за връзка между аортната стеноза, LDL-C и Lp(a), както и между холестерол и повишен риск от калцификация на биопротезни клапи съответстват на ранни наблюдателни неконтролирани изпитвания показващи полезни ефекти от агресивно липидопонижаване изразяващи се в забавяне на еволюцията на аортната стеноза. Това наблюдение обаче не се потвърди в RCTs.^{243,377,378} Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE; 155 пациенти, 80 mg аторвастатин или плацебо), изпитвания SEAS (1873 пациенти, симвастатин 40 mg плюс ezetimibe 10 mg или плацебо) и Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER; 269 пациенти, розувастатин 40 mg или плацебо) не успяха да покажат намаляване на прогресията на аортната стеноза или свързаните събития при пациенти с лека до умерена аортна стеноза. Все пак, исхемичните събития са намалели с 21% в изпитване SEAS. Допълнително, в post hoc анализ на RCTs Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL) и Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) високодозовата спрямо обичайнодозова статинова терапия или плацебо не повлиява заболяемостта от аортната клапна стеноза сред пациенти без известна аорта клапна стеноза.³⁷⁹ Аортната клапна склероза (калцификация на аортните платна без нарушаване на екскурзиите на платната или сигнификантен трансвалвуларен манометричен градиент) е свързана с повишен риск от CAD, дори и при отсъствие на по-рисков профил. При тези пациенти статините, приложени в по-ранен стадий на развитие на болестта, могат да бъдат полезни по отношение на еволюцията на аортната клапна болест и на CAD; това наблюдение се нуждае обаче от допълнително изследване.³⁸⁰ Що се отнася до ревматичната митрална стеноза и биопротезните клапи, малки наблюдателни проучвания предполагат полза от статиново лечение.^{381,382}

Препоръки за липидопонижаваща терапия при пациенти със HF и клапни болести са дадени в Таблица 28.

Таблица 28: Препоръки за лечение на дислипидемията при сърдечна недостатъчност или клапна болест

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| Холестерол-понижаваща терапия със статини не се препоръчва (но не е и вредна) при пациенти със сърдечна недостатъчност, когато липсват други показания за употребата им. | III | A | 373, 374 |
| n-3 PUFAs 1 g/ден могат да се имат предвид като добавка към оптималното лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност. | IIb | B | 376 |
| Холестерол-понижаващо лечение не се препоръчва при пациенти с аортна клапна стеноза без CAD и при липса на други показания за употреба. | III | A | 243, 377, 378 |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CAD = коронарна артериална болест; PUFAs = полиненаситени мастни киселини.

9.8. Автоимунни болести

Автоимунните болести, включително ревматоиден артрит, SLE, псориазис и анти-фосфолипиден синдром, се характеризират с ускорена атеросклероза и последваща по-висока CV заболяемост и смъртност в сравнение с общото население.^{383–385} Смята се, че имунната система участва в патогенезата на атеросклерозата. Възпалителни компоненти на имунния отговор, както и автоимунни елементи (напр. автоантитела, автоантигени и автореактивни лимфоцити) участват в този процес. Тези болести се характеризират с възпалителен васкулит и ендотелна дисфункция. Следователно, при тези пациенти трябва да се обърне особено внимание на лечението на конвенционалните рискови фактори за CVD, включително дислипидемията. Статините са ефективно средство за понижаване на болестната активност, CV събития и смъртността (особено при първична превенция) в тези условия, а спирането им повишава MI и смъртността.³⁸⁶ Няма обаче категорична индикация за употреба на липидопонижаваща терапия само въз основа на наличието на такава болест (Таблица 29). Освен това, при тази пациенти не е определена специфична прицелна стойност на LDL-C, различна от съответстващата на индивидуалния общ риск.

Таблица 29: Препоръки за лечение на дислипидемията при автоимунни болести

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Не се препоръчва универсална употреба на липидопонижаващи лекарства. | III | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

9.9. Хронично бъбречно заболяване

CKD се дефинира като нарушения на бъбречната структура или функция продължаващи >3 месеца със значение за здравето. CKD може се класифицира въз основа на GFR на пет категории.³⁸⁷ При възрастното население понижената GFR е свързана с повишен риск от CVD, независимо от други CV рискови фактори.^{388–391} CV смъртност при пациенти в стадий 3 и стадий 4 на CKD е съответно два пъти и три пъти по-голяма в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.³⁹¹ Пациенти с CKD и установена CVD имат много по-висока смъртност, отколкото пациентите със CVD и нормална бъбречна функция.³⁹² По тази причина, пациентите с CKD се считат за високорискови (стадий 3 на CKD) или много високорискови (стадий 4–5 на CKD или на диализа) и при тези пациенти не е необходимо използване на модели за рискова оценка.

9.9.1. Липопротеинов профил при хронично бъбречно заболяване

Липидният профил показва едновременно количествени и качествени нарушения, които се влошават с намаляването на GFR и са най-манифестни при лица с краен стадий на бъбречна болест (ESRD). В началните стадии на CKD TGs са специфично повишени, а HDL-C понижен; покачането на TGs се дължи на повишена продукция и нарушено отстраняване на TRLs във връзка с промени в регулаторните ензими и протеини. В резултат на това, нивата на не-HDL-C и apoB levels са отчетливо повишени. Подкласовете на LDL показват изместване към излишък на малки плътни LDL частици. При пациен-

ти с ESRD катаболизъм на LDL е значително забавен, което води до явно повишение на нивата на TC и LDL-C. Нивата на плазменима Lp(a) също започват рано да се покачат, поради удължения престой на тези частици в циркулацията. В крайна сметка, повечето пациенти с СКД стадий 3–5 имат смесена дислипидемия, а липидният им профил е високо атерогенен, с неблагоприятни промени във всички липопротеини.

9.9.2. Данни върху липидното лечение при пациенти с хронично бъбречно заболяване

В системен обзор на 50 проучвания включващи 45 285 участници ползите и вредите от статините са оценени в сравнение с плацебо или никакво лечение (47 проучвания) или друг статин (3 проучвания) при възрастни с СКД и без базална CVD.³⁹³ Статините са довели до последователно понижаване на смъртността и големите коронарни инциденти с 20%; статиновите ефекти върху инсулта и бъбречната функция се оказват несигурни. Тези резултати съответстват на резултатите от мета-анализ на 11 RCTs включващ 21 293 пациенти с СКД, 6857 от които са били на диализа.³⁹⁴ При пациенти с СКД без диализа лечението със статини е редуцирало общата смъртност с 34%, CV смъртност с 31%, CV събития с 45%, а инсулта с 34%. При пациенти на диализа лечението със статини не е оказало ефект върху общата смъртност и инсулта, но е намалило CV смъртност с 21%, а CV събития с 19%. СКД стадий 5 (или с диализа) е всъщност много високорисково състояние, при което различни фактори повлияват клиничния изход; резултати от RCTs на липидо-модифициращи терапии не дават убедителни доказателства за намалени CV събития при тези пациенти.

В изпитване 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse studie), включващо кохорта от 1200 пациенти с диабет на хемодиализа, аторвастатин не е имал позитивен ефект върху първичния комбиниран краен показател за CVD.³⁹⁵ Резултатите от AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), включващо 2776 пациенти на хемодиализа, показват, че розувастатин е понижил LDL-C според очакванията, но не е имал значим ефект върху комбинирания краен критерий за CVD.³⁹⁶ Неутралните резултати поставят под въпрос ползата от статините при тези високорискови пациенти с неблагоприятен клиничен изход.

В проучването SHARP³⁹⁷ комбинираната терапия със симвастатин и езетимиб е свързана с по-нисък риск от големи атеросклеротични инциденти (коронарна смърт, MI, нехеморагичен инсулт или реваскуларизация) в сравнение с плацебо при лица с СКД стадий 3A–5. Изпитването не притежава достатъчна сила да оцени ефектите върху първичния изход поотделно за пациентите на диализа и за тези без диализа, но няма сигурни статистически данни, че пропорционалните ефекти при диализирани пациенти се различават от тези при пациенти без диализа; по принцип, CV риск е бил много по-нисък при пациентите в изпитването SHARP, отколкото при тези в изпитвания AURORA и 4D, което намира отражение в по-ниската честота на събитията и смъртността.

Анализът цена-ефективност на първичната CV превенция със статини при СКД³⁹⁸ показва, че статините намаляват абсолютния риск от CVD при пациенти с СКД, но че повишеният риск от рабдомиолиза и конкурентните рискове свързани с прогресиращата СКД отчасти неутрализират тази полза. Един системен обзор на ползите и вредите от статините при пациенти с функциониращ бъбречен трансплантат включва 3465 пациенти без CHD от 22 проучвания. Авторите правят извод, че има вероятност статините да намаляват CV събития, въпреки

че терапевтичните ефекти на са прецизирани поради хетерогенност, различните статинови режими не са податливи на сравнение, препоръчват се допълнителни проучвания.²²⁸

9.9.3. Безопасност на липидното лечение при пациенти с хронично бъбречно заболяване

Безопасността и съобразяването на дозата са важни в напреднали стадии на СКД (стадии 3–5), тъй като нежеланите ефекти често са дозо-зависими и се дължат на повишени концентрации на веществото в кръвта. Трябва да се отдаде предпочитание на режими и дозировки, за които е доказано че са благоприятни в RCTs проведени специфично при такива пациенти.³⁹⁹ Превенция на коронарни инциденти е документирана с флувастатин 80 mg, аторвастатин 20 mg, розувастатин 10 mg, симвастатин/езетимиб 20/10 mg, правастатин 40 mg и симвастатин 40 mg. По-ниски от използваните в изпитвания дози може да са подходящи в азиатските страни и при пациенти на полифармация и с коморбидности. Освен това, статини, които се елиминират главно по хепатален път са може би за предпочитане (флувастатин, аторвастатин, питавастатин). Статини метаболизиращи се от CYP3A4 могат да доведат до ефекти дължащи се на лекарствени взаимодействия и се нуждаят от специално внимание.

9.9.4. Препоръки за липидно лечение при пациенти с хронично бъбречно заболяване

На базата на данните за липидно лечение при пациенти с СКД, организацията Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) разработи актуализирани препоръки за клиничната практика върху липидното лечение при СКД.³⁹⁹

Таблица 30: Препоръки за подход към липидите при пациенти с умерена до тежка хронично бъбречно заболяване

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| Пациенти с СКД стадий 3–5 трябва да се считат за такива с висок или много висок CV риск. | I | A | 388–392 |
| При пациенти с независима от диализа СКД е показана употреба на статини или комбинация статин/езетимиб. | I | A | 393, 394, 397 |
| При пациенти със зависима от диализа СКД и липса на атеросклеротична CVD не трябва да се включват статини. | III | A | 395, 396 |
| При пациенти приемащи вече статини, езетимиб или комбинация статин/езетимиб към момента на включване в диализа, тези лекарства трябва да бъдат продължени, особено при пациенти със CVD. | IIa | C | |
| При възрастни реципиенти на бъбречен трансплантат може да се има предвид лечение със статини. | IIb | C | |

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

СКД = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечно съдова болест.

Съответните препоръки, но с фокус върху пациентите с висок или много висок риск от развитие на CVD, са изложени в Таблица 30.

9.10. Трансплантация (Таблица 31)

Липидните нарушения са чести при пациенти подложени на трансплантация на солидни органи и предразполагат пациентите към развитие на атеросклеротична болест и трансплантационна артериална васкулопатия водейки до големи съдови събития. Чести общи причини за дислипидемия при тези пациенти са диабет, затлъстяване, MetS и СКД. Имуносупресивните лекарствени режими също имат важни неблагоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Глюкокортикоидната терапия причинява наддаване на тегло и засилва инсулиновата резистентност, което води до повишение на ТС, VLDL и TGs и на размера и плътността на LDL-частиците. Калциневрин-инхибиторите повишават активността на чернодробната липаза, понижават LPL и свързват LDLR, което води до намален клирънс на атерогенни липопротеини. По-изразен неблагоприятен ефект върху липидния профил се наблюдава с циклоспорин, отколкото с такролимус. Сирилимус, структурен аналог на такролимус, причинява дислипидемия при почти половината от пациенти, които го приемат. Пациентите трябва да получат указания за водене на здравословен начин на живот, както се препоръчва при пациенти с повишен риск от CVD.

Статините имат ефект върху липидите при трансплантирани пациенти подобен на този при общото население. Въпреки че рандомизираните изпитвания показват, че статините

имат потенциал да подобрят клиничния изход при сърдечно трансплантирани пациенти⁴⁰⁰⁻⁴⁰² и бъбречно трансплантирани пациенти,⁴⁰³ количеството данни върху клиничния изход не е голямо. Скоросен системен обзор демонстрира силна тенденция към редуция на CV инциденти и смъртността със статини при пациенти с бъбречна трансплантация.⁴⁰³ Трябва да се имат предвид и няколко потенциални лекарствени взаимодействия, особено с циклоспорин, който се метаболизира през CYP3A4 и може да повиши системната статинова експозиция и риска от миопатия. Флувастатин, правастатин, питевастатин и розувастатин имат по-малък потенциал за взаимодействие.⁴⁰² Такролимус също се метаболизира от CYP3A4, но изглежда има по-малък потенциал за вредно взаимодействие със статини от циклоспорин. Други лекарства, които повлияват активността на CYP3A4, трябва по възможност да се избягват и да се използват с изключително повишено внимание при пациенти получаващи инхибитори на калциневрин и статини. Статините се препоръчват като средство на първи избор за липидопонижаване при трансплантирани пациенти. Трябва да се започне с ниски дози при внимателно покачване на дозата и повишено внимание към лекарствени взаимодействия. При пациенти на циклоспорин се препоръчва започване на терапия с ниска доза правастатин или флувастатин. При пациенти с дислипидемия, които не са в състояние да вземат статин, като алтернатива при висок LDL-C може да се има предвид езетимиб.⁴⁰⁴ За това лекарство липсват данни за клиничен изход и то трябва да се употребява по принцип като втори избор. Необходимо е повишено внимание към употребата на фибрати, тъй като те могат да понижат нивата на циклоспорин и имат потенциал да предизвикват миопатия. Извънредно внимание е необходимо при планиране на фибратна терапия в комбинация със статин. Холестераминът не е ефективен като монотерапия при пациенти със сърдечна трансплантация и крие потенциален риск от намаляване на резорбцията на имunosупресантите, които се редуцира при разделно приложение.

9.11. Периферна артериална болест

Терминът PAD обхваща артериите на всички съдови области, включително каротидни, вертебрални, горни крайници, мезентериални, ренални и долни крайници. В термина често се включва и аортата. PAD е честа проява на атеросклерозата, а пациентите са с повишен риск от коронарни инциденти, като PAD представлява независим рисков фактор за MI и CV смърт.^{405,406} Повишеният CV риск е довел до включване на PAD в списъка на състоянията представляващи „рисков еквивалент“ и това налага използване на терапевтични стратегии за вторична превенция. Въпреки високия риск от CV заболяемост и смъртност обаче, пациентите с PAD обикновено не се лекуват достатъчно в сравнение с пациентите с CAD.⁴⁰⁶

9.11.1. Артериална болест на долните крайници

Ниският ABI (<0.90) има диагностична стойност за артериалната болест на долните крайници (lower extremities arterial disease, LEAD). Ниският (<0.90) или високият (>1.40, свързан с втвърдяване на артериите) ABI предсказва CV заболяемост и смъртност. Холестерол-понижаващата терапия намалява риска от исхемични CV събития и влошаване на клаудикацията, като подобрява извървяното разстояние. Що се отнася до сърдечните инциденти, системен обзор на 18 изпитвания включващ >10 000 пациенти с холестеролови нива вариращи

Таблица 31: Препоръки за лечение на дислипидемията при трансплантирани пациенти

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| При трансплантирани пациенти трябва да се разработи цялостна стратегия за овладяване на CV риск. | I | C | |
| Статините трябва да се имат предвид като средства на първи избор при трансплантирани пациенти. Първоначално трябва да се включат ниски дози с внимателно повишаване на дозата и повишено внимание към потенциални лекарствени взаимодействия, особено при пациенти приемащи циклоспорин. | IIa | B | 402 |
| При пациенти с непоносимост към статини или със значителна дислипидемия и висок остатъчен риск, въпреки максимално толерираната статинова доза, може да се има предвид алтернативна или допълнителна терапия: езетимиб, ако основното нарушение е повишен LDL-C или фибрати, ако основното нарушение е хипертриглицеридемия и/или нисък HDL-C. | IIb | C | |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

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

от нормални до повишени стойности отчита, че липидопонижаващата терапия при лица засегнати от атеросклероза на долните крайници е свързана с 20% редукция на общия брой CV събития, едновременно с незначителна 14% редукция на общата смъртност.⁴⁰⁷ По отношение на прогнозата на крайника, в регистъра Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) употребата на статини е била свързана с ~18% по-ниска честота на нежелания клиничен изход на крайника.⁴⁰⁸ Даже и в най-напредналите стадии на болестта (критична исхемия на крайника), статиновата терапия е подобрила 1-годишната смъртност и големите нежелани CV събития и е удължила свободната от ампутация преживяемост.⁴⁰⁹

9.11.2. Каротидна артериална болест

Въпреки че до момента няма рандомизирани проучвания, които да са направили оценка дали липидопонижаващото лечение намалява честотата на CV събития при пациенти избрани на базата на каротидна атеросклеротична болест и без предшествващи CV инциденти, липидопонижаващата терапия е намалила инсульта в редица проучвания. В мета-анализ на RCTs включващи >90 000 patients, Amarenco *et al.*⁴¹⁰ докладват, че статиновата терапия е довела до 21% редукция на честотата на всички инсулти в различни популации и че този ефект зависи най-вече от степента на понижаване на LDL-C. CIMT намалява със статини в RCTs,^{410,411} но предсказващата роля на този биомаркер (но не и на каротидната плака) беше до известна степен компрометирана от получените нови данни.⁶⁰ Скромната регресия на каротидната атеросклероза с ниацин в повечето (но не всички) образни проучвания не беше подкрепена от клинична полза в изпитвания AIM-HIGH и HPS2-THRIVE.^{251,252}

9.11.3. Съдова болест на ретината

Атеросклеротичните промени в ретиналните артерии корелира с нивата на TC, LDL-C, TG и apoB, а също и с CAD.⁴¹² Фенофибрат забавя прогресията на диабетната ретинопатия.^{413,414}

9.11.4. Вторична превенция при пациенти с аортна абдоминална аневризма

Наличието на абдоминална аортна аневризма представлява рисков еквивалент и е свързана с възраст, мъжки пол, лична анамнеза за атеросклеротична CVD, тютюнопушене, хипертония и дислипидемия,⁴¹⁵ докато диабетците са, напротив, с понижен риск.

Понастоящем няма клинични изпитвания върху редукцията на CV риск с липидопонижаваща терапия при пациенти с това състояние. Системни обзори,⁴¹⁶ базиращи се предимно на ретроспективни нерандомизирани проучвания, съобщават неокончателни данни, че статиновата терапия намалява периперативните CV усложнения и смъртност. В RCT, сравняващо аторвастатин 20 mg с плацебо, комбинираният краен критерий сърдечна смърт, MI, инсулт и нестабилна ангина е намалял значимо при 100 пациенти подложени на съдова несърдечна хирургия, включително корекция на абдоминална аортна аневризма.⁴¹⁷ В друго двойно-сляпо плацебо-контролирано изпитване при 497 пациенти подложени на съдова хирургия, периперативната терапия с флувастатин (80 mg/ден) е била свързана с подобрение на постоперативния сърдечен изход.⁴¹⁸

На базата на скорошен мета-анализ, статиновата терапия е най-вероятно ефективна за превенция на растежа на малки (<5 mm в диаметър) абдоминални аортни аневризми.⁴¹⁹

9.11.5. Реноваскуларна атеросклероза

Въпреки че липидопонижаващата терапия никога не е била тествана в RCT при пациенти с реноваскуларна атеросклероза, скорошно популационно-базирано проучване показва, че при пациенти на възраст >65 години с атеросклеротична реноваскуларна болест рискът от големи кардио-ренални комбинирани крайни събития (MI, инсулт, HF, остра бъбречна недостатъчност, диализа и смърт) е бил значимо по-нисък от при лекувани отколкото при нелекувани със статини.⁴²⁰

Препоръките за липидопонижаващи лекарства при пациенти с PAD са дадени в Таблица 32.

Таблица 32: Препоръки за липидопонижаващо лечение при пациенти с периферна артериална болест (включително каротидна артериална болест)

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| PAD е много високорисково състояние и при тези пациенти се препоръчва липидопонижаваща терапия (предимно със статини). | I | A | 407, 421 |
| Статинова терапия трябва да се има предвид с цел превенция на прогресията на абдоминална аортна аневризма. | IIa | B | 419 |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

PAD = периферна артериална болест.

9.12. Инсулт

Инсултът има хетерогенна етиология, включваща сърдечен тромбоемболизъм (често във връзка с предсърдно мъждене), каротидна артериална и проксимална аортна атеросклероза и тромбоемболизъм, цереброваскуларна болест на малките съдове и интракраниална хеморагия (включително интрацеребрален и субарахноидален кръвоизлив). Дислипидемията може да играе вариабилна роля в патогенезата на инсульта според конкретната етиология. Връзката между дислипидемия и атеротромбозни инциденти, включително исхемичен инсулт и TIA, е добре позната, но асоциацията между дислипидемията и други видове инсулт е несигурна. Въпреки това, едновременният контрол на други етиологични фактори, като хипертония, има важно значение.

9.12.1. Първична превенция на инсульта

Употребата на статинова терапия при възрастни с висок риск от CVD поради LDL-C или други CV рискови фактори, включително артериална хипертония, както и в условията на установена CVD, намалява риска от исхемичен инсулт или TIA.^{64,69,128,330,422-426} Рисковата редукция на първи исхемичен инсулт е 21% за всяко понижаване на LDL-C с 1.0 mmol/L⁶⁴ и сходен при мъже и жени.⁶⁵ Благоприятните ефекти се запазват за дълъг период на наблюдение.⁴²⁷ Скорошен мета-анализ на RCTs при лица на възраст >65 години с висок CV риск, без установена CV болест, показва, че статините понижават сигнификантно честотата на MI и инсульта, но не удължават значимо краткосрочната преживяемост.³²⁷ По-интензивното липидопонижаване със статини води до по-нисък риск в сравнение с по-слабо интензивни режими.^{64,65,128,422} Загрижеността за повишен риск от хеморагичен инсулт със статиново лечение не изглежда обоснована.⁴²³

Добавянето на езетимиб към симвастатин при пациенти след ACS оказва допълнителен благоприятен ефект по отношение на исхемичния инсулт или всички инсулти (гранична статистическа значимост за последните).⁶³ Ниацин не е редуцирал инсулта в дългосрочно наблюдение при пациенти със CVD в изпитвания AIM-HIGH и HPS2-THRIVE.^{251,252} Всъщност, повишената честота на исхемичния инсулт в изпитването AIM-HIGH и тенденцията (P = 0.08) към увеличаване на хеморагичния инсулт в изпитването HPS2-THRIVE е породило безпокойство и е допринесло за спиране на изпитване AIM-HIGH преди планираното му приключване. Първичната превенция на инсулта има принос към общите показатели за започване на лечение със статини при всички пациенти с установена атеросклеротична болест и при пациенти с висок риск за развитие на CVD, в съответствие с препоръките дадени в Таблица 33.

Таблица 33: Препоръки за липидопонижаваща терапия с цел първична и вторична превенция на инсулта

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b | Изт ^c |
|--|-------------------|-------------------|------------------|
| Статинова терапия за достигане на утвърдените прицелни стойности се препоръчва при пациенти с висок или много висок CV риск с цел първична превенция на инсулта. | I | A | 64, 65, 422, 426 |
| Липидопонижаваща терапия се препоръчва при пациенти с други форми на CVD с цел първична превенция на инсулта. | I | A | 63–65, 422, 426 |
| Интензивна статинова терапия се препоръчва при пациенти с анамнеза за не-кардиоемболичен исхемичен инсулт или TIA с цел вторична превенция на инсулта. | I | A | 422, 428 |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CVD = сърдечно-съдов; CVD = сърдечно-съдова болест; TIA = транзиторна исхемична атака.

9.12.2. Вторична превенция на инсулта

След инсулт или TIA пациентите имат повишен риск не само от рекурентни цереброваскуларни инциденти, но и от други големи CV събития, включително MI. Вторичната превантивна терапия със статини намалява риска от рецидивиращ инсулт (с 12%), MI и съдова смърт.^{422,428} Предварителното статиново лечение веднага след началото на TIA е било свързано с понижен риск от ранен рекурентен инсулт при пациенти с каротидна стеноза в анализа на сборни данни, който подкрепя възможно най-ранното започване на статини след инсулт.⁴²⁹ Етиологията на инсулта обаче може да повлияе отговора към статините, а пациенти с данни за атеротромбоза стояща в основата на техния мозъчно-съдов инцидент вероятно имат най-голяма полза, докато тези с хеморагичен инсулт може и да нямат полза.⁴²²

9.13. Пациенти с човешки имунодефицитен вирус

HIV-инфектираните пациенти типично имат нисък TC и LDL-C, както и нисък HDL-C, но повишени TGs.^{430,431} Антиретровирусното лечение (ART) или високо-активното антиретрови-

русно лечение (HAART; при което се използват лекарствени комбинации) причинява изразено покачване на TC, LDL-C и TGs и преобладаване на малките пълтни LDL-частици, докато HDL-C остава нисък. Обхватът на липидните промени се различава между и в рамките на антиретровирусните лекарствени класове. По-новите протеазни инхибитори, не-нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs) или интегразните инхибитори засягат в по-малка степен липопротеиновия метаболизъм. ART намалява и инсулиновата чувствителност и предразполага към хипертония и преразпределение на телесните мазнини (липидострофия придружена от липоатрофия, която се изразява в загуба на мастна тъкан на лицето, седалището и крайниците и/или липохипертрофия, при която има натрупване на мастна тъкан по гърдите, шията, гърба или стомашната област), което допринася допълнително за риска от CVD. Инфектираните с HIV пациенти имат по-висок риск от CVD в сравнение на лицата без HIV-инфекция [RR 1.61 (95% CI 1.43, 1.83)], докато ART (и особено по-старите протеазни инхибитори) увеличават допълнително този риск до два пъти [RR 2.00 (95% CI 1.70, 2.37)].^{431–433} Рискът от CVD остава висок дори и след корекция за традиционни рискови фактори.⁴³⁴ ART може да ускори особено много появата на свързани с CAD инциденти при млади мъже, които са и тежки пушачи с дислипидемия. Независимо от това, абсолютното покачване на риска от CVD с ART е умерено и трябва да се съпостави с ползите от лечението на HIV.

Промените в диетата и редовната физическа активност, както и преминаването към друг режим на ART, може да окаже благоприятно влияние върху дислипидемията, но повечето пациенти се нуждаят въпреки това от фармакологична терапия за да достигнат липидните цели. Статините са ефективни, но трябва да се имат предвид лекарствените взаимодействия с ART.

Статини метаболизиращи се в черния дроб през CYP3A4 или CYP2C9 са податливи на лекарствени взаимодействия с протеазни инхибитори и NNRTI ефавиренц. Правастатин не се метаболизира значимо през изоензимната система на CYP и е следователно предпочитан статин при лица инфектирани с HIV. Предпочитаните статини включват аторвастатин, флувастатин, питавастатин и розувастатин, въпреки че е необходимо повишено внимание. Комбинация на симвастатин или ловастатин с всеки протеазен инхибитор или ефавиренц не се препоръчва. Базата данни на университета в Ливърпул (<http://www.hiv-druginteractions.org>) за взаимодействие с лекарства за HIV е много полезен инструмент за проверка на лекарствените взаимодействия (*Допълнителна Фигура B*).

Таблица 34: Препоръки за липидопонижаващо лечение при пациенти с човешки имунодефицитен вирус

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Липидопонижаваща терапия (предимно статини) трябва да се има предвид при пациенти с HIV и дислипидемия с цел постигане на прицелните стойности на LDL-C валидни за високорискови лица. | IIa | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

HIV = човешки имунодефицитен вирус; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност.

Селектор за избор на липидопонижаваща терапия
Ревизия август 2013. Пълна информация има на www.hiv-druginteractions.org and www.hiv-druginteractionslite.org

| | | ATW/r | DRV/r | FPV/r | IDV/r | LPV/r | SQW/r | EFV | ETV | NVP | RPV | MVC | EVG/c | RAL | ABC | FTC | 3TC | TDF | ZDV |
|---------|--------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-----|-----|-----|-------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Статини | Аторвастатин | ↑ | ↑ | ↑153% | ↑ | ↑490% | ↑ | ↓43% | ↓37% | ↓ | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Флувастатин | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Ловастатин | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Правастатин | ↔ | ↑81% | ↔ | ↑ | ↔ | ↓50% | ↓44% | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Розувастатин | ↑213% | ↑48% | ↑8% | ↑ | ↑107% | ↑ | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↑48% | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Симвастатин | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓68% | ↓ | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Фибрати | Безафибрат | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Клофибрат | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Фенофибрат | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Гемфиброзил | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓41% | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| | Езетимиб | ↑ ^a | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |

Цветна легенда

| | |
|--|---|
| | Не се очаква клинично сигнификантно взаимодействие. |
| | Тези лекарства не трябва да се прилагат едновременно. |
| | Потенциално взаимодействие, което може да наложи корекция на дозата или стриктно мониториране. |
| | Потенциално взаимодействие със слаб очакван интензитет (<2-кратно ↑AUC или <50% ↓AUC). Не е необходима предварителна корекция на дозировката. |

Текстова легенда

| | |
|----|---|
| ↑ | Потенциално повишена експозиция на липидопонижаващото лекарство |
| ↓ | Потенциално понижена експозиция на липидопонижаващото лекарство |
| ↔ | Без значим ефект |
| ↑↑ | Потенциално повишена експозиция на лекарството за HIV |
| ↓↓ | Потенциално понижена експозиция на лекарството за HIV |

^a Не засилва действието на атазанавир

Числата се отнасят за повишена или понижена AUC на липидопонижаващото лекарство, наблюдавани в проучвания за лекарствени взаимодействия.

Допълнителна фигура В: База данни на университета в Ливърпул за взаимодействия с лекарства против HIV.

При пациенти, които не понесат лечение със статини възможна алтернатива е езетимиб.⁴³⁵ При преобладаваща НТГ могат да се предпришат фибрати и рибево масло.⁴³⁶ Употребата на секвестранти на жлъчните киселини не се препоръчва, защото те увеличават TGs, а ефектите им върху резорбцията на антиретровирусните лекарства не са проучени.

Липсват данни за фекта на статините, езетимиб или фибратите върху CV събития при дислипидемични пациенти инфектирани с HIV.

Препоръките за липидопонижаващи лекарства при пациенти с HIV с дадени в Таблица 34.

9.14. Психически нарушения

Наличието на голяма психическа болест, като шизофрения или биполарно разстройство, има вредни ефекти върху риска от развитие на CVD. Това е свързано с нездравословен начин на живот при мнозинството от тези пациенти (обездвижване, небалансирано хранене, тютю-

нопушене), но и с лекарственото лечение. Някои антипсихотични средства, антидепресанти, анксиолитици и стабилизатори на настроението са свързани с наддаване на тегло и кардио-метаболитни нарушения, включително дислипидемия и дисглицемия.

При пациенти с първи епизод на нарушение от шизофрениния спектър кардио-метаболитни рискови фактори са налице от ранната фаза на болестта; това е свързано с подлежащото разстройство, нездравословния начин на живот и антипсихотичните лекарства, които взаимодействат помежду си.⁴³⁷ Всичко това обяснява високата честота на затлъстяване, MetS, диабет и дислипидемия при пациенти с тези психиатрични болести.⁴³⁸ То води и до по-голяма честота на CVD и до повече CV смъртни случаи при психиатрични пациенти страдащи от тези заболявания.

Във финландска кохорта от пациенти с шизофрениния очакваната продължителност на живота е била около 2 десетилетия по-малка, отколкото при лица на подобна възраст сред общото население.⁴³⁹ При пациенти с биполарно разстройство е установена редуция на очакваната про-

дължителност на живота с 12–14 години.⁴⁴⁰ Сред 654 пациенти с биполярно разстройство в кохорта на Fundamental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD), 18.5% покриват критериите за MetS; само 11% и 28% от пациентите със съответно хиперхолестеролемия и повишена гликемия на гладно са получили лечение за тези състояния.⁴⁴¹ Пациенти с гореспоменатите психиатрични болести са по принцип по-непридържачи се към хронично лекарствено лечение и по тази причина техните CV рискови фактори са по-лошо контролирани.

CVD е отговорна за голям дял от допълнителната смъртност при психиатрични пациенти.⁴⁴² CVD се развива повече от десетилетие по-рано при пациенти с биполярно разстройство, отколкото в контролната група.⁴⁴³ По тази причина при тези пациенти се препоръчва започване на първична превенция по-скоро по-рано, но не и по-късно. Тези тези са добре обобщени в документ за позиция на Европейската психиатрична асоциация подкрепена от Европейската асоциация за изучаване на диабета и от ESC.⁴⁴⁴

Статините са еднакво ефективно средство за понижаване на LDL-C при психиатрични пациенти лекувани с второ поколение антипсихотици⁴⁴⁵; ограничен е обаче броят на тези пациенти, при които се вземат превантивни мерки включващи начина на живот и употребата на кардиопротективни лекарства. Шансовете за използване на статини са намалени приблизително наполовина при пациенти с шизофрения спрямо контролната група.⁴⁴⁶

За жалост, досега не са проведени RCTs с „твърди“ CV показатели за клиничен изход при пациенти с тези големи психически болести. Разумно е да се очаква, че благоприятните метаболитни ефекти от лечението, които са вече демонстрирани, биха довели до превенция на CV събития в дългосрочен план. Остават обаче няколко въпроса, които трябва да получат отговор в допълнителни проучвания при пациенти с големи психически разстройства, отнасящи се до дългосрочната безопасност на статините в съчетание с антипсихотици, които предразполагат и към диабет и до превенцията на преждевременната CV смъртност и заболяемост.

В Таблица 35 са дадени препоръките за липидопонижаващо лекарствено лечение при пациенти с психични разстройства.

Таблица 35: Препоръки за липидопонижаващо фармакологично лечение при пациенти с психически нарушения

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|---|-------------------|-------------------|
| Големи психични разстройства модифицират общата оценка на CV риск. | I | C |
| Подходът към общия CV риск при пациенти с психично разстройство не е различен от този, който се препоръчва при пациенти с висок/много висок CV риск. | I | C |
| При пациенти с психични разстройства трябва да се обърне особено внимание за придържане към необходимите промени в начина на живот и спазване на лекарственото лечение. | I | C |

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

CV = сърдечно-съдов.

10. Мониториране на липидите и ензимите при пациенти на липидопонижаваща терапия (Таблица 36)

Данните от изпитвания кои изследвания трябва да се правят с цел проследяване на липидите при пациенти провеждащи лечение са ограничени. По подобен начин са ограничени и данните относно изследванията за възможна токсичност ALT и СК. Препоръките са по-скоро плод на консенсус, отколкото на доказателствена медицина.

Отговорът към терапията може да бъде оценен 6–8 седмици след започването ѝ, но отговорът към промените в начина на живот изисква повече време. Стандартната практика за проследяващо мониториране е 6–12 месеца, но тези интервали на проследяване са условни. Като минимум, трябва да се изследва по възможност LDL-C, но по-добри решения за поведение вероятно ще бъдат взети, ако се направи пълен липиден профил, включително HDL-C и TGs. Не-HDL-C или apoB трябва също да се изследват, за да се използват като вторична цел на лечението. Отделен момент е влиянието на редовното мониториране на липидите с цел поощряване на придържането на пациента към промените в начина на живот и лекарствените режими, които се отразяват положително на здравето им, както е установено в редица изследвания. Не е ясно дали само процесът на мониториране има решаващо значение за постигане на тази цел или е необходима комбинация от обучение, редовни контакти и оценка на придържането.

Преди започване на липидопонижаваща терапия се препоръчват кръвни изследвания за безопасност, включително базални стойности на ALT и СК целящи идентификация на ограничения брой пациенти, при които лечението е противопоказано. СК трябва да се провери при пациенти с висок риск от миопатия, като тези в много напреднала възраст с коморбидности, пациенти с предшестваща мускулна симптоматика или пациенти с взаимодействия лекарства. Системен обзор установи, че честотата на лекарствено индуцираната хепатотоксичност при пациенти приемащи статини е неизвестна, но в широкомащабни RCTs са наблюдавани само единични случаи.^{212,214} Скорошните обзори дават окуражителни резултати относно безопасността при дългосрочна статинова терапия.^{221,222} Изследване на ALT се препоръчва 8–12 седмици след началото на липидопонижаващата терапия или промяната на дозата, но рутинен контрол на ALT по време на лечението не се препоръчва и трябва да се направи само при показанния въз основа на клинично наблюдение. При пациенти, чиито чернодробни функционални тестове се покачват с повече от три пъти над ULN, трябва да се търсят обяснения като прием на алкохол или неалкохолна чернодробна стеатоза, а нивата трябва да се проследят. Ако те останат повишени, липидопонижаващата терапия трябва да бъде спряна, но може и да бъде внимателно възобновена на фона на контролни изследвания след връщане на нивата към нормата.

Рутинното повторно изследване на СК няма предсказваща стойност за рабдомиолиза, тъй като нивата ѝ могат

Таблица 36: Обобщение на препоръките за мониториране на липидите и ензимите при пациенти провеждащи липидопонижаваща терапия

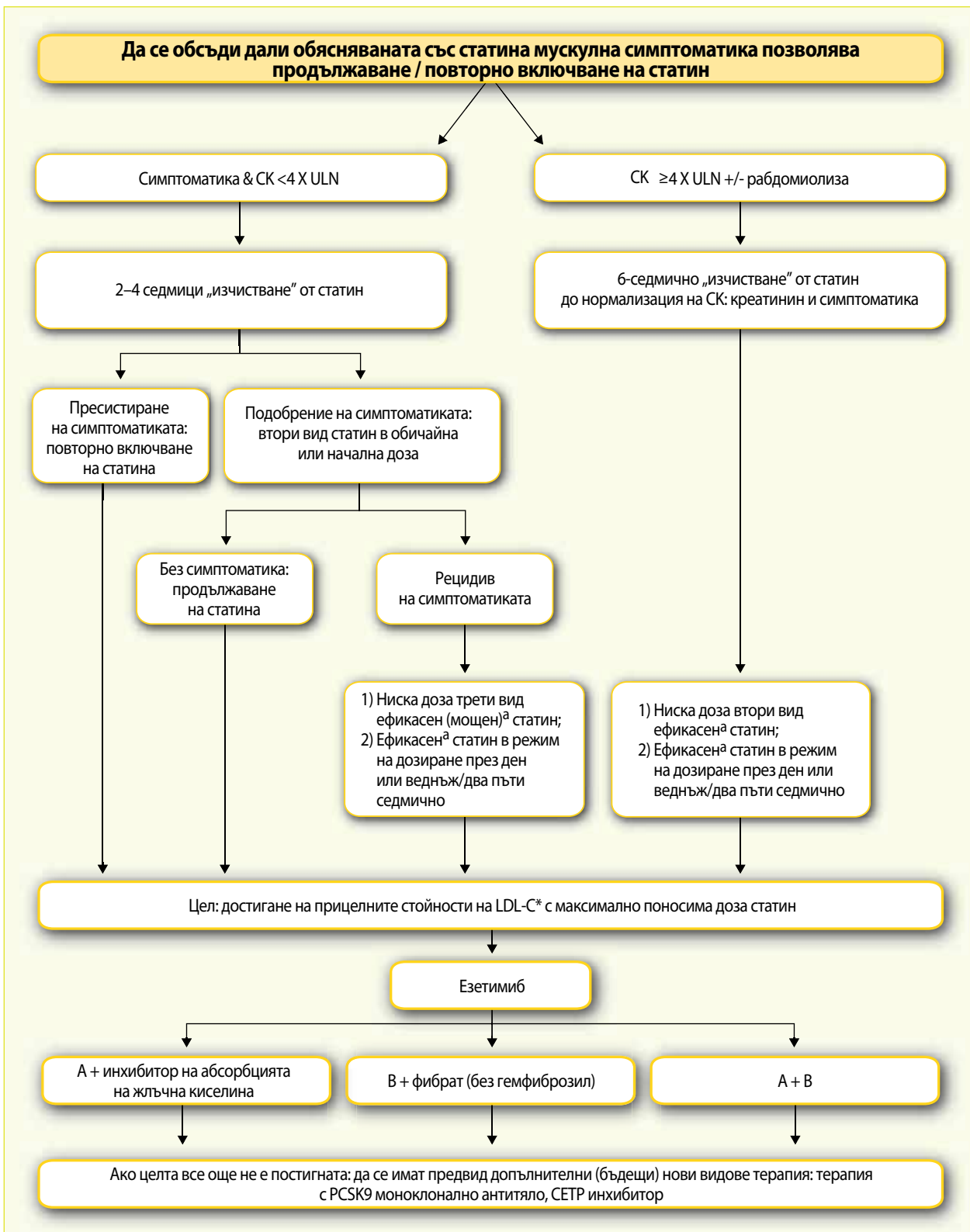
| Изследване на липидите |
|---|
| <p>Колко често трябва да се изследват липидите?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Преди включване на липидопонижаващи лекарства трябва да бъдат направени изследвания минимум два пъти през интервал от 1–12 седмици, с изключение на ситуации, при които е необходимо едновременно лечение, като ACS и пациенти с много висок риск. |
| <p>Колко често трябва да се правят контролни изследвания на липидите след започване на липидопонижаващо лечение?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (±4) седмици след започване на лечението. • 8 (±4) седмици след корекция на лечението до постигане на стойности попадащи в прицелния диапазон. |
| <p>Колко често трябва да се изследват липидите, след като при пациента са достигнати прицелни или оптимални липидни нива?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Веднъж годишно (освен когато има проблеми с придържането или други специфични причини за по-чести контролни изследвания). |
| Мониториране на чернодробните и мускулните ензими |
| <p>Колко често трябва да се правят рутинни изследвания на чернодробните ензими (ALT) при пациенти на липидопонижаващи лекарства?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Преди лечението. • Веднъж 8–12 седмици след започване на лекарствено лечение или покачване на дозата. • Рутинно контролно изследване на ALT след това не се препоръчва по време на липидопонижаващо лечение. |
| <p>Какво трябва да направим, ако чернодробните ензими се повишат при лице приемащо липидопонижаващи лекарства?</p> <p>При ALT <3x ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Продължете терапията. • Направете контролно изследване на чернодробните ензими след 4–6 седмици. <p>При повишаване на стойностите ≥3x ULN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спрете липидопонижаващата терапия или намалете дозата и направете контролно изследване на чернодробните ензими в рамките на 4–6 седмици. • Внимателно повторно започване на терапията може да се има предвид след възвръщане на ALT към нормата. • Ако стойностите на ALT останат повишени, проверете за други възможни причини. |
| <p>Колко често трябва да се изследва СК при пациенти приемащи липидопонижаващи лекарства?</p> <p><i>Преди лечението</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Преди започване на лечението. • Ако базалната СК е 4x ULN, не започвайте лекарствена терапия; направете контролно изследване. <p><i>Мониториране</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Рутинно мониториране на СК не е необходимо. • Проверете СК, ако пациентът получи миалгия. <p>Бъдете бдителни за евентуална миопатия и покачване на СК при пациенти с повишен риск, като: по-възрастни пациенти, придружаваща имаща отношение към тези промени терапия, политерапия, чернодробна или бъбречна болест или състезателни спортисти.</p> |
| <p>Какво трябва да направим, ако СК се повиши при лице приемащо липидопонижаваща терапия?</p> <p>Направете повторна оценка на показанията за лечение със статини.</p> <p>При ≥4 x ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • При СК >10x ULN: спрете лечението, проверете бъбречната функция и контролирайте СК на 2 седмици. • При СК <10x ULN: при липса на оплаквания продължете липидопонижаващата терапия контролирайки СК. • При СК <10x ULN: при поява на оплаквания спрете статина и проследете СК до нормализирането ѝ, след което възобновете лечението със статин в по-ниска доза. • Да се има предвид възможността за преходно покачване на СК по други причини, като физическо натоварване. • Да се има предвид вероятността за миопатия, ако стойностите на СК остават повишени. • Да се има предвид комбинирано лечение или алтернативно лекарствено средство. <p>При <4 x ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако липсват мускулни оплаквания, продължете статиновото лечение (пациентът трябва да бъде предупреден да съобщава за оплаквания: проверете СК). • Ако има мускулни оплаквания, контролирайте редовно оплакванията и СК. • Ако симптомите персistirат, спрете статина и направете повторна оценка на симптоматиката след 6 седмици, направете повторна оценка на показанията за статиново лечение. • Да се има предвид повторно включване на същия или друг статин. • Да се има предвид ниска доза статин, режим на дозиране през ден или веднъж/два пъти седмично или комбинирана терапия. <p>За подробности относно покачването на СК и лечението на мускулната симптоматика по време на статиново лечение, вижте алгоритъма в допълнителна фигура С.</p> |

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

да се повишат по много причини, включително мускулно нараняване или изтощителни мускулни натоварвания. СК обаче трябва да се изследва незабавно при пациенти, особено в напреднала възраст, оплаквани се от мускули болки и слабост, а лечението трябва да бъде спряно при стойности >10 пъти по-високи от ULN. Стратегиите на поведение при покачване на СК са дадени в Таблица 35 и в допълнителните материали. Поради повишена честота на диабета по време на статиново лечение, трябва да се имат предвид редовни проверки на HbA1C при пациенти с повишен риск от развитие на диабет, като по-възрастните или тези с MetS, затлъстяване или признаци на инсулинова резистентност.

11. Стратегии за насърчаване на възприемането на здравословни промени в начина на живот и придържането към липидомодифициращи терапии

Терминологията, описваща начина по който пациентите спазват лекарствените си режими и поддържат поведенчески промени еволюира във времето, за да включи понятия, като съпричастност/спазване, придържане и съгласуваност, (compliance, adherence и concordance). Съпричастност



^a Ефикасен статин, като аторвастатин или розувастатин.

* Reiner Z et al. (2011).

CETP = холестерил естер транспортен протеин; CK = креатин киназа; LDL-C= холестерол в липопротеините с ниска плътност; PCSK9 = протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; ULN = горна граница на нормалния диапазон.

(compliance) (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>) се дефинира като „желание да бъде следван предписаният курс на лечение“, но има и допълнително значение да се подчиняваш на нареждания по съдействащ начин. Придържане (adherence) (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>) се дефинира като „степен до която поведението на дадено лице – приемане на лекарства, спазване на диета и/или изпълняване на промени в начина на живот – съответства на препоръките на здравно лице, които сме се съгласили да спазваме“ и буквално означава да се прилепиш към нещо. И накрая, съгласуваност (concordance) (<http://www.drugs.com/dict/concordance.html>) се дефинира като „уговорено, споделено съгласие между клинициста и пациента относно лечебния(те) режим(и), последиствията и поведението; по-отзивчиви взаимоотношения от тези основаващи се на спазване и неспазване“.

Термините придържане и съгласуваност се считат сега за по-приемливи от понятието съпричастност, но за целите на тези препоръки ще бъде използван терминът придържане, тъй като той се използва най-често в практиката и проучванията.

11.1. Постигане и придържане към здравословни промени в начина на живот

В тази глава се разглеждат накратко поведенческите стратегии за насърчаване на възприемането на здравословни навици; повече подробности се съдържат в Препоръки на ESC за сърдечно-съдова превенция в клиничната практика.⁶

Отказ от тютюнопушене, здравословно хранене и поддържане на физическа активност са фундаменти на превантивната кардиология, поради благоприятния си ефект върху CV риск, включително модификация на липидния профил. Здравословните навици засилват ефективността и намаляват нуждата от лекарствена терапия.

Оказване на помощ на пациентите да осъществят промени към по-здравословен начин на живот се постига най-ефективно чрез официални програми за превантивна помощ, вероятно поради интензивното проследяване и мултидисциплинарната експертиза осигурявани от тях.⁴⁴⁷ В ежедневието обаче придържането към здравословните промени в начина на живот и медикаментозните режими са предизвикателство за специалистите и пациентите.

Препоръчва се по-скоро комплексен, фокусиран върху пациента и семейството му, подход с локализация в един здравен център, отколкото лечение на отделни рискови фактори с повече от една интервенция осъществявано в различни центрове. Важно е за спиране на тютюнопушенето, диетичните мерки, физическата активност и психологическата подкрепа да се използва експертизата на различни дисциплини, независимо дали съответните специалисти са пряко ангажирани с пациентите като членове на един тим или тази експертиза се постига чрез обучение на лекарите и сестрите осигуряващи грижите за пациента.⁴⁴⁷

Възприемането на ефективни стратегии за помагане на пациента да промени поведението си е вече улеснено, поради създаване на йерархична класификация на стратегиите за поведенчески промени.⁴⁴⁸ Класификацията включва разработена система от стандартизирани обозначения на поведенческите стратегии, която позволява разбираемо описание на комплексните намеси⁴⁴⁹ в научните доклади и последващото им прилагане в клиничната практика.

Каре 11: Съвети помагачи за спазване на препоръките относно промени в начина на живот

1. Запознаване с мотивацията и колебанията на пациента. Съпоставяне на мотивите „за“ и „против“ промените, оценка на вероятността пациентът да повярва в собствените си способности, избягване на общи приказки.
2. Предложение за помощ и установяване на сътрудничество с пациента и неговото/нейното семейство.
3. Привличане на партньора и други членове на домакинството или придружители, които биха могли да имат влияние върху начина на живот на пациента.
4. При обсъждането на поведенческите промени да се използва методът OARS (Open-ended questions [задаване на въпроси без предварителни ограничения], Affirmation [потвърждение], Reflective listening [рефлексивно слушане], Summarising [обобщение]; <http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf>).
5. Съобразяване на съветите с културата и навиците на пациента и с конкретната ситуация.
6. Използване на метода SMART за договаряне на целите на промяната, което значи Specific (специфични), Measurable (измерими), Achievable (постижими), Realistic (реалистични) и Timely (навременни). Проследяване и регистрация на прогреса в споделен дневник.

Каре 11 включва някои полезни методи за даване на съвети на пациента отнасящи се за поведенческите промени.

Важно е допълнително да се познават следните бариери пред промените:

- Здравословният избор не е винаги лесен избор.
- Социо-икономическият статус, културни и заобикалящи фактори влияят на поведенческите промени.
- Вашите виждания за промяна като здравен специалист могат да противоречат на вижданията на лицето, на което се опитвате да помогнете.
- Помагането на хората да се променят изисква от здравния специалист отделяне на време посветено на подкрепа и проследяване.
- Хората могат да имат противоречиво отношение към промяната на поведението си, което се нуждае от проучване.

Трябва да знае и да прави

т.е. Важна информация за диагнозата, основното лечение и поведението по отношение на предписаните лекарства

Би било добре да знае и да прави

Информация, която може да се даде, но може и да чака до повторна консултация

Не непременно сега, да се направи по-късно

т.е. Осигуряване на информация с помощта на листовки, брошури или онлайн източници относно допълнителни услуги, които могат да бъдат осигурени

Фигура 8: Приоритети на информацията в обучението на пациента.


















11.2. Придържане към назначенията

Въпреки изобилието на доказателства за ефикасността и ефективността на статините за първична и вторична превенция, придържането продължава да бъде постоянна бариера с честотата си <50% демонстрирана в редица проучвания. Придържането намалява в хода на лечението⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴, това обаче се отнася за пациенти провеждащи първична превенция, за разлика от пациентите провеждащи вторична превенция на CVD, при които се съобщава до 77% прекъсване на статините в рамките на 2 години. Придържането е по-добро при пациенти включени в клинични изпитвания, в сравнение с тези лекувани в реалния живот.^{455,456} Не е изненадващо, че това непридържане оказва влияние върху разходите за здравеопазване, заболяемостта, рехоспитализациите и смъртността.⁴⁵⁷⁻⁴⁶¹ Ниската честота на придър-

жане не се ограничава само до статините, но се отнася и за други липидопонижаващи лекарства и всички медикаменти използвани за превенция на CVD, както показват системни обзори и мета-анализи.⁴⁶²

Причините за непридържане са комплексни и включват погрешни схващания за поносимостта подобно чести при пациенти и при специалисти. Тези бариери не позволяват пациентът да получи максималната полза от лечението си.

В Обединеното кралство през 2014 се разрази спор сред общопрактикуващите лекари (GPs) и други лекари⁴⁶³ във връзка с наскоро актуализираните препоръки от NICE предлагащи аторвастатин 20 mg за първична превенция на CVD при лица с абсолютен 10-годишен риск от развитие на CVD $\geq 10\%$ изчислен по метода за оценка QRISK2 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>). Заедно с допълнителното

| Име на лекарството | За какво служи |  |  |  |  |
|--|---|---|---|---|---|
| | | Сутрин/На закуска | Следобед/На обяд | Вечер/На вечеря | Вечер/Преди лягане |
| Лизиноприл 20 mg 1 таблетка веднъж дневно | Кръвно налягане  |  | | | |
| Симвастатин 40 mg 1 таблетка преди лягане | Холестерол  | | | |  |
| Метформин 500 mg 2 таблетки, два пъти дневно | Диабет  |  | |  | |
| Габапентин 300 mg 1 таблетка на 8 часа | Неврална болка  |  |  | |  |
| Аспирин ЕС 81 mg 1 таблетка веднъж дневно | Сърце  |  | | | |

Фигура 9: Подсещащи изображения

противоречие създадено от Abramson *et al.*^{464,465} в техния анализ на нежеланите ефекти от статините, който впоследствие беше коригиран, не е изненадващо, че особено GPs показват известна степен на нежелание да действат съгласно стратегията на NICE. Ако има липса на локален консенсус по предписването на статини за първична превенция, GPs могат да бъдат по-малко склонни да ги предписват и още по-малко склонни да насърчават пациентите да се придържат към статиновата си терапия, дори и при незначителни нежелани ефекти.

Различни емпирични модели на здравословно поведение и теории на поведенческите промени са в състояние да предскажат придържането, включително Теория за планирано поведение⁴⁶⁶ и Модел на здравно доверие.⁴⁶⁷ Проучвания изследващи придържането към медикацията в дългосрочен план идентифицираха фактори, като висока внушаемост, тежест на състоянието, силна мотивация и висока себе-ефикасност, които са свързани с добро придържане, докато лоши житейски навици и нисък съзнателен поведенчески контрол са свързани с лошо придържане.^{468,469} Тези теоретични модели имат обаче недостатък, че не отчитат важни социални, икономически и свързани със системата на здравеопазване и терапия фактори. Съвсем наскоро, теоретичният модел COM-B (Capability, Opportunity and Motivation),⁴⁷⁰ разработен от Michie *et al.*,⁴⁷¹ който възприема по-широк поглед върху факторите повлияващи придържането, предложи рамка за оценка и подход към придържането чрез вземане предвид на взаимодействието между способност (дефинирана като психологически и физически капацитет на даден индивид да се ангажира с определено поведение), възможности (дефинирани като фактори извън контрола на даден индивид) и мотивация за придържане.

Идентифицирани са предиктори на непридържането към статини,^{450,472–474} които включват употреба при определени лица с цел първична превенция в сравнение с употреба при пациенти със заболяване или множество рискови фактори, ниски доходи, напреднала възраст, комплексна полифармация, цена и склонност към забравяне поради липса на симптоматика и придружаващи психологически нарушения. Причините за нежелание за вземане на първата рецепта за статиново лечение бяха изследвани и в едноетапно телефонно обследване проведено в Калифорния при лица включени в RCT.⁴⁷⁵ Най-честите съобщавани причини включват общи предразсъдъци към лечението, желание първо да се изпробват мерки свързани с начина на живот и страх от нежелани ефекти; значителен дял лица обаче съобщават за финансови трудности, липса на разбиране по какви причини те се нуждаят от вземане на лекарства и за какво служи лекарството (което показва необходимост от разглеждане на взаимоотношенията пациент–специалист и лошата здравна грамотност). Здравната грамотност се определя като „степен до която индивидите имат капацитет да получат, преработят и разберат елементарна здравословна информация и служби необходими за вземане на правилни здравословни решения“ (<http://nmlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>). Ниската здравна грамотност представлява особен проблем за придържането към лечение.⁴⁷⁵ Пациенти в напреднала възраст и тези с нисък социо-икономически статус и хронични здравословни състояния могат да бъдат особено уязвими. Тези пациенти могат да се объркат, особено когато назначенията им са сложни и включват много лекар-

ства (полифармация), които трябва да се вземат повече от един път дневно. Важни стъпки за увеличаване на възможностите за полза от здравните намеси са⁴⁷⁶:

1. Използване на добри междуличностни умения (добър визуален контакт, ведро поведение) и съпричастно, а не строго отношение.
2. Даване на ясни и прости инструкции за лекарствения режим, подкрепени от писмени указания, които могат да бъдат видяни от партньора или придружителя.
3. Бавно говорене на прост език и избягване на медицински жаргон при даването на инструкции.
4. Ограничаване на количеството на указанията до не повече от три основни точки – принцип „нужно е да се знае“ (Фигура 8).
5. Използване на „обратна връзка“, за да се уверите, че указанията са разбрани; напр. „Искам да се уверя, че съм обяснил нещата ясно. Нека да видим какво обсъдихме. Кои са трите неща, които ще поддържат холестерола Ви нисък?“
6. Използване на допълнителни материали, напр. картини, видео и аудио-източници с цел по-добро подсъзнание (Фигура 9).
7. Насърчаване на задаването на въпроси и обсъждането – включване на фамилията или други важни за индивида лица.
8. Уменията за мотивационно интерюиране могат да помогнат на комуникацията с пациенти, които имат противоречиво отношение или изглеждат против започване или продължаване на лекарствата.^{37,477}
 - (a) Съветване на пациентите с помощта на метода OARS (Каре 11).
 - (b) Използване на модела „получаване–даване–получаване“ за оптимизиране на даваната информация (получете информация какво иска пациента да знае, дайте тази информация, получите отговор от пациента как ще използва тази нова информация в своя полза).
 - (c) Разпознаване и преодоляване на съпротивата на пациента.
 - (d) Поощряване на пациентите в желанието им сами да вземат решение за тяхното здраве и лечение.
 - (e) Анализирание на колебанията на пациента дали да се придържа към лечението си.
 - (f) Изработване на съвместен план за действие и вземане на споделено решение.
9. Създаване на себе-ефикасност и увереност при пациента въз основа на теорията за социалното изграждане.⁴⁷⁸

Способността за идентифициране на пациентите с ниска здравна грамотност е важна. Индикатори за такава могат да бъдат търсене на помощ при вече напреднала болест, неспособност за обясняване на оплакванията, извинения като „Забравих си очилата“ за прикриване на срама свързан с неграмотността, пасивното или агресивното поведение и невяване на планирани прегледи.

Мерките за подобряване на придържането са разглеждани в кохранов обзор от 2010 г.,⁴⁷⁹ който прави преглед на мерките за подобряване на придържането към всички видове липидопонижаваща терапия, включително средства за напомняне, опростяване на лекарствения режим и предоставяне на информация и обучение. Най-ефек-

тивната мярка се оказват средствата за напомняне, като включване на аларми, свързване на приема на лекарства с други задачи за задействане на паметта и напомняния чрез сестринско телефонно обаждане. Системи за напомняне потенциално могат да бъдат разработени с помощта на технологични иновации, като употребата на текстови съобщения, интернет и приложения за мобилни телефони или таблетки, които да помогнат при самонаблюдението и самообгрижването. Изследванията в областта на придържането изостават в това отношение, главно защото не съответстват на бързия темп на развитие на технологиите;⁴⁸⁰ тези методи могат обаче да постигнат своето в бъдещето с увеличаване на познанията.

Предписването на статин трябва да включва подход на споделено вземане на решение,⁴⁸¹ който ангажира пациента в обсъждане преди започване на лечението, особено когато се има предвид за първична превенция на CVD. Това обсъждане трябва да се базира на рискова оценка и подходящо представяне на този риск на пациента. Включването по този начин на пациента дава възможност за подобряване и мотивиране на придържането. Обсъждането включва не само предписване на статин за повлияване на липидите; комплексният подход включва обсъждане на всички фактори на начина на живот и други биометрични фактори, които допринасят за CV риск.

След като лечението е вече назначено, комуникацията трябва да се фокусира върху успешното постигане на поставените цели, оценката на придържането и възможните причини за непридържане, като например нежелани ефекти. Що се отнася до липидопонижаващата терапия и по-специално статините, медиите изобилстват от погрешни схващания и подвеждащи съобщения. Много пациенти съобщават на техните GPs за нежелани ефекти от статините и това може би се дължи на повишени очаквания за такива ефекти. Скорошен голям обзор на RCTs²¹³ установи, че много малък брой от 83 880 пациенти получили по заслепен начин плацебо-контролирана статинова терапия съобщават за действително свързани с лекарството нежелани ефекти. Това проучване изчислява показателя PSN, дефиниран като пропорция на симптомите несвързани с фармакологичното действие, с цел снабдяване на GPs с ясен практически измерител за информиране на техните пациенти доколко е наистина фармакологически възможно или невъзможно съобщаваните оплаквания да са причинени от статин.

Напоследък бяха публикувани обещаващи резултати за подобряване на придържането при първична или вторична превенция чрез употреба на лекарства съдържащи фиксирана дозова комбинация (FDC) или „полипил“. RCT „Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events“ (UMPIRE)⁴⁸² сравнява FDC съдържаща аспирин, статин и две антихипертензивни средства с обичайни мерки за първична и вторична превенция при 2004 пациенти рандомизирани в Индия и Европа. След 15 месеца се установяват статистически значима разлика в съобщеното от пациента придържане и повлияването на систолното кръвно налягане и LDL-C между въпросната интервенция и обичайните грижи. Проучването Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention (FOCUS)⁴⁸³ включва едномоментна първа фаза, която идентифицира фактори допринасящи за непридържане след MI при 2118 пациенти от пет страни от Южна Африка и Европа. Във втората фаза 695 пациенти от първата фаза са били ран-

домизирани да получават полипил съдържащ аспирин, статин и рамиприл в различни дозировки или трите лекарства поотделно. Придържането е измерено чрез самооценка по въпросника на Morisky-Green и преброяване на таблетките и се оказва статистически значимо по-добро в интервентната група в сравнение с обичайния подход след 9 месечно наблюдение. Във фаза 1 факторите свързани с непридържане са били по-млада възраст, депресия, сложен лекарствен режим, по-лошо здравно-осигурително покритие и ниско ниво на социална помощ.

Предвид демонстрираната полза от придържането при опростено дозиране утановена в коханов обзор на намесите за подобряване на безопасността и ефективната употреба на лекарства от консуматорите,⁴⁸⁴ изглежда закономерно, че полипилът съдържащ множество медикации в една таблетка подобрява придържането. Този обзор установява и че използването на програми за самообгрижване или самонаблюдение, както и редовният аптечен преглед на предписаното лечение с насоченост към отстраняване на ненужните лекарства се оказват полезни.

Много от проучванията, включени в кохрановия обзор на интервенциите целящи подобряване на придържането към лечението,⁴⁸⁰ са разчитали на подкрепата на обединени професионалисти, като сестри и фармацевти, при осъществяването на комплексни мерки, включително проследяване по телефона, междинни прегледи и контролиране на повторните прескрипции. Разгледаните интервенции могат да бъдат трудни за възпроизвеждане в ежедневната клинична практика, поради необходимите разходи и наличности на персонал. Разчитането на социална подкрепа насочен към пациента от непрофесионалисти, като съпрузи, други членове на семейството, придружители или други ключови фигури, както и непрофесионални групи в общността, може да се окаже икономически ефективно средство за подобряване на придържането.

В Каре 12 са дадени редица идеи как да се постъпи, когато на пациента се предписват множество лекарства, с цел подпомагане на придържането.

Каре 12: В помощ на придържането при политерапия

1. По-скоро „договаряне“ (а не „диктуване“) на лекарствения режим с вашия пациент и съобразяване с неговия/нейния начин на живот и нуждите му/й.
2. Потвърждаване на устните указания с ясни писмени инструкции.
3. Опростяване на режима на дозиране и обмисляне на възможности за приложение на фиксирани комбинация, ако има такива.
4. Редовна ревизия на лекарствата с цел минимизиране на политерапията (може да се потърси помощ от фармацевта).
5. Насърчаване на самонаблюдението и използването на средства и техники за подсещане.
6. Даване на информация за честите нежелани ефекти и обсъждане на стратегиите на поведение.
7. Включване на партньора, други членове на семейството или придружителя в лечението на пациента.

12. Послания „какво да правим и какво да не правим“ от препоръките

| Препоръки | Клас ^a | Ниво ^b |
|--|-------------------|-------------------|
| Препоръки за количествена оценка на риска | | |
| Оценка на общия риск с помощта на система за количествена оценка на риска, като SCORE, се препоръчва при безсимптомни лица на възраст >40 години без данни за CVD, диабет, CKD или фамилна хиперхолестеролемия. | I | C |
| Високо- или много високорискови лица могат да бъдат открити въз основа на документирана CVD, захарен диабет, умерена до тежка болест, много високи нива на отделни рискови фактори, фамилна хиперхолестеролемия или висока рискова оценка в SCORE и те се нуждаят от приоритетно интензивно консултиране по отношение на всички рискови фактори. | I | C |
| Препоръки за липидни анализи с цел оценка на сърдечно-съдовия риск | | |
| ТС трябва да се използва при оценка на общия CV с помощта на SCORE. | I | C |
| Препоръчва се LDL-C да се използва като първичен липиден анализ за скрининг, рискова оценка, диагноза и поведение. HDL-C е силен независим рисков фактор и използването му се препоръчва в алгоритъма на HeartScore. | I | C |
| Не-HDL-C е силен независим рисков фактор и трябва да се има предвид като рисков маркер, особено при лица с високи TG. | I | C |
| Препоръки за липидни анализи с цел характеризация на дислипидемиите преди лечението | | |
| LDL-C трябва да се използва като липиден анализ на първи избор. | I | C |
| Препоръчва се изследване на HDL-C преди лечението. | I | C |
| TG добавя информация за риска и е показан с цел диагностика и избор на лечение. | I | C |
| Препоръчва се изчисляване на не-HDL-C, особено при лица с високи TG. | I | C |
| Препоръки за липидни анализи като цели на лечението с цел превенция на сърдечно-съдовото заболяване | | |
| LDL-C се препоръчва като главна цел на лечението. | I | A |
| HDL-C не се препоръчва като цел на лечението. | III | A |
| Отношенията apoB/apoA1 и не-HDL-C/HDL-C не се препоръчват като цели на лечението. | III | B |
| Препоръки за цели на лечението при холестерола в липопротеините с ниска плътност | | |
| При пациенти с МНОГО ВИСОК CV риск препоръчваната цел е LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) или намаление с минимум 50%, ако базалният LDL-C е между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL). | I | B |
| При пациенти с ВИСОК CV риск препоръчваната цел е LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) или намаление с минимум 50%, ако базалният LDL-C е между 2.6 и 5.2 mmol/L (100 и 200 mg/dL). | I | B |
| Препоръки за фармакологично лечение на хиперхолестеролемията | | |
| Статините да се предписват в доза достигаща най-високата препоръчвана доза или най-високата толерирана доза с цел постигане на прицелните нива. | I | A |
| Препоръки за откриване и лечение на пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия | | |
| Препоръчва се FH да се търси при пациенти с CHD във възрастта под 55 години за мъже и 60 години за жени, при лица с роднини с преждевременна фатална или нефатална CVD, при лица с роднини имащи сухожилни ксантоми и при лица със силно повишен LDL-C [при възрастни >5 mmol/L (190 mg/dL), при деца >4 mmol/L (150 mg/dL)]. | I | C |
| Препоръчва се извършване на каскаден фамилен скрининг при откриване на случай с FH. | I | C |
| Препоръчва се пациентите с FH да бъдат лекувани с високи дози статин, често в комбинация с езетимиб. | I | C |
| При децата се препоръчва тестване от 5-годишна възраст или по-рано, ако се подозира хомозиготна FH. | I | C |
| Препоръки за лечение на дислипидемията при по-възрастни лица | | |
| Препоръчва се при по-възрастни хора с установена CVD лечението със статини да се провежда по същия начин, както при по-млади пациенти | I | A |
| Препоръки за лечение на дислипидемията при диабет | | |
| При всички пациенти с диабет тип 1 и наличие на микроалбуминурия и/или бъбречна болест се препоръчва понижаване на LDL-C (минимум с 50%) на първо място със статини, независимо от базалните концентрации на LDL-C. | I | C |
| При пациенти с диабет тип 2 и CVD или CKD, както и при тези без CVD, които са на възраст >40 години и имат един или повече рискови фактори за CVD или маркери за увреждане на таргетен орган, препоръчваната цел за LDL-C е <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), а вторичната цел за не-HDL-C е <2.6 mmol/L (<100 mg/dL), а за apoB е <80 mg/dL. | I | B |
| При всички пациенти с диабет тип 2 без допълнителни рискови фактори и/или данни за увреждане на таргетен орган първичната цел е LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL). Вторичните цели са не-HDL-C <3.4 mmol/L (<130 mg/dL) и apoB <100 mg/dL. | I | B |
| Препоръки за липидопонижаваща терапия при пациенти с остър коронарен синдром и пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция | | |
| Препоръчва се започване и провеждане на лечение със статини във високи дози рано след хоспитализацията при всички пациенти с ACS без противопоказания или анамнеза за непоносимост, независимо от началните стойности на LDL-C. | I | A |
| Препоръки за лечение на дислипидемията при сърдечна недостатъчност или клапна болест | | |
| Холестерол-понижаваща терапия със статини не се препоръчва (но не е и вредна) при пациенти със сърдечна недостатъчност, когато липсват други показания за употребата им. | III | A |
| Холестерол-понижаващо лечение не се препоръчва при пациенти с аортна клапна стеноза без CAD и при липса на други показания за употреба. | III | A |
| Препоръки за лечение на дислипидемията при автоимунни болести | | |
| Не се препоръчва универсална употреба на липидопонижаващи лекарства. | III | C |
| Препоръки за подход към липидите при пациенти с умерена до тежка хронична бъбречна болест | | |
| Пациенти с CKD стадий 3–5 трябва да се считат за такива с висок или много висок CV риск. | I | A |
| При пациенти с независима от диализа CKD е показана употреба на статини или комбинация статин/езетимиб. | I | A |
| При пациенти със зависима от диализа CKD и липса на атеросклеротична CVD не трябва да се включват статини. | III | A |

Продължение

| Препоръки за липидопонижаващо лечение при пациенти с периферна артериална болест (включително каротидна артериална болест) | | |
|--|---|---|
| PAD е много високорисково състояние и при тези пациенти се препоръчва липидопонижаваща терапия (пре- димно със статини). | I | A |
| Препоръки за липидопонижаваща терапия с цел първична и вторична превенция на инсульта | | |
| Статинова терапия за достигане на утвърдените прицелни стойности се препоръчва при пациенти с висок или много висок CV риск с цел първична превенция на инсульта. | I | A |
| Липидопонижаваща терапия се препоръчва при пациенти с други форми на CVD с цел първична превенция на инсульта. | I | A |
| Интензивна статинова терапия се препоръчва при пациенти с анамнеза за не-кардиоемболичен исхемичен инсулт или TIA с цел вторична превенция на инсульта. | I | A |

^aКлас на препоръките.^bНиво на доказателственост.

13. Приложение

Комитет за практически препоръки на ESC (CPG):

Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Van (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Gregory Y. H. Lip (Обединено кралство), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Полша), António Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

Национални кардиологични дружества членуващи в ESC участвали активно в рецензирането на 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:

Армения: Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Volha Sujayeva; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Marc J. Claeys; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskić; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Davor Miličić; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, George C. Georgiou; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Hana Rosolova; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Christian Klausen; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Kari Kervinen; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Франция:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Ulrich Kintscher; **Гърция:** Hellenic Cardiological Society, Loukianos Rallidis; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Gábor Kiss; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Guðnason; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Израел:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Gian Francesco Mureddu; **Казакстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs

Latkovskis; **Либия:** Libyan Cardiac Society, Hisham Ben Lamin; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, Janneke Wittekoek; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Anders Hovland; **Полша:** Polish Cardiac Society, Andrzej Rynkiewicz; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Quiteria Rato; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Domingo Marzal; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Nilsson; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Francois Mach; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Meral Kayıkcıoğlu; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, David Wald.

14. Източници

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;**36**:2696–705.
2. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njølstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:541–549.
3. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;**125**: 996–1004.
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvånne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;**33**:1635–1701.
7. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012 Oct 11;**2**. pii: e001029.

8. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.
9. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khara A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;**123**:933–944.
10. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;**35**:290–298.
11. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;**11**:1–160, iii–iv.
12. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;**10**: 369–382.
13. Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;**30**:1046–1056.
14. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010;**5**:e13957.
15. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:634–642.
16. Unal B, Sozmen K, Arik H, Gercekioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013;**13**:1135.
17. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;**372**:1333–1341.
18. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;**7**:e41842.
19. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;**17**:517–524.
20. Mason H, Shoabi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sözmek K, Arfa C, Aissi W, BenRomdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;**9**:e84445.
21. O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;**3**:pii:e002837.
22. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarek JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* 2015;**10**:e0118353.
23. Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol* 2009;**64**:1–10.
24. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;**24**:1823–1832.
25. Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;**11**:33–44.
26. Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG, Schuiling-Veninga N, Postma MJ, Pechlivanoglou P. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther* 2014;**36**:368–384.e5.
27. Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim OF, Kristiansen IS. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease—a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;**12**:26.
28. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Massó-González EL, Jiménez FJ, Perik J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;**32**:2143–2152.
29. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;**17**:530–540.
30. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;**12**:489–497.
31. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancia G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis* 2011;**217**:479–485.
32. Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010;**48**:418–425.
33. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;**326**:1419.
34. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;**368**:679–686.
35. van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, de Wit GA, van den Berg M, Schuit AJ, Engelfriet PM. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open* 2011;**1**:e000363.
36. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;**100**:590–595.
37. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;**86**:304–314.
38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
39. Capewell S, Ford ES, Croft JB, Critchley JA, Greenlund KJ, Labarthe DR. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Org* 2010;**88**:120–130.
40. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ* 2011;**343**:d5747.
41. 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.
42. Conroy RM, Pyorala 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, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;**24**:987–1003.
43. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;**93**:172–176.
44. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;**336**:1475–1482.
45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;**105**:310–315.
46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;**118**:2243–2251.
47. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;**297**:611–619.
48. Ferrario M, Chiodini P, Chambliss LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Segna R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;**34**:413–421.
49. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**(25 Suppl 2):S49–S73.
50. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanksa V, León-Muñoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodríguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:339–355.
51. 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**:1209–1227.
52. 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.
53. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;**113**:791–798.

54. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:1093–1103.
55. 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 IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;**206**:611–616.
56. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, 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.
57. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;**36**:2446–2453.
58. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, vander Lugt A, vanden Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;**156**:438–444.
59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;**308**:788–795.
60. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksäss A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;**241**:507–532.
61. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:485–494.
62. Bruggts J, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, 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.
63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–2397.
64. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670–1681.
65. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397–1405.
66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;**380**:581–590.
67. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:655–666.
68. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, 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.
69. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. 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.
70. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;**373**:2103–2116.
71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**(25 Suppl 2):S1–S45.
72. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borén J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;**233**:83–90.
73. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliyanou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;**9**:258–270.
74. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Biliyanou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;**9**:271–280.
75. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;**384**:626–635.
76. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;**34**:1826–1833.
77. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011;**57**:482–489.
78. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, Clays E, de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Elosua R, Ferrieres J, Guessous I, Iglund J, Jørgensen T, Nikitin Y, O'Doherty MG, Palmieri L, Ramos R, Simons J, Sulo G, Vanuzzo D, Vila J, Barros H, Borglykke A, Conen D, De Bacquer D, Donfrancesco C, Gaspoz JM, Giampaoli S, Giles GG, Iacoviello L, Kee F, Kubinova R, Maljutina S, Marrugat J, Prescott E, Ruidavets JB, Scragg R, Simons LA, Tamosiunas A, Tell GS, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014;**100**:1517–1523.
79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;**349**:g4356.
80. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;**100**(Suppl 2):ii1–ii67.
81. Knopffholz J, Disserol CC, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, Massucheto Ledesma F, Faria-Neto JR, Olandoski M, da Cunha CL, Bandeira AM. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2014;**2014**:261878.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
83. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundström J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koening W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gómez-de-la-Cámara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Gudnason V, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;**307**:2499–2506.
84. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwiderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**307**:1302–1309.
85. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;**110**:1468–1476.
86. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:427–436.

87. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Rickets SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boehmholdt SM, Ouwehand 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.
88. DoR, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham LJ, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytyikainen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van denHerik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Beem LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolffsson GI, Gigante G, Goodarzi MO, Grallert H, Gravitto ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pouta A, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruukonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stančáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willersing G, Wilsaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermost T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saranraj J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbuttel BH, Altschuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;**45**:1345–1352.
89. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zamboni D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevandans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvister B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt RJ, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;**36**:539–550.
90. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;**302**:1993–2000.
91. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95**:E500–510.
92. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hö Im H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgerirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriels, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schäfer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisson D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;**380**:572–580.
93. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;**364**:127–135.
94. Li XM, Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, Gao V, Schmitt D, Didonato JA, Fisher EA, Smith JD, Hazen SL. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;**33**:1696–1705.
95. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;**371**:2383–2393.
96. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boehmholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;**115**:450–458.
97. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;**3**: 213–219.
98. 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.
99. 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.
100. Charlton-Mensys V, Betteridge 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.
101. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;**298**:776–785.
102. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;**53**:1846–1855.
103. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;**4**:337–345.
104. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apo-lipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;**168**:81–89.
105. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;**102**:1886–1892.
106. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, De Pristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, König IR, Kruppa J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordovas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander N, Ardisson D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Altschuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014;**371**:22–31.
107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;**371**:32–41.
108. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burke J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;**112**:1479–1490.
109. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuiven-

- hoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;**31**:2844–2853.
110. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:470–477.
111. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;**273**:6–30.
112. 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.
113. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:851–860.
114. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1146–1156.
115. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1489–1499.
116. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Balantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**727**:1500–1509.
117. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993;**101**:61–68.
118. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;**17**:412–417.
119. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;**192**:211–217.
120. Whitfield JB. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *Clin Biochem Rev* 2014;**35**:15–36.
121. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;**34**:3478–3490a.
122. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, Goldberg O, Drogari E, Mollaki V, Wiegman A, Defesche J, D'Agostino MN, D'Angelo A, Rubba P, Fortunato G, Walus-Miarka M, Hegele RA, Aderayo Bamimore M, Durst R, Leitersdorf E, Mulder MT, Roetersvan Lennep JE, Sijbrands EJ, Whittaker JC, Talmud PJ, Humphries SE. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015;**61**: 231–238.
123. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J* 2015;**36**:2975–2983.
124. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;**40**:456–464.
125. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;**32**:1769–1818.
126. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1666–1675.
127. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;**317**:703–713.
128. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1425–1435.
129. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;**282**:2340–2346.
130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;**259**:481–492.
131. 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.
132. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;**127**:364–369.
133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**(25 Suppl 2):S76–S99.
134. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;**169**:659–669.
135. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:398–406.
136. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;**7**:e1000252.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;**368**:1279–1290.
138. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;**99**:779–785.
139. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;**63**(Suppl 2): S5–S21.
140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:30–42.
141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;**102**:556–572.
142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegaard L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;**232**:346–360.
143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;**85**:9–28.
144. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM. 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.
145. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1722–1727.
146. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wand L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;**9**:e98611.
147. 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.
148. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy 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.
149. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;**40**:351–359.
150. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD003817.
151. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: 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**:772–780.
152. 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.
153. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremeaeker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. A daily glass of

- red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;**12**:147.
154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:632–646.
 155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;**13**:1048–1066.
 156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;**167**:149–158.
 157. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;**65**(5 Suppl):1645S–1654S.
 158. 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, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen 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.
 159. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;**30**:503–510.
 160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, Chardigny JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;**112**:1914–1922.
 161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;**49**:473–475.
 162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esgosito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1299–1313.
 163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;**37**:283–290.
 164. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, 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, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:S1–S16.
 165. 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.
 166. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;**348**:g2272.
 167. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;**2**:274–282.
 168. Ordovas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;**89**:1509S–1517S.
 169. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012;**164**:117–124.
 170. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Näslén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffettone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 2001;**44**:312–319.
 171. Rivellese AA, Giacco R, Annuzzi G, De Natale C, Patti L, Di Marino L, Minerva V, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Riccardi G. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2008;**27**:133–141.
 172. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;**6**:5–18.
 173. Liu S, Manson JE, Stampfer 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.
 174. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;**32**:2168–2173.
 175. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;**101**:1144–1154.
 176. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzer 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.
 177. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;**342**:d636.
 178. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;**23**:1–10.
 179. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;**21**:94–103.
 180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. 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.
 181. Puzifferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;**312**:934–942.
 182. 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.
 183. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;**158**:515–525.
 184. 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.
 185. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;**44**:1213–1222.
 186. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. b-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010;**64**:1472–1480.
 187. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, Brand-Miller J, Duncan AM, Hart V, Lamarche B, Thomson BA, Duss R, Wood PJ. Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;**92**:723–732.
 188. MásR, Castaño G, Illnait J, Fernández L, Fernández J, AlemánC, PontigasV, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;**65**:439–447.
 189. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Invest* 2005;**25**:701–707.
 190. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;**161**:69–81.
 191. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;**35**:139–151.
 192. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**:257–264.
 193. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;**24**:1057–1066.
 194. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;**91**:2274–2282.
 195. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;**97**:946–952.
 196. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267–1278.
 197. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;**95**:393–404.
 198. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berranger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular

- disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;**104**:109–124.
199. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1024–1031.
 200. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**1**:CD004816.
 201. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;**109**(23 Suppl 1):III-39–III-43.
 202. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J* 2010;**74**:818–826.
 203. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;**10**(Suppl 1):10–17.
 204. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**7**:CD007514.
 205. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasserli-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**12**:CD008623.
 206. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;**7**:e29849.
 207. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;**367**:1792–1802.
 208. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**12**:CD008203.
 209. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**10**:CD008565.
 210. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)* 2015;**148**:150–155.
 211. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;**36**:1012–1022.
 212. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;**97**(8A):52C–60C.
 213. Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:1328–1330.
 214. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:390–399.
 215. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;**19**:403–414.
 216. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;**97**(8A):32C–43C.
 217. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;**127**:96–103.
 218. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccaradinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:554–561.
 219. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2541–2548.
 220. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;**47**:398–404.
 221. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;**10**:264–271.
 222. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;**126**:1287–1292.
 223. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;**329**:62–65.
 224. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;**63**:705–712.
 225. 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 R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735–742.
 226. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:2556–2564.
 227. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messing M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:148–152.
 228. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**1**:CD005019.
 229. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;**7**:351–357.
 230. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:2258–2265.
 231. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;**3**:547–557.
 232. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;**365**:285–287.
 233. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;**15**:397.
 234. 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.
 235. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;**11**:89–94.
 236. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**(6A):22C–31C.
 237. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;**97**(8A):61C–68C.
 238. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;**31**:2–14.
 239. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;**251**:351–364.
 240. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 1983;**36**:467–479.
 241. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1399–1410.
 242. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesvelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**104**:401–409.
 243. Rossebø 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. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;**359**:1343–1356.
 244. 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**:785–794e10.
 245. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, König I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meisinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter J, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DJ, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardisino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;**371**:2072–2082.
 246. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on

- coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:495–507.
247. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154–156.
 248. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;**54**:273–293.
 249. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;**164**:600–607.
 250. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;**164**:752–763.
 251. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;**365**:2255–2267.
 252. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;**371**:203–212.
 253. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. 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.
 254. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;**13**:315–323.
 255. 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**. ISSN 1654-661X. Available at <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1811>.
 256. 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.
 257. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:1245–1255.
 258. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. 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.
 259. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:2969–2989.
 260. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;**32**:1345–1361.
 261. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forde P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. 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.
 262. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563–1574.
 263. 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.
 264. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tereshakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;**237**:319–335.
 265. 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 dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237–1245.
 266. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linhares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:410–418.
 267. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, inter-correlations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;**86**:839–848.
 268. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;**349**:g4379.
 269. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;**191**:138–148.
 270. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, 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.
 271. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;**217**:492–498.
 272. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;**57**:267–272.
 273. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**(6A):3C–18C.
 274. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2061–2071.
 275. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;**29**:950–955.
 276. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, Ehnholm C, Sullivan DR, Keech AC. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med* 2012;**50**:2213–2219.
 277. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;**101**(8A):20B–26B.
 278. Bruckert E, Labreuche J, Amarencu P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;**210**:353–361.
 279. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;**101**(8A):588–62B.
 280. 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.
 281. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;**110**:984–992.
 282. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;**108**:682–690.
 283. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the Epanova For Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:94–106.
 284. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;**13**:474–483.
 285. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;**5**:808–818.
 286. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa 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 hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;**369**:1090–1098.
 287. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;**332**:752–760.
 288. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi 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. 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.

289. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Mayskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;**105**:1132–1141.
290. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski 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.
291. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;**51**:1546–1553.
292. Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;**357**:1301–1310.
293. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a calltoactiontoreducere-sidualvascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;**5**:319–335.
294. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Shekin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;**357**:2109–2122.
295. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, HernandezD, Hicks AA, HolmH, Hung YJ, IlligT, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narius N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Julia A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;**45**:1274–1283.
296. Veerkamp MJ, 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.
297. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:3956–3964.
298. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;**133**:1067–1072.
299. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;**303**:893–896.
300. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999.
301. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhansen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;**4**:59–65.
302. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;**35**:2146–2157.
303. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;**36**:2425–2437.
304. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, Kennedy BA, Hassell RG, Visser ME, Schwartz SM, Voight BF, Elosua R, Salomaa V, O'Donnell CJ, Dallinga-Thie GM, Anand SS, Yusuf S, Huff MW, Kathiresan S, Cao H, Hegele RA. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;**31**:1916–1926.
305. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;**20**:361–369.
306. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;**112**:1405–1408.
307. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012;**12**:317–324.
308. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;**20**:497–504.
309. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, Ćorić M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;**235**:21–30.
310. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;**128**(Suppl 5):S213–S256.
311. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;**114**:233–235.
312. Jonsdottir LS, Sigfússon N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Dolipids, 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.
313. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;**34**:719–728.
314. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;**291**:2243–2252.
315. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannini D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;**57**:2296–2303.
316. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reprod* 2002;**17**:2307–2314.
317. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:221–231.
318. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;**349**:523–534.
319. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;**33**:562–563.
320. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J* 2012;**33**:630–639.
321. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;**370**:1829–1839.

322. 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.
323. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;**366**:321–329.
324. Giang KW, Björck L, Novak M, Lappas G, Wilhelmssen L, Torén K, Rosengren A. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age—long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J* 2013;**34**:1068–1074.
325. Wilhelmssen L, Svärdsudd K, Eriksson H, Rosengren A, Hansson PO, Welin C, Odén A, Welin L. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 2011;**269**:441–451.
326. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep* 2014;**16**:420.
327. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2090–2099.
328. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueger 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.
329. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;**152**:488–496, W174.
330. 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. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:1623–1630.
331. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;**115**:700–707.
332. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;**96**:4211–4218.
333. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7–22.
334. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, Lane G, Tonkin A. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;**134**:931–940.
335. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnston 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.
336. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;**147**:1–9.
337. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck 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.
338. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:56–64.
339. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;**364**:829–841.
340. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rokka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014;**370**:1514–1523.
341. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;**375**:2215–2222.
342. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;**56**:686–695.
343. 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.
344. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;**126**:1301–1313.
345. 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.
346. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;**93**:359–404.
347. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slaughter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gögele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Julia A, Kootstra-Ros JE, Kvaløy K, Holmen TL, Männistö S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M, Wolfenbutter BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;**14**:9.
348. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph 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.
349. Adiels M, Olofsson SO, Taskiran MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**:1225–1236.
350. Taskiran MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;**239**:483–495.
351. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskiran MR, 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: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;**32**:493–498.
352. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;**104**:3046–3051.
353. Saha SA, Arora RR. 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* 2010;**141**:157–166.
354. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hämäläinen H, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study Group. 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.
355. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling 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.
356. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;**63**:181–187.
357. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Atorvastatin 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.
358. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:1711–1718.
359. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Billheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. 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.
360. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. 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.
361. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:1024–1033.
362. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;**367**:2089–2099.
363. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:558–565.
364. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciascio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;**123**:1622–1632.

365. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:2157–2163.
366. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:332–339.
367. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med* 2014;**127**:987–1000.
368. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman 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.
369. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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.
370. 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.
371. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. 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.
372. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;**115**:576–583.
373. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jánosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaeck J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;**357**:2248–2261.
374. 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 rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231–1239.
375. Rogers JK, Hund PS, Perez AC, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;**2**:289–297.
376. 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.
377. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boun NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;**352**:2389–2397.
378. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;**121**:306–314.
379. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarenco P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;**113**:1378–1382.
380. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001111.
381. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, Leiballi E, Pavan D, Piazza R, Popescu BA, Ghinghina C, Nicolosi GL, Rajamannan NM. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2010;**121**:2130–2136.
382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervesato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi GL. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1479–1482.
383. Goldberg RJ, Urowitz MB, Ibañez D, Nikipour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;**36**:2454–2461.
384. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:326–332.
385. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz 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.
386. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1020–1024.
387. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron* 2015;**131**:221–226.
388. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;**45**:1605–1612.
389. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polon'ski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;**11**:758–767.
390. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;**382**:339–352.
391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073–2081.
392. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;**108**:554–562.
393. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**5**:CD007784.
394. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy – a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;**72**: 35–44.
395. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;**353**:238–248.
396. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johansson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395–1407.
397. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodola I, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendzus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:2181–2192.
398. Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1250–1258.
399. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;**160**:182.
400. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;**333**:621–627.
401. 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.
402. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;**111**:230–229.
403. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;**2**:CD005019.
404. 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.
405. European Stroke Organisation, Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treat-

- ment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2851–2906.
406. 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.
 407. Aung PP, 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.
 408. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;**35**:2864–2872.
 409. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevec WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:682–690.
 410. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;**35**:2902–2909.
 411. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;**20**:108–121.
 412. 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.
 413. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimmet DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:1687–1697.
 414. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;**363**:233–244.
 415. Golligorsky J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**:2605–2613.
 416. 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.
 417. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Lea'o P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;**39**:967–975; discussion 975–976.
 418. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;**361**:980–989.
 419. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;**44**:287–292.
 420. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;**32**:598–610.
 421. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:317–325.
 422. 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.
 423. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;**43**:2149–2156.
 424. 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. 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.
 425. Ridker PM, Danilson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195–2207.
 426. 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.
 427. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Walendzusk K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**:2013–2020.
 428. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;**355**:549–559.
 429. Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsvigoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;**44**:2814–2820.
 430. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;**289**:2978–2982.
 431. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;**35**:1373–1381.
 432. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;**13**:453–468.
 433. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013;**8**:e59551.
 434. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:2506–2512.
 435. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik 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.
 436. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;**17**:851–859.
 437. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;**71**:1350–1363.
 438. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord* 2013;**15**:813–823.
 439. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;**374**:620–627.
 440. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;**131**:101–104.
 441. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, Passerieux C, Azorin JM, Kahn JP, Gard S, Costagliola D, Leboyer M. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry* 2014;**75**:1078–1085; quiz 1085.
 442. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry* 2010;**55**:752–760.
 443. Goldstein BI, Fagioli A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2009;**11**:657–662.
 444. DeHert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;**24**:412–424.
 445. Ojala K, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J, Niskanen L. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. *J Psychopharmacol* 2008;**22**:33–38.
 446. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;**24**(4 Suppl):69–80.
 447. Wood D, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EU-ROACTION) 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.
 448. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, Eccles MP, Cane J, Wood CE. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 2013;**46**:81–95.
 449. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud* 2013;**50**:587–592.

450. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;**288**:455–461.
451. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008;**30**:2167–2179.
452. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;**288**:462–467.
453. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolcpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care* 2009;**15**:689–695.
454. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005;**22**:163–171.
455. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, Daniel JG, Ekman I, Ho M, Johnson M, Kimmel SE, Liu LZ, Musaus J, Shrank WH, Whalley Buono E, Weiss K, Granger CB. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 2011;**162**:412–424.
456. Hinchcliffe A. *Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease*. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust, 2011.
457. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol* 2005;**21**:485–488.
458. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002;**88**:229–233.
459. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancica G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010;**32**:300–310.
460. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care* 2010;**16**:459–466.
461. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;**43**:521–530.
462. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;**125**:882–887.e1.
463. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014;**348**:g3937.
464. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;**347**:f6123.
465. Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ* 2014;**348**:g1520.
466. Ajzen I. The Theory of Planned Behaviour. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991;**50**:179–211.
467. Becker MH. The Health Belief Model and personal health behaviour. *Health Educ Monogr* 1974;**2**:324–508.
468. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med* 2015;**38**:673–688.
469. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biria M, Malepour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res* 2014;**4**:922–927.
470. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol* 2014;**16**:7–17.
471. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implementation Sci* 2011;**6**:42.
472. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;**44**:1410–1421.
473. Latty P, Molimard M, Dedieu B, Couffinal T, Bégaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011;**11**:46.
474. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 2013;**165**:665–678.e1.
475. Harrison TN, Derose SF, Cheetham TC, Chiu V, Vansomphone SS, Green K, Tunceli K, Scott RD, Marrett E, Reynolds K. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care* 2013;**19**:e133–e139.
476. DeWalt DA, Brouckson KA, Hawk V, Brach C, Hink A, Rudd R, Callahan L. Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook* 2011;**59**:85–94.
477. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;**55**:305–312.
478. Bandura A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. New York: Freeman, 1997.
479. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**3**:CD004371.
480. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**11**:CD000011.
481. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, Wilson PW, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Stone NJ. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1361–1368.
482. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;**310**:918–929.
483. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansila IS, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, Guzmán L, Linares JC, García F, D'Aniello F, Arnáiz JA, Varea S, Martínez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sánchez-Gómez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2071–2082.
484. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, Kaufman C, Cowie G, Taylor M. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**4**:CD007768.
485. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;**37**:2315–2381.

