

Фокусирана актуализация за лечение на дислипидемии 2025 г. на Препоръки на ESC/EAS 2019 г.

Разработено от работната група за лечение на дислипидемии на Европейското дружество по кардиология (ЕКД) и Европейското дружество по атеросклероза (ЕАД)

Автори/членове на работната група:

François Mach ^{*†} (председател на ЕКД)  ID (Швейцария),
Konstantinos C. Koskinas ^{*†}, (председател на ЕКД) (Швейцария),
Jeanine E. Roeters van Lennep ^{*†}, (председател на ЕАД)
(Netherlands), Lale Tokgözoğlu , (Координатор на работната група)
(Турция), Lina Badimon  ID (Испания), Colin Baigent  ID (Великобритания),
Marianne Benn  ID (Испания), Christoph J. Binder  ID (Австрия), Alberico
L. Catapano  ID (Италия), Guy G. De Backer  ID (Белгия), Victoria Delgado
 ID (Испания), Natalia Fabin  ID (Италия), Brian A. Ference
(Великобритания), Ian M. Graham  ID (Ирландия), Ulf Landmesser
(Германия), Ulrich Laufs  ID (Германия), Borislava Mihaylova  ID
(Великобритания), Børge Grønne Nordestgaard  ID (Дания), Dimitrios J.
Richter  ID (Гърция), Marc S. Sabatine  ID (САЩ), и Групата за научна
документация на ЕКД/ЕАД

^{*}Автори кореспонденти: François Mach, Department of Cardiology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 372 71 92, Email: francois.mach@hug.ch; Konstantinos C. Koskinas, Department of Cardiology, Bern University Hospital - INSELSPIITAL, University of Bern, Bern, Switzerland. Tel: +41 31 632 50 00, Email: Konstantinos.Koskinas@insel.ch; and Jeanine Roeters van Lennep, Department of Internal Medicine, Erasmus MC Cardiovascular Institute, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands. Tel: +31 (0)10 704 0704, Email: *francois.mach@hug.ch Konstantinos.Koskinas@insel.ch j.roetersvanlennep@erasmusmc.nl

[†]Тримата председатели имат еднакъв принос за документа за документа и са участващи в кореспонденцията съавтори.

Принадлежностите на авторите/членовете на работната група са посочени в информацията за автора.

Комитет по клинични практически насоки (КПП) на ЕКД: посочен в Приложението.

Специализирани общности на ЕКД, участвали в разработването на този документ:

Асоциации: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council for Cardiology Practice, Council on Basic Cardiovascular Science.

Работни групи: Adult Congenital Heart Disease, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Cellular Biology of the Heart, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Development Anatomy and Pathology, Thrombosis.

Пациентски форум

Тази статия е публикувана с разрешени едновременно в European Heart Journal и Atherosclerosis. © The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society 2025. Всички права са запазени. Публикациите на идентични, с изключение в съответствие със стила на журнала. При цитиране на тази публикация може да се използва всеки цитат.

Преведено от Дружество на кардиолозите в България.

Европейското дружество по кардиология не носи отговорност за съдържанието на този преведен документ.

Рецензенти на документите: Christian Eugen Mueller, (Координиращ рецензирането в ЕКД) (Швейцария), Heinz Drexel, (Координиращ рецензирането в ЕКД) (Австрия), Ana Abreu (Португалия), Marianna Adamo (Италия), Suleman Aktaa (Великобритания), Folkert W. Asselbergs (Нидерландия), Antonio Baldini (Италия), Giuseppe Boriani (Италия), Margarita Brida (Хърватия), Marianne Brodmann (Австрия), Edina Cenko (Италия), Nikolaos Dagres (Германия), Jörn Dopheide (Швейцария), Christoph Ebenbichler (Австрия), Estelle Gandjbakhch (Франция), Diana A. Gorog (Великобритания), Ioanna Gouni-Berthold (Германия), Luigina Guasti (Италия), Bettina Heidecker (Германия), Borja Ibanez (Испания), Stefan James (Швеция), Peter Juni (Великобритания), Marta Kałuzna-Oleksy (Полша), Konstantin A. Krychtiuk (Австрия), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Roberto Lorusso (Нидерландия), Felix Mahfoud (Швейцария), Marco Metra (Италия), Inge Moelgaard (Дания), João Morais (Португалия), Lis Neubeck (Великобритания), Steven E. Nissen (САЩ), Elena Osto (Австрия/Швеция), Klaus G. Parhofer (Германия), Leopoldo Perez De Isla (Испания), Maurizio Pesce (Италия/Саудитска Арабия), Zaneta Petrulioniene (Литва), Eva Prescott (Дания), Ernst Rietzschel (Белгия), Bianca Rossa (Италия), Jose Fernando Rodriguez Palomares (Испания), Xavier Rossello (Испания), Anna Sannino (Германия), Anne Grete Semb (Норвегия), Jolanta Siller Matula (Германия), Thenral Socrates (Швейцария), Felix C. Tanner (Швейцария), Johann Wojta (Австрия), Alberto Zambon (Италия), and Katja Zeppenfeld (Нидерландия)

SD Всички експерти, участвали в разработването на тази Фокусирана актуализация, са подали декларации за интереси, които са докладвани в допълнителен документ към Фокусираната актуализация. Вижте *European Heart Journal* онлайн или <https://www.escardio.org/Guidelines> за допълнителни документи, както и таблиците с доказателства.

Редактор: проф. Арман Постаджиян, дм - началник отделение по кардиология към Клиника по кардиология на УМБАЛ "Света Анна" София. Заместник декан на Медицински факултет към Медицински университет. Председател на Българската Лига по Хипертония

Публикувано онлайн преди отпечатването на 29 август 2025

Отказ от отговорност. Фокусираната актуализация на Европейското кардиологично дружество (ЕКД) / Европейското атеросклеротично дружество (ЕАД) представя гледните точки на ЕКД и ЕАД и е изготвена след внимателно разглеждане на научните и медицински знания и доказателствата, налични към момента на публикуването им. ЕКД и ЕАД не носят отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или неяснота между Фокусираната актуализация на ЕКД/ЕАД и други официални насоки или препоръки, издадени от съответните органи на общественото здравеопазване, по-специално по отношение на доброто използване на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид фокусираната актуализация на ЕКД/ЕАД, когато изработват клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; фокусираната актуализация на ЕКД/ЕАД обаче по никакъв начин не отменя индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, вземайки предвид здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент и, когато е уместно и/или необходимо, с лицето, полагащо грижи за пациента. Здравните специалисти се поощряват да вземат изцяло предвид фокусираната актуализация на ЕКД/ЕАД, когато изработват клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; фокусираната актуализация на ЕКД/ЕАД обаче по никакъв начин не отменя индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, като вземат предвид здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент и, когато е уместно и/или необходимо, с лицето, полагащо грижи за пациента.

Разрешения. Съдържанието на тази фокусирана актуализация на ЕКД/ЕАД се публикува само за лична и образователна употреба. Не се разрешена търговска употреба. Никоя част от фокусираната актуализация на ЕКД/ЕАД не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ЕКД и ЕАД. С цел получаване на разрешение, моля, изпратете имейл на: journals.permissions@oup.com

Ключови думи Препоръки • Дислипидемия • Липид-понижаващи лекарства • Липопротеини с ниска плътност • Липопротеини(а) • Хипертриглицеридемия • Сърдечно-съдов риск • Фамилна хиперхолестеролемия • Остър коронарен синдром

Съдържание

1. Предисловие	
2. Въведение	
3. Оценка на общия сърдечно-съдов риск и значението му за лечението на дислипидемията	
4. Нови терапии за понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност	
5. Комбинация от терапии за понижаване на липидите по време на обозначената хоспитализация за остри коронарни синдроми	
6. Липопротеин(а)	
7. Хипертриглицеридемия	
8. Първична превенция при хора с инфекция с вируса на човешката имунна недостатъчност	
9. Пациенти с рак с висок или много висок риск от сърдечно-съдова токсичност, свързана с химиотерапия	
10. Хранителни добавки	
11. Таблицы с доказателства	
12. Декларация за наличност на данни	
13. Информация за автора	
14. Приложение	
15. Източници	

Таблицы с препоръки

Таблица с препоръки 1 – Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск при лица без известно сърдечно-съдово заболяване (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 1)	
Таблица с препоръки 2 – Препоръки за фармакологично понижаване на холестерола с липопротеини с ниска плътност (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 2)	
Таблица с препоръки 3 – Препоръки за липид-понижаваща терапия при пациенти с остри коронарни синдроми (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 3)	
Таблица с препоръки 4 – Препоръки за измерване на липопротеин(а) (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 4)	
Таблица с препоръки 5 – Препоръки за лекарствено лечение на пациенти с хипертриглицеридемия (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 5)	
Таблица с препоръки 6 – Препоръки за статинова терапия за първична превенция при хора с инфекция с вируса на човешката имунна недостатъчност (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 6)	
Таблица с препоръки 7 – Препоръки за терапия със статини при пациенти, получаващи онкологична терапия (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 7)	
Таблица с препоръки 8 – Препоръки за хранителни добавки (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 8)	

Списък на таблиците

Таблица 1	Класове на препоръките	
Таблица 2	Нива на доказателствата	
Таблица 3	Категории сърдечно-съдов риск	
Таблица 4	Интервенционни стратегии като функция на тоталния сърдечно-съдов риск и не-лекувани ниско-интензивни липопротеинови нива	

Стр.

4

5

6

10

12

13

15

16

16

17

17

17

17

17

17

18

Стр.

10

12

13

13

15

16

16

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

17

Списък на фигурите

Фигура 1	Цели на лечението на холестерола в липопротеините с ниска плътност по категориите общ сърдечно-съдов риск.	9
Фигура 2	Средно намаление на нивата на холестерола в липопротеините с ниска плътност с различни фармакологични терапии с доказани сърдечно-съдови ползи	11
Фигура 3	Връзка между нивата на Lp(a) и риска от големи сърдечно-съдови събития през целия живот.	14

Съкращения и акроними

ОКС	Остър/ри коронарен/ни синдром/и
АЛАТ	Аланин аминотрансфераза
ALT	Alanine aminotransferase
ApoB	Аполипопротеин В
ApoC-III	Аполипопротеин С
ART	Антиретровирусна терапия
ACC3	Атеросклеротично/и сърдечно-съдово/и заболяване/ия
ACAT	Аспартат аминотрансфераза
AC	Аортна (клапна) стеноза
CAC	Калциноза на коронарната артерия
CI	Доверителен интервал
КТ	Компютърна томография
СС	Сърдечно-съдов, а, о и
СС3	Сърдечно-съдови заболявания
DHA	Docosahexaenoic acid
EAD	Европейско атеросклеротично дружество
EMA	Европейска агенция по лекарствата
EPA	Ейкозапентаенова киселина
EKD	Европейско атеросклеротично дружество
ESC	European Society of Cardiology
FCS	Синдром на фамилна хиломикронемия
FDA	Американска агенция по храните и лекарствата
ФХ	Фамилна хиперхолестеролемия
HDL	Холестерол с висока плътност
HIV	Вирус на човешката имунна недостатъчност
HR	Рисков коефициент
LDL-C	Холестерол с ниска плътност на липопротеините
Lp(a)	Липопротеин(а)
ЛКИФ	Левокамерна изтласкваща фракция
mAb	Моноклонално анти тяло
MACE	Сериозно/и нежелано/и сърдечно-съдово/и събитие/я
МИ	Миокарден инфаркт
PCSK9	Перкутанна коронарна интервенция
PPAR	Пропотеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9
PPAR	Рецептор активиран от пероксизомен пролифератор
PUFA	п-3 полиненаситена мастна киселина
PWH	Хора с ХИВ
SCORE2	Системна оценка на коронарния риск 2
SCORE2-OP	Системна оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни лица
TC	Общ холестерол
T1DM	Захарен диабет тип 1
T2DM	Захарен диабет тип 2
ULN	Горна граница на нормата

Стр.

4

5

7

8

1. Предисловие

Препоръките оценяват и обобщават наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрия диагностичен или терапевтичен подход за отделен пациент с дадено състояние. Препоръките на Европейското дружество по кардиология (ЕКД) са предназначени за употреба от здравни специалисти, но не отменят тяхната индивидуална отговорност да вземат подходящи и точни решения, вземайки предвид здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с пациента или, когато е уместно и/или необходимо, лицето което полага грижи за пациента, с цел вземане на съвместни решения за грижи. Отговорност на здравния специалист е и да провери приложимите във всяка страна правила и разпоредби за лекарствата и медицинските изделия и да спазва етичните правила на своята професия.

Препоръките на ЕКД представляват официалната позиция на ЕКД по дадена тема. Темите на препоръките се избират за актуализация след годишен експертен преглед на новите доказателства, проведен от Комитета по клинични практически препоръки (CPG) на ЕКД. Политиките и процедурите на ЕКД за формулиране и издаване на препоръките на ЕКД могат да бъдат намерени на уебсайта на ЕКД.

(<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>).

Междинни фокусирани актуализации се създават, когато публикуването на нови доказателства би могло да повлияе на клиничната практика преди публикуването на следващата пълна актуализация на препоръките. Тази фокусирана актуализация осигурява нови и ревизирани указания относно препоръките на ЕКД/Европейското дружество по атеросклероза (ЕАД) 2019 г. за лечение на дислипидемии. Вижте пълните препоръки на ЕКД/ЕАД 2019 г. тук:

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

Тази работна група беше подбрана от ЕКД и ЕАД, така че да включва специалисти, занимаващи се с медицинските грижи за

пациенти с тази патология, както и методисти.

Работните групи по препоръките правят критичен преглед и оценка на публикуваната литература върху диагностичните и терапевтичните подходи, включително оценка на съотношението риск-полза. Препоръките се базират на големи рандомизирани проучвания и съответните налични систематични прегледи и мета-анализи. В случаи на противоречия или несигурност се провеждат систематични литературни проучвания, за да се гарантира, че са взети предвид всички ключови изследвания. За указанията, свързани с диагнозата и прогнозата, са включени допълнителни видове доказателства, като например проучвания за диагностична точност и проучвания, фокусирани върху разработването и валидирането на прогностични модели. Силата на всяка препоръка и доказателственото ниво в нея се преценяват и оценяват съгласно предварително определени критерии, както е посочено в **Таблицы 1 и 2**. Показателите за резултатите, докладвани от пациентите (Patient-Reported Outcome Measures, PROMs), и показателите за преживяванията, докладвани от пациентите (Patient-Reported Experience Measures, PREMs), също се оценяват, когато са налични, като база за препоръки и/или обсъждане в настоящите препоръки.

Таблицы с доказателства, обобщаващи ключова информация от съответните проучвания, се генерират, за да се улесни формулирането на указанията, да се подобри разбирането на указанията след публикуването им и да се засили прозрачността в процеса на разработване на препоръките. Таблиците са публикувани в отделен раздел на Фокусираната Актуализация и съдържат препратки към специфични таблицы с препоръки.

След многократен процес на обсъждане, преди започването на кръговете на преглед, се провежда първо гласуване на работната група на всички указания. Второ гласуване на Работната група на всички препоръки се провежда след последния кръг на преглед и преразглеждане. За всяко гласуване Работната група следва процедурите за гласуване на ЕКД, като всички указания изискват най-малко 75% съгласие сред гласуващите членове, за да бъдат одобрени. На базата на декларации за интереси могат да бъдат приложени ограничения на гласуването.

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	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид	
	Клас IIb	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид	
	Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/ полезно(а)/ ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва	

Таблица 2 Нива на доказателствата

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

ESC/EAS 2025

Групите за писане и преглед предоставят писмени декларации за наличие на интереси при всички взаимоотношения, които биха могли да бъдат възприети като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Декларациите за интереси се преглеждат съгласно правилата за интерес на ЕКД, които могат да бъдат намерени на уебсайта на ЕКД.

<http://www.escardio.org/doi>

и са събрани в доклад, публикуван в допълнителен документ към Препоръките. Финансирането за разработването на тази Фокусирана Актуализация на ЕКД/ЕАД се осигурява изцяло от ЕКД и ЕАД, без участието на здравната индустрия.

Комитетите по CPG на ЕКД контролираха и координираха подготовката на нови препоръки и фокусирани актуализации и одобряват тяхното публикуване. В допълнение към прегледа от Комитета по CPG на ЕКД, тази Фокусирана Актуализация на ЕКД/ЕАД премина през множество кръгове на партньорска проверка на специална онлайн платформа за преглед. Прегледът беше проведен от топ-експерти, включително членове на националните кардиологични дружества и от съответните подспециалности на ЕКД. Работната група за Фокусирана Актуализация разгледа всички коментари от прегледа и беше задължена да отговори на всички, класирани като важни. След съответните редакции, работната група, членовете на Комитета по клинични изследвания на ЕКД и Изпълнителният комитет на ЕАС одобриха окончателен документ за публикуване в **European Heart Journal** и в **Atherosclerosis**.

Освен ако не е посочено друго, съдържанието на Фокусираната Актуализация се отнася до пола, разбираан като биологично състояние на това да си мъж или жена, дефинирано от гени, хормони и полови органи. Употребата на лекарства извън одобрените показания може да бъде представена в тази Фокусирана Актуализация, ако достатъчно доказателствено ниво показва, че тя може да се счита за медицински подходяща за дадено състояние. Решенията за употреба извън одобрените показания обаче трябва да се вземат от отговорния здравен специалист, обръщайки специално внимание на етичните правила на здравеопазването, специфичната ситуация на пациента, съгласието на пациента и специфичните за страната здравни регулации.

2. Въведение

След публикуването на **Препоръки 2019 г.** на ЕКД/ЕАД за лечение на дислипидемии: модификация на липидите за намаляване на сърдечно-съдовия (СС) риск¹ бяха проведени няколко рандомизирани контролирани проучвания, които биха могли да променят поведението при пациентите преди следващите планирани пълни Препоръки при дислипидемия. Тази Фокусирана Актуализация 2025 г. разглежда промените в препоръките в лечението на дислипидемии на базата на нови доказателства, публикувани до 31 март 2025 г. Всички основни рандомизирани контролирани клинични проучвания и мета-анализи, публикувани след издаването на **Препоръките на ЕКД/ЕАД 2019 г.**, бяха представени и обсъдени подробно, преди постигане и подписване на консенсус относно възможните класове препоръки (вж. **Таблица 1**) и нива на доказателства (вж. **Таблица 2**); след това всички членове на работната група гласуваха за включване в тях. Членовете с деклариран конфликт на интереси по конкретни теми бяха помолени да се въздържат от гласуване по тези теми.

Работната група разгледа и обсъди следните нови проучвания, изпитвания и мета-анализи: Системна оценка на коронарния риск 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2, SCORE2) и Системна оценка на коронарния риск 2 при по-възрастни хора (Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons, SCORE2-OP) за изчисляване на 10-годишния сърдечно-съдов риск;^{2,3} ОТЧЕТАИВИ резултати (CLEAR Outcomes) [Понижаване на холестерола чрез бемпедоева киселина, режим на инхибиране на ACL (аденозин трифосфат-цитрат лиаза); Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL (adenosine triphosphate-citrate lyase)-Inhibiting Regimen];⁴ ELIPSE HoFH (Проучвания на липидите с евинакумаб при пациенти с хомозиготна фамилен хиперхолестеролемия, Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia);⁵ APPROACH Намаляване на нивата на триглицеридите при фамилен хиломикронемичен синдром, Reduction of Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome);⁶ REPRIEVE (Питавастатин за предотвратяване на сърдечно-съдови заболявания при HIV

инфекция, Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection);⁷ STRENGTH (Проучвания на дългосрочните резултати за оценка на остатъчния риск от статини с прескрипцията епанова при пациенти с висок сърдечно-съдов риск и хипертриглицеридемия, Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia);⁸ STOP-CA (Аторвастатин за сърдечна дисфункция свързана с антрациклин, Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction);⁹ SPORT (Проучване на добавки, плацебо или розувастатин, Supplements, Placebo, or Rosuvastatin Study);¹⁰ и OMEMI (Омега-3 мастни киселини при възрастни хора с миокарден инфаркт, Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myocardial Infarction).¹¹ Освен тези изпитвания, Работната група също разгледа и обсъди: комбинирана терапия с висока доза статин плюс езетимиб и интензификация на липид-понижаващата терапия по време на индексната хоспитализация при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС), както и новите данни за липопротеин(а) [Lp(a)] като модификатор на риска.

За включване в бяха избрани препоръчаните таблици Само резултати, които биха довели до нови или променени указания Клас I/IIa или Клас III. Всички нови указания, включени в настоящата Фокусирана Актуализация, играят ролята на допълнение към указанията в Препоръки на ЕКД/ЕАД 2019 г. за лечение на дислипидемии, а всички променени указания заместват тези в Препоръки на ЕКД/ЕАД 2019 г. за лечение на дислипидемии.

След надлежно обсъждане, работната група реши да актуализира указанията за следните раздели от **Препоръките на ЕКД/ЕАД 2019 г.** за лечение на дислипидемии:

- Указанията за оценка на сърдечно-съдовия риск, с внедряване на новите алгоритми за прогнозиране на риска SCORE2 и SCORE2-OP.
- Указания върху терапиите за понижаване на липопротеините с ниска плътност (LDL-C), включително два нови агента за понижаване на LDL-C (бемпедоева киселина и евинакумаб, особено при пациенти с хомозиготна фамилен хиперхолестеролемия (ФХ)).
- Препоръки за липид-понижаваща терапия по време на хоспитализация за остър коронарен синдром.
- Препоръки за Lp(a).
- Препоръки за лекарствено лечение при пациенти с хипертриглицеридемия.
- Препоръки за статинова терапия целяща превенция на първични сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) при лица с HIV.
- Препоръки за статинова терапия при карциномно болни с висок или много висок риск от СС токсичност, свързана с химиотерапията.
- Препоръки за хранителни добавки.

3. Оценка на общия сърдечно-съдов риск и значението му за лечението на дислипидемията

Атеросклерозата се причинява от прогресивното отлагане на LDL-C и други липопротеини, съдържащи аполипопротеин-B (ApoB), в артериалната стена, което задейства каскада от възпалителни реакции, водещи до образуване и прогресия на атеросклеротичната плака. С натрупването на повече атерогенни липопротеини в артериалната стена в течение на времето,

атеросклеротичната плака постепенно се уголемява и рискът от остро атеросклеротично сърдечно-съдово събитие се увеличава. LDL-C е не само рисков фактор за атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (ACC3), но подобно на други липопротеини които съдържат ApoB, е пряка причина за ACC3;¹² следователно, понижаването на плазмените нива на LDL-C трябва да бъде основният фокус за предотвратяване на атеросклеротични сърдечно-съдови (СС) събития.

В клиничната практика концентрацията на циркулиращ LDL-C, който може да се задържи в артериалната стена, се изчислява чрез измерване на плазмените нива на LDL-C, които представляват общото количество холестерол, пренасян от липопротеините с ниска плътност. Целта на оценката на риска от атеросклеротично СС събитие е да се идентифицират лица с повишен риск, които могат да се възползват от интервенции за понижаване на LDL-C и други модифицируеми причини за атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (ACC3). Клиничната полза от понижаването на LDL-C зависи от постигнатото намаление на LDL-C; следователно, лица с по-висок СС риск се нуждаят от по-интензивно понижаване на LDL-C, за да постигнат същото абсолютно ниво на остатъчен сърдечно-съдов риск по време на лечение, в сравнение с лицата с по-нисък риск. Например, приемайки средно 20% пропорционално (относително) намаление на риска за всеки mmol/L по-нисък LDL-C,¹³ понижаването на LDL-C с 1 mmol/L (38,67 mg/dL) би намалило риска при човек с 20% абсолютен риск от остро атеросклеротично СС събитие до 16% (т.е. намаление на релативния риск с 20%, но всъщност 4% абсолютна редукция на риска), докато при лице с 10% абсолютен риск би намалило риска до 8% (20% релативен, но 2% абсолютно намален риск). Тази Фокусирана Актуализация продължава да приема концепцията, подкрепена в **Препоръките на ЕКД/ЕАД от 2019 г.**,¹ че оцененият абсолютен риск от остро сърдечно-съдово събитие трябва да се използва за ръководи интензивността на понижаване на LDL-C. Признаваме също така, че намаляването на сърдечно-съдовия риск, постижимо чрез подобна степен на понижаване на нивата на атерогенните липиди, изглежда е по-голямо в по-млада възраст.^{14,15}

Многобройни рандомизирани проучвания показаха, че понижаването на LDL-C намалява риска от фатални, както и от нефатални миокардни инфаркти (МИ) и исхемични инсулти¹³ както и от исхемични събития в периферните артериални територии.¹⁶ Следователно, тъй като заболяемостта от ССЗ (нефатален МИ и нефатален инсулт), комбинирана със смъртността от ACC3, отразява по-добре общата тежест на атеросклеротичните ССЗ, а в съответствие с настоящите препоръки на ЕКД 2021 г. за превенция на ССЗ,¹⁷ тази Фокусирана Актуализация подкрепя използването на рискови скали като SCORE2 и SCORE2-OP (вместо алгоритъма SCORE) за оценка на риска от развитие на МИ, исхемичен инсулт или фатално атеросклеротично СС събитие през следващите 10 години при лица без известно ССЗ на възраст между 40 и 89 години (**Таблица с препоръки 1**).

Докато изчисляването на SCORE беше базирано на нивото на общия холестерол на всяко лице, холестеролът, който не е с висока плътност (HDL) (който се изчислява като общ холестерол минус HDL-C), се използва като входяща стойност в алгоритмите за риск SCORE2 и SCORE2-OP. Нещо повече, докато алгоритъмът SCORE оценява 10-годишния риск от фатални сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) при лица на възраст до 70 години, алгоритмите SCORE2/SCORE2-OP (достъпен на

<http://www.heartscore.org>) може да изчисли 10 годишния риск за фатални, както и за нефатални СС събития, както и при видимо здрави хора на възраст ≥ 70 години (до 89 години). SCORE2 и SCORE2-OP са калибрирани към четири клъстера от държави (нисък, умерен, висок и много висок риск от сърдечно-

съдови заболявания) въз основа на националните нива на смъртност от сърдечно-съдови заболявания^{2,3} подробности и таблиците на риска за тези групи държави има в Препоръки на ЕКД 2021 г. за превенция на сърдечно-съдовите заболявания.¹⁷

Таблица 3 Категории сърдечно-съдов риск

Много висок риск	<p>Хора с някое от следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> Документирано АССЗ, клинично или недвусмислено в образната диагностика. Документираното АССЗ включва предходен ОКС (МИ или нестабилна ангина), хронични коронарни синдроми, коронарна реваскуларизация (ПКИ, CABG и други артериални реваскуларизационни процедури), инсулт и TIA, периферно артериално заболяване. Недвусмислено документираните АССЗ в образната диагностика включват онези находки, за които е известно, че предсказват клинични събития, като например сигнификантна плака^a при коронарна ангиография или КТ, или при ултразвук на каротидната или феморалната артерия, или рязко повишен САС скор в КТ^b ЗД с увреждане на таргетен/ни орган/и^c, с или най-малко три големи рискови фактора, или рано настъпил Т1ДМ с голяма продължителност (>20 години) Тежка ХБН (eGFR <30 mL/min/1.73 m³) Калкулиран SCORE2 или SCORE2-OP $\geq 20\%$ за 10-годишен риск от фатално или нефатално ССЗ ФХ С АССЗ или с друг голям рисков фактор
Висок риск	<p>Хора с някое от следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> Значително повишени единични рискови фактори, по-специално TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), или АН $\geq 180/110$ mmHg Пациенти с ФХ без други големи рискови фактори Пациенти със ЗД без увреждане на таргетен орган,^c продължителност на ЗД ≥ 10 години или друг допълнителен рисков фактор Тежка ХБН (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m³) Калкулиран SCORE2 или SCORE2-OP $\geq 10\%$ and $<20\%$ за 10-годишен риск от фатално или нефатално ССЗ
Умерен риск	<p>Хора с някое от следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> Млади пациенти (Т1ДМ <35 years; Т2ДМ <50 years) с продължителност на ЗД <10 години, без други рискови фактори Калкулиран SCORE2 или SCORE2-OP $\geq 2\%$ и $<10\%$ 10-годишен риск от фатално или нефатално ССЗ
Нисък риск	<ul style="list-style-type: none"> Калкулиран SCORE2 или SCORE2-OP $<2\%$ на 10 годишния риск от фатално или нефатално ССЗ

АССЗ, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ОКС, остри коронарни синдроми; АН, артериално налягане; CABG, коронарен артериален байпас; САС, коронарен артериален калций; ХБН, хронична бъбречна недостатъчност; КТ, компютърна томография; ССЗ, сърдечно-съдово заболяване; ЗД, захарен диабет; eGFR, изчислена скорост на гломеруларна филтрация; ФХ, фамилен хиперхолестеролемиа; LDL-C, холестерол с ниска плътност на липопротеините; МИ, миокарден инфаркт; ПКИ, перкутанна коронарна интервенция; SCORE2, Системна оценка на коронарния риск 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2); SCORE2-OP, Системна оценка на коронарния риск - възрастни хора (Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons); **Т1ДМ**, захарен диабет тип 1, **Т2ДМ**, захарен диабет тип 2; TC общ холестерол; TIA, транзиторна исхемична атака.

^a Обикновено се определят от $>50\%$ стеноза.

^b т.е. САС скор >300 .

^c Като таргетно увреждане се дефинират микроалбуминурията, ретинопатията или невропатията.

Таблица 3 представя актуализираните дефиниции за много висок, висок, умерен и нисък риск от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), използващи SCORE2/SCORE2-OP вместо алгоритъма SCORE за видимо здрави лица (първична превенция). Тази таблица е предназначена да замени **Таблица 4** от **Препоръките на ЕКД/ЕАД 2019 г.**¹ Като общ принцип, изчисленият риск от общи СС събития е 2–3 пъти по-висок от риска от фатални ССЗ, макар че той може да варира значително в зависимост от възрастта и пола. В тази Фокусирана Актуализация е използван множителят 2x за преобразуване на предишни прагове, базирани на SCORE17 в базирани на SCORE2 или SCORE2-OP прагове, за дефиниране на различни категории общ риск от ССЗ. Важно е да се отбележи, че тази работна група продължава да подчертава, че рискът представлява континуум, а праговете използвани във всеки модел на риск от ССЗ за определяне на различни нива на риск, са отчасти произволни и се основават на рисковите нива, при които ползата е очевидна в клинични изпитвания. Следователно, праговете, базирани на SCORE2 и SCORE2-OP, представени в този документ (**Таблица 3**), са отражение на тази концепция.

Тъй като съществуващите популационни модели за риск от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) са сравнително груби инструменти за прогнозиране на индивидуалния риск,¹⁸ разумно

да се обърне внимание на допълнителни характеристики, за които е известно, че увеличават СС риск, с цел прецизиране на оценката на риска, както вече беше обсъдено в Препоръки за превенция 2021 г. на ЕКД.¹⁷ Това е особено важно при лица около праговете за вземане на решение за лечение (**Таблица с препоръки 1**). Клиничните състояния и селектираните биомаркери, които могат да се считат за модификатори на риска, са обобщени в **Каре 1**. Наличието им може да помогне за прекласифициране на дадено лице в по-висока рискова категория, отколкото изчислената по алгоритъми SCORE2 или SCORE2-OP, като по този начин може да ръководи решенията за прицелното LDL-C и интервенцията за понижаване на липидите.s.

Тази Фокусирана Актуализация подкрепя указанията в Клас IIa на Препоръките на ЕКД/ЕАД от 2019 г.,¹ че артериалното (каротидно и/или феморално) плаково натоварване трябва да се разглежда като модификатор на риска при лица с нисък или умерен риск. Последните проучвания дадоха важни нови доказателства отнасящи се до клиничния риск, свързан със субклинична атеросклероза, документирана с коронарни или периферни артериални изображения при лица без клинични АССЗ.¹⁹ Въпреки че няма рандомизирани проучвания, които да показват че използването на калций в коронарните артерии

Таблица 4 Интервенционни стратегии като функция на тоталния сърдечносъдов риск и не-лекувани ниско-интензивни липопротеинови нива

Тотален сърдечно-съдов риск	Нелекувани нива на LDL-C					
	<1.4 mmol/L (<55 mg/dL)	1.4 до <1.8 mmol/L (55 до <70 mg/dL)	1.8 до <2.6 mmol/L (70 до <100 mg/dL)	2.6 до <3.0 mmol/L (100 до <116 mg/dL)	3.0 до <4.9 mmol/L (116 до <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL) ^a
Нисък риск	Съвети за начина на живот	Съвети за начина на живот	Съвети за начина на живот	Съвети за начина на живот	Промяна в начина на живот, вземете предвид добавяне на лекарство, ако не се контролира	N/A ^a
Умерен риск	Съвети за начина на живот	Съвети за начина на живот	Съвети за начина на живот	Промяна в начина на живот, вземете предвид добавяне на лекарство, ако не се контролира	Промяна в начина на живот, вземете предвид добавяне на лекарство, ако не се контролира	N/A ^a
Висок риск	Съвети за начина на живот	Съвети за начина на живот	Промяна в начина на живот, вземете предвид добавяне на лекарство, ако не се контролира	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса
Много висок риск първична превенция	Промяна в начина на живот, вземете предвид добавяне на лекарство, ако не се контролира	Промяна в начина на живот, вземете предвид добавяне на лекарство, ако не се контролира	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса
Много висок риск вторична превенция	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса	Промяна в начина на живот и едновременно лекарствена намеса

СС, сърдечно-съдов/и; LDL-C, холестерол с ниска плътност на липопротеините; N/A, неприложимо.

^aПри лица с нелекувани нива на LDL-C ≥4,9 mmol/L, общият СС риск е най-малкото висок (**Таблица 3**)

(CASC) за класифициране на сърдечно-съдовия риск и насочване на терапевтичното лечение подобрява сърдечно-съдовите резултати, все пак CASC подобрява дискриминацията, както и прекласификацията.²⁰ Повишеният CASC скор е свързан по степенуван начин с по-висок риск от нежелани СС събития при лица без клинични АССЗ (първична превенция);²¹⁻²³ при значително повишени CASC стойности (напр. CASC резултат >300), рискът е сходен или дори по-висок от риска при пациенти с клинично АССЗ (вторична превенция).^{24,25} И обратно, нулевият CASC е свързан с по-нисък риск от АССЗ и смъртност при лица с изчислен нисък до умерен СС риск.²⁶ Включването на показателя CASC подобрява точността на прогнозирания СС риск при използването на SCORE2.²⁷ Докато наличието на значителна (в типичния случай обструктивна) плака при инвазивна или компютър-томографска (КТ) коронарна ангиография се определя в **Препоръките 2019 г. на ЕКД/ЕАД**,¹ Наскоро беше доказано, че наличието на по-слабо напреднала коронарна атеросклероза с необструктивни плаки е свързано с повишен риск от последващ МИИ.²⁸ В този контекст, макар че коронарното изобразяване с образна диагностика или измерването на CASC да не са показани като скринингови тестове в широк план, за целите на изчислението на СС риск, тази Фокусирана Актуализация включва нова препоръка, че установената с образна диагностика субклинична атеросклероза или повишеният CASC скор, когато са приложени, трябва да се считат за модификатори на риска при лица с умерен риск или лица около праговете за терапевтичен подход (**Таблица с препоръки 1**). Трябва да се отбележи

Каре 1 Модификатори на риска, които трябва да се вземат предвид извън оценката на риска, базирана на алгоритмите SCORE2 и SCORE2-OP

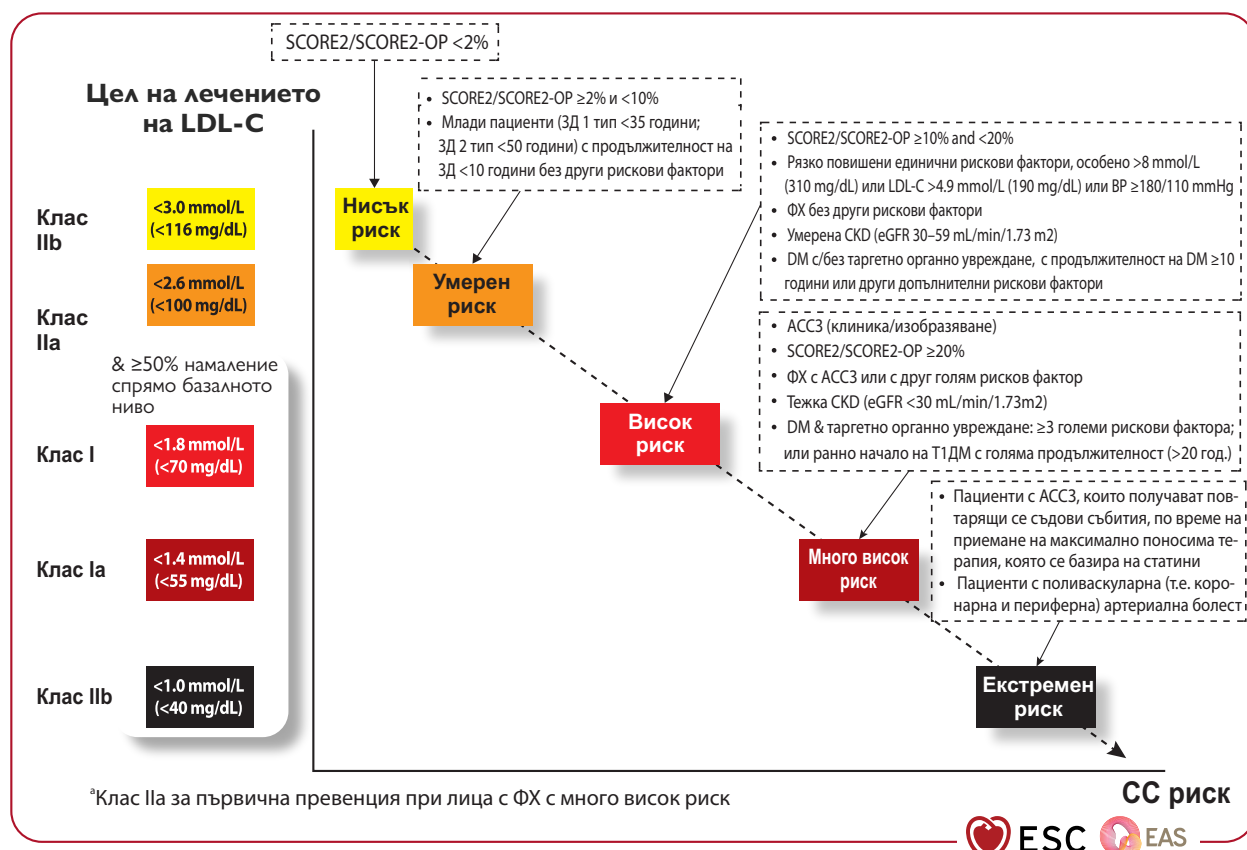
Демографски/клинични състояния

- Фамилна анамнеза за преждевременни ССЗ (мъже: <55 години; жени: <60 години)
- Етническа принадлежност с висок риск (напр. Южна Азия)
- Симптоми на стрес и психосоциални стресори
- Социална депривация
- Затлъстяване
- Физическа неактивност
- Хронични имуно-медирирани/възпалителни нарушения
- Големи психиатрични разстройства
- Анамнеза за преждевременна менопауза
- Прееклампсия или други хипертонични нарушения по време на бременност
- Инфекция с вируса на човешкия имунодефицит
- Синдром на обструктивна сънна апнея

Биомеркери

- Персистиращо повишен hs-CRP (>2 mg/L)
- Повишен Lp(a) [>50 mg/dL (>105 nmol/L)].

ССЗ, сърдечносъдово заболяване; hs-CRP, високочувствителен С-реактивен протеин; Lp(a), липопротеин(а).



Фигура 1 Цели на лечението на холестерола в липопротеините с ниска плътност по категориите общ сърдечносъдов риск

ACC3, атеросклеротично сърдечносъдово заболяване; АН, кръвно налягане; CKD, хронична бъбречна болест; ЗД, захарен диабет; eGFR, изчислена скорост на гломерулна филтрация; ФХ, фамилна хиперхолестеролемия; LDL-C, холестерол с ниска плътност на липопротеините; SCORE2, Системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP, Системна оценка на коронарния риск 2 - по-възрастни хора; Т1ДМ, захарен диабет тип 1; Т2ДМ, захарен диабет тип 2; ОС, общ холестерол.

обаче, че терапията със статини може да доведе до намаляване на богатата на липиди плака и увеличаване на калцификацията, което показва стабилизиране на плаката,^{29,30} следователно, САС скорът трябва да се интерпретира с повишено внимание при пациенти, лекувани със статини.

За пациенти със захарен диабет тип 2 (Т2ДМ) без аортокоронарно СС заболяване (ACC3), Препоръките на ЕКД 2023 г. за лечение на СС3 при пациенти с диабет препоръчват използването на алгоритъма SCORE2-Diabetes за изчисляване на 10-годишния риск от СС3.^{31,32}

Важно е да се отбележи, че целите за лечение на LDL-C (Фигура 1) и терапевтичните препоръки (Таблица 4) за лица във всяка рискова категория не са се променили спрямо **Препоръки 2019 г. на ЕКД/ЕАД**.¹ Интензитетът на препоръчаното понижаване на LDL-C продължава да се определя от нивото на риск на лицето. Предишни проучвания показват, въз основа на SCORE2 и SCORE2-OP,¹⁸ потенциално подценяване на сърдечно-съдовия риск и недостатъчно лечение с липид-понижаваща терапия при първичната превенция, ако статините се препоръчват само за лица с много висок риск.³³ Важно е обаче, както е посочено в **Препоръки 2019 г. на ЕКД/ЕАД**,¹ че препоръката за започване на фармакологична терапия за понижаване на LDL-C при първична превенция не е ограничена до лица с много висок риск, а зависи от очаквания сърдечно-съдов риск, както и от базалните (нелекувани) нива на

LDL-C (Таблица 4). Тази концепция беше илюстрирана преди това в **Таблица 5** на **Препоръките 2019 г. на ЕКД/ЕАД** и сега е описана (без промени спрямо **Препоръки 2019 г. на ЕКД/ЕАД**) в **Таблица с препоръки 1**.

Освен това подчертаваме, че алгоритмите за оценка на риска SCORE2 и SCORE2-OP са получени от кохорти участници без клинично ACC3, които не са получавали липид-понижаваща терапия. Поради тази причина, тези алгоритми не трябва да се използват за оценка на риска сред лица със съществуващо ACC3 или сред лица, които понастоящем са на липид-понижаваща терапия, и те не трябва да се използват за "преоценка" на риска, чрез използване на измервания на липидите, получени след започване на указаната в Препоръките липид-понижаваща терапия.

И накрая, тази Работна група подчертава, че атеросклерозата е хронично прогресиращо заболяване, което започва в ранна възраст и бавно прогресира с течение на времето, а кумулативното излагане на по-високи нива на LDL-C в по-млада възраст е свързано с по-висок риск от ACC3 по-късно в живота.³⁴ И обратно, излагането на по-ниски нива на атерогенни липиди в по-млада възраст има потенциал да намали риска от развитие на СС3 през целия живот³⁵ и да забави по-нататъшното прогресиране на субклиничната атеросклероза.¹⁵ Разминаването между нашето разбиране за биологията на развитие на атеросклерозата и практическите последствия от информиранияте решения за лечение, които се базират на подценяване на

10-годишния риск, подчертава необходимостта от разработване на ново поколение алгоритми за оценка на риска и ползите. Тези алгоритми трябва: (i) да оценяват по-прецизно риска от остро СС събитие през целия живот при всички лица, независимо от възрастта, и (ii) да предоставят персонализирани препоръки за оптималното време и интензивност на понижаване на LDL-C, необходимо на всяко лице, за намаляването на остатъчния му доживотен риск от развитие на атеросклеротично СС събитие.

4. Нови терапии за понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност

Бемпедоевата киселина е малка молекула за перорално приложение, която инхибира синтеза на холестерола чрез инхибиране на действието на АТФ-цитрат лиазата, цитозолен ензим нагоре по веригата на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктазата.⁴⁰ Бемпедоевата киселина е пролекарство, а активираният ензим (много дълговерижната ацил-КоА синтетаза-1) не се експресира в скелетните мускули.⁴¹ Лечението с бемпедоева киселина има мускулно-свързани нежелани реакции, подобни на тези при плацебо.^{40,42} Бемпедоевата киселина (еднократна доза, 180 mg/ден) намалява нивата на LDL-C с приблизително 23% като монотерапия, приблизително 18%, когато се прилага на фона на терапия със статини,^{40,42} и с 38%, когато се прилага във фиксирана дозова комбинация с езетимиб.^{43,44} Лечението с бемпедоева киселина намалява С-реактивния протеин и не води до повишени нива на хемоглобин

А1с при пациенти с нормогликемия или предиабет.⁴⁵ Менделови рандомизационни проучвания показват, че генетичен вариант, имитиращ ефекта на инхибиране на АТФ-цитрат лиазата и понижаващ плазмените нива на LDL-C чрез същия механизъм на действие, е свързан с подобно намаляване на риска от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), както статините и други нестатинови лекарства за понижаване на липидите, с доказана полза на единица намаление на нивата на LDL-C.⁴⁶

Проучването CLEAR Outcomes беше рандомизирано, двойно слъпо, плацебо-контролирано проучване, което имаше за цел да определи потенциала на бемпедоевата киселина за намаляване на СС риск при пациенти с непоносимост към статини, които са с висок риск от развитие на големи нежелани СС събития (MACE) по време на проследяване с медиана от 40,6 месеца.⁴ Общо 13 970 пациенти бяха рандомизирани, като приблизително 70% от тях бяха във вторична превенция, а 30% в първична превенция. Бяха допуснати пациенти приемащи малка доза статин (дневна доза аторвастатин <10 mg или еквивалент), и съставляваха 23% от популацията в проучването. Усреднената по разлика в LDL-C между групите, приемащи бемпедоева киселина, и групите, приемащи плацебо, беше 0,57 mmol/L (22 mg/dL). Лечението с бемпедоева киселина е намалило честотата на MACE, дефинирана като съвкупност от смърт от сърдечно-съдови причини, инфаркт на миокарда, инсулт или коронарна реваascularизация, с 13% [коефициент на риск (HR), 0,87; 95% доверителен интервал (CI), 0,79–0,96; P = 0,004]. Няма видим ефект върху СС смърт (HR, 1,04; 95% CI, 0,88–1,24). Намаляването на СС риск с бемпедоева киселина е подобно на постигнатото със статини за дадена абсолютна величина на понижаване на LDL-C.⁴⁷ Честотата на миалгия е била сходна и в

Таблица с препоръки 1 – Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск при лица без известно сърдечно-съдово заболяване (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 1)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
SCORE2 се препоръчва при видимо здрави хора на възраст <70 години без установени асоциирани сърдечно-съдови заболявания ACC3, DM, CKD, генетични/редки липидни или нарушения на АН за оценка на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ. ^{2c}	I	B
SCORE2 се препоръчва при видимо здрави хора на възраст <70 години без установени асоциирани сърдечно-съдови заболявания ACC3, DM, CKD, генетични/редки липидни или нарушения на АН за оценка на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ. ^{3c}	I	B
Наличието на субклинична коронарна атеросклероза, установена чрез образна диагностика, или повишен CAC скор, определен чрез компютърна томография (КТ), трябва да се считат за модификатори на риска при лица с умерен риск или лица около праговете за вземане на решение за лечение, с цел подобряване на рисковата класификация класификацията на риска. ^{24,27,28,36-d}	IIa	B
Трябва да се вземат предвид модификатори на риска при лица с умерен риск или лица около праговете за вземане на решение за лечение с цел подобряване на рисковата класификация. ^{17,27,37-f}	IIa	B
За първичната превенция, фармакологична терапия за понижаване на LDL-C се препоръчва при лица: <ul style="list-style-type: none"> с много висок риск и LDL-C ≥1,8 mmol/L (70 mg/dL), или с висок риск и LDL-C ≥2,6 mmol/L (100 mg/dL), въпреки оптимизацията на нефармакологичните мерки целящи намаляване на риска от ССЗ. ^{1,13,38,39}	I	A
При първичната превенция, фармакологична терапия за понижаване на LDL-C трябва да се вземе предвид при лица: <ul style="list-style-type: none"> с много висок риск и LDL-C ≥1,4 mmol/L (55 mg/dL), но <1,8 mmol/L (70 mg/dL), или с висок риск и LDL-C ≥1,8 mmol/L (70 mg/dL), но <2,6 mmol/L (100 mg/dL), или с умерен риск и LDL-C ≥2,6 mmol/L (100 mg/dL), но <4,9 mmol/L (190 mg/dL), или с нисък риск и LDL-C ≥3,0 mmol/L (116 mg/dL), но <4,9 mmol/L (190 mg/dL), въпреки оптимизирането на нефармакологичните мерки, за намаляване на риска от ССЗ. ^{1 13 38 39}	IIa	A

ACC3, атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; АН, кръвно налягане; CAC, хронична бъбречна болест; ХБН, хронично бъбречно заболяване; КТ, компютърна томография; ССЗ, сърдечно-съдово заболяване; ЗД, захарен диабет; LDL-C, холестерол в липопротеините с ниска плътност; SCORE2, Системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP, Системна оценка на коронарния риск 2 - по-възрастни хора

aКлас препоръки.

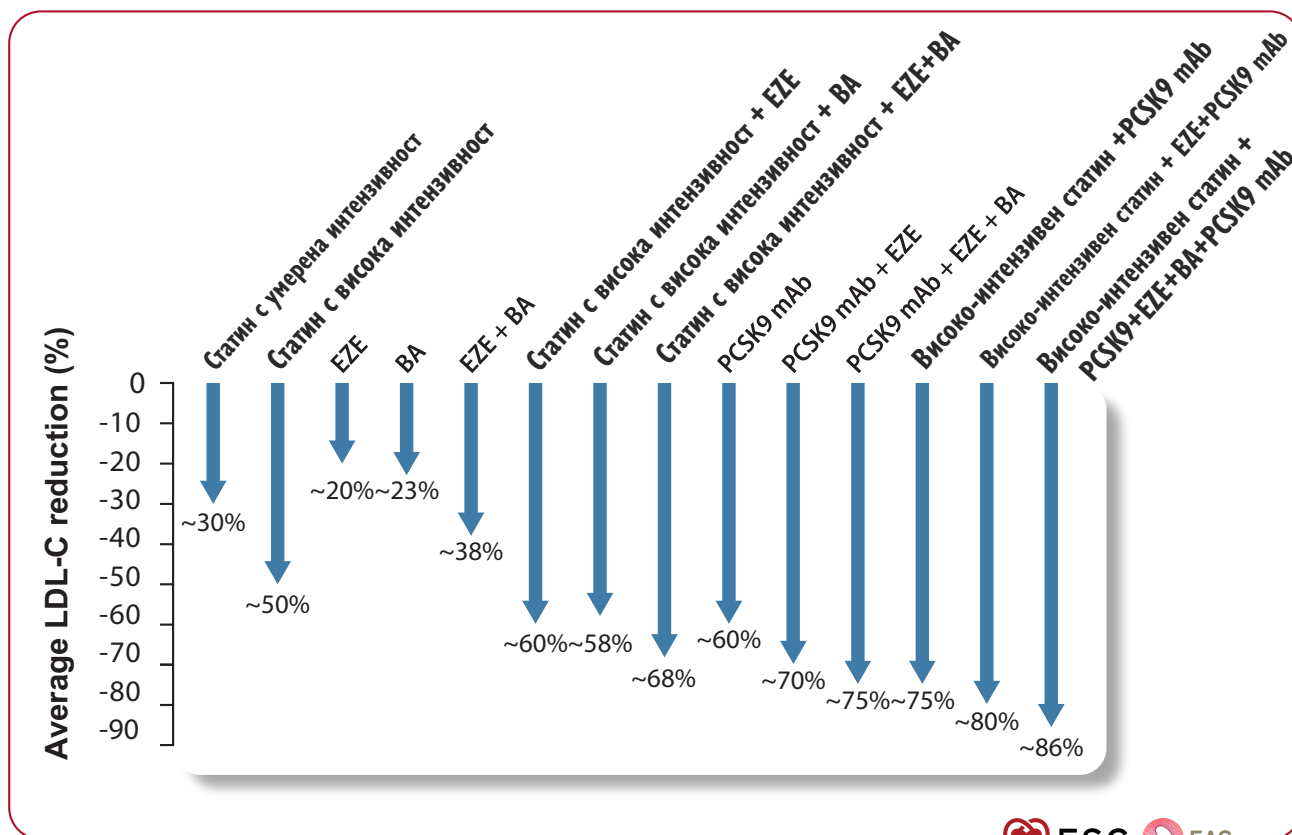
bДоказателствено ниво.

cРевизирано указание, заместващо съответното указание, базирано на SCORE в препоръките на ЕКД/ЕАД 2019 г.

dРевизирани указания, заместващо указанията върху скората CAC оценка за оценка на СС риск в Препоръките на ЕКД/ЕАД 2019 г. са изброени в Каре 1.

fНова препоръка.

gЛица без установено клинично атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване.



Фигура 2 Средно намаление на нивата на холестерола в липопротеините с ниска плътност чрез различни фармакологични терапии с доказани СС ползи. BA, бемпедоева киселина; EZE, езетимиб; LDL-C, холестерол в липопротеините с ниска плътност; PCSK9 mAb, пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 моноклонално антитяло.

двете групи. Лечението с бемпедоева киселина е увеличило риска от повишаване на чернодробните ензими [$>2\times$ горната граница на нормата (ULN) за аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или аспартат аминотрансферазата (АСАТ), 4,5% срещу 3,0%], бъбречно увреждане (11,5% срещу 8,6%), хиперурикемия (10,9% срещу 5,6%), подагра (3,1% срещу 2,1%), холелитиаза (2,2% срещу 1,2%), повишен брой на тромбоцитите (7,2% срещу 0,8%) и понижени нива на хематокрита (2,3% vs 0,1%). Тъй като бемпедоевата киселина води до леко и обратимо повишаване на пикочната киселина, е необходимо повишено внимание при пациенти с анамнеза за подагра, въпреки че подагратата не представлява абсолютно противопоказание за бемпедоевата киселина.

Новите препоръки за употребата на бемпедоева киселина за понижаване на LDL-C [допълващи препоръките за фармакологично понижаване на LDL-C със статини, езетимиб и моноклонални антитела (mAbs) срещу пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) от **Препоръки 2019 г. на ЕКД/ЕАД1**] са показани в **Препоръчителна Таблица 2. Фигура 2** обобщава средния процент на намаление на нивата на LDL-C с различни фармакологични терапии, самостоятелно или в комбинация. Трябва да се държи сметка, че съществува значителна между-индивидуален вариабилитет в понижаването на LDL-C към всяко дадено лекарство или комбинация за понижаване на липидите, което налага мониториране на лекарствените ефекти след започване или адаптиране на която и да е LDL-C понижаваща терапия. Както се очертава в **Препоръките от 2019 г. на ЕКД/ЕАД1**, нивата на LDL-C

трябва да се измерят 4 до 6 седмици след началото или интензификацията на липид-понижаващата терапия.

Инклизирин, малка интерферираща молекула рибонуклеинова киселина (РНК), която инхибира синтезирането на PCSK9, може да бъде алтернативен подход към PCSK9 mAbs (алирокумаб и еволокумаб). В проучванията фаза III беше доказано, че инклизиринът понижава нивата на LDL-C с приблизително 50%.⁴⁸ Две проучвания за сърдечно-съдов изход с инклизирин [$>16\,000$ пациенти със ССЗ (NCT03705234) и 17 000 пациенти с установено ACCЗ (NCT05030428)] са в ход и се очаква да бъдат докладвани първичните си резултати през 2026 г. и съответно 2027 г. При пациенти с хомозиготна семейна хемолитична хипертрофия (ФХ), при които статините и PCSK9 инхибиторите имат слаба ефикасност и може да не са достатъчни за адекватно понижаване на нивата на LDL-C,⁴⁹ моноклоналното антитяло евинакумаб срещу ANGPTL3 (ангиопоетин-подобен 3) показва потенциални ползи с намаляване на LDL-C почти 50%.^{5,50,51}

Пациентите, които поради нежелани реакции не могат да приемат статини, са предизвикателство в клиничната практика. В такива случаи добавянето на нестатинов липид-модифициращ агент към максимално поносим статин е ценна терапевтична опция.¹ В рандомизираното, отворено проучване EWTOPIA 75 (Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in ≥ 75 (Проучване за понижаване на липидите с езетимиб върху превенцията на атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания при 75 или повече години) са представени нови доказателства, подкрепящи намаляването на риска от ACCЗ инциденти с езетимиб без използване на

статинова терапия (въпреки че не е задължително да се дължи на непоносимост към статини при възрастни хора на възраст ≥ 75 години без анамнеза за коронарна болест на сърцето).⁵² Като обща концепция, тази работна група препоръчва добавянето на нестатинови терапии с доказана СС полза, като езетимиб, PCSK9 mAb или бемпедова киселина, приемани самостоятелно или в комбинация, с цел понижаване на LDL-C, ако целите за LDL-C не са постигнати с максимално поносимата доза статин; изборът трябва да се базира на величината на необходимото допълнително понижаване на LDL-C, предпочитанията на пациента, наличността на лечение и цената.

5. Комбиниране на липидпонижаващи терапии по време на хоспитализация за остри коронарни синдроми

Преди две десетилетия беше демонстрирана ясна връзка между интензивните липидпонижаващи терапии и по-добрите резултати при пациенти след остър коронарен синдром (ОКС),^{56,57} в подкрепа на принципа "колкото по-ниско, толкова по-добре" за намаляване на LDL-C в тази клинична обстановка. Липидпонижаващата терапия е един от стълбовете на лечението на тези пациенти, както в ранния пост-ОКС период,⁵⁸ така и в хроничния, стабилизирания период след ОКС.⁵⁹ Пациенти, преживели остър коронарен синдром (ОКС), са с особено повишен риск от рецидивизиращи СС събития, особено през

Таблица с препоръки 2 – Препоръки за фармакологично понижаване на холестерола с липопротеини с ниска плътност (вижте и Допълнителни данни онлайн, Доказателствена таблица 2)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Нестатиновите терапии с доказана сърдечно-съдова полза, с приемани самостоятелно или в комбинация, се препоръчват за пациенти, които не могат да приемат статинова терапия, за понижаване на нивата на LDL-C и за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития. Изборът трябва да се базира на величината на необходимото допълнително понижаване на LDL-C. ^{4,53,54}	I	A
За постигане на прицелната стойност на LDL-C, при пациенти които не могат да приемат статини, се препоръчва бемпедова киселина. ⁴	I	B
Добавянето на бемпедова киселина към максимално поносима доза статин с или без езетимиб трябва да се вземе предвид при пациенти с висок или много висок риск, с цел постигане на прицелната стойност на LDL-C. ^{42,55}	IIa	C
Евинакумаб трябва да се има предвид при пациенти с хомозиготна фамилен хиперхолестеролемия на 5 или повече години, които не са постигнали целеви нива на LDL-C въпреки че получават максимални дози липидпонижаваща терапия за понижаване на нивата на LDL-C. ^{5,50,51}	IIa	B

СС, сърдечно-съдови; LDL-C, холестерол в липопротеините с ниска плътност; PCSK9, пропротеин конвертаза субтилизин/кесин тип 9.

Тази таблица допълва таблицата с препоръки за фармакологично понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност в Препоръки 2019 г. на ЕКД/ЕАД и не ги замества.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cЕзетимиб, моноклонални антитела срещу PCSK9, бемпедова киселина.

първата година след изписване от болница.⁶⁰ Обсервационните данни показват 10% кумулативна честота на втори МИ, инсулт или СС смърт през първите 100 дни след прекаран МИ,⁶¹ достигайки 33% за 5 години.⁶² Дори в идеален сценарий след ОКС, може да са необходими до 12 седмици, докато пациентите получат оптимална терапия за понижаване на LDL-C, следвайки настоящия поетапен подход, указан в **Препоръките на ЕКД/ЕАД от 2019 г.**¹ Този ранен период след ОКС съответства на най-уязвимата фаза след голямо коронарно събитие. Обсервационните данни показват, че интензивната липидпонижаваща терапия, включена в Препоръките, се предписва рядко, като след изписване от болницата се правят малки корекции на дозата,⁶³ а мнозинството пациенти не покриват поставените си.^{17,64,65} Причините за това са многофакторни и могат да включват инерция в предписването на статини (предписване на статини с по-ниска интензивност), неоптимално придържане на пациента към предписанията, свързано със странични ефекти от липидпонижаващите терапии или нежелание за лечение със статини,⁵⁹ и забавяния или отпадане от проследяване след изписване от съответната хоспитализация.

Проучването IMPROVE-IT (Одобрена редукция на клиничния изход: международно изпитване на ефикасността на виторин, Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) показва, че добавянето на езетимиб към статиновата терапия (симвастатин 40 mg) в рамките на <10 дни (средно 5 дни) след ОКС води до постепенно понижаване на нивата на LDL-C и скромно но значимо намаляване на нежеланите СС събития.⁶⁶ Малки проучвания наскоро показаха, че много интензивното лечение за понижаване на LDL-C, започнато в острата фаза след ОКС, е безопасно, осъществимо и ефикасно за постигане на препоръчаните цели за LDL-C при повече пациенти.⁶⁷⁻⁶⁹ В допълнение, последните данни от HUYGENS⁷⁰ (Оценка с висока резолюция на коронарните плаки в глобално рандомизирано проучване с еволокумаб, High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study) и PACMAN-AMI⁷¹ изпитванията (Ефекти на антитялото PCSK9 алирокумаб върху коронарната атеросклероза при пациенти с остър МИ, Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction) съобщиха за подобрения в размера и състава на коронарните плаки в отговор на остро и много интензивно намаляване на LDL-C в уязвимата популация след ОКС. Описано е непрекъснато намаляване на СС нежелани събития, дори когато намаляването на LDL-C надхвърля указаните от настоящите препоръки цели за лечение.⁷²⁻⁷⁴ Последните данни от регистъра SWEDHEART (Шведска уеб-система за подобряване и развитие на доказателствено-базирана грижа съответни на указаните заболявания, Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) съобщават за най-нисък риск от СС събития при тези пациенти, които са постигнали ранно и трайно понижаване на LDL-C до препоръчителните цели след МИ. Следователно, поетапният подход за понижаване на LDL-C след МИ може да доведе до забавено постигане на целта в сравнение с ранното интензифициране на лечението.^{75,76} Тези данни подкрепят "колкото по-рано, толкова по-ниско, толкова по-добре" като терапевтична стратегия за понижаване на LDL-C при пациенти с остър коронарен синдром.⁵⁸

Тъй като степента на намаляване на LDL-C в отговор на фармакологични интервенции се базира на практика на изходните нива на LDL-C, логично е да се предположи, че значителна част от пациентите с ОКС няма да постигнат

таргетната си цел само със статиновото лечение, предписано при дехоспитализацията.⁷⁷ Следователно, както и в съответствие със сегашните препоръки на ЕКД от 2023 г. за лечение на пациенти с ОКС,⁵⁸ тази работна група предлага стратегия за ранно, интензивно понижаване на LDL-C, която да се вземе предвид при всички пациенти с ОКС, с незабавно започване на статина терапия и комбинирано лечение с един или повече класове нестатинова терапия с доказана необходима СС полза, в зависимост от липид-понижаващата терапия на всеки пациент преди ОКС. Изборът на лекарство за комбинирана терапия трябва да се основава на степента на необходимото допълнително понижаване на LDL-C. Налични са няколко лекарства и лекарствени комбинации с различна ефикасност и начало на действие, които позволяват такъв подход на "ранен и силен" удар (**Фигура 2**). Препоръчителна таблица 3 включва две нови препоръки при такъв клиничен сценарий, за пациенти които се представят със или без предшестваща липид-понижаваща терапия по време на ОКС. Освен лечението в острата фаза на ОКС, LDL-C трябва да се провери 4 до 6 седмици след започване или интензифициране на липид-понижаващата терапия и силно се препоръчва доживотно лечение за понижаване на нивата на LDL-C до препоръчаните цели.¹

Няколко текущи клинични проучвания, като например EVOLVE-MI (Еволокумаб много рано след миокарден инфаркт, EVOLocumab Very Early After Myocardial Infarction; NCT05284747) и AMUNDSEN-real [Еволокумаб или нормални стратегии за достигане на целевите нива на LDL при остър миокарден инфаркт, насочени към MUR (перкутанна коронарна интервенция), [Evolocumab or normal strategies to reach LDL objectives in acute myocardial infarction upbound to PCI (percutaneous coronary intervention); EUDRACT: 20210-005738-0]; EUDRACT:20210-005738-0], изследват потенциалната полза от въвеждането на еволокумаб по време на ОКС. Резултатите от тези проучвания се очакват през 2026–2027 г.

6. Липопротеин (а)

Епидемиологичните и генетичните проучвания силно подкрепят вероятната причинно-следствена и пряка непрекъсната връзка между високите плазмени нива на Lp(a) и по-високия риск от АССЗ и аортна клапна стеноза (АС).⁷⁸

Таблица с препоръки 3 – Препоръки за липидпонижаваща терапия при пациенти с остри коронарни синдроми (вижте и [Допълнителни данни онлайн](#), [Таблица с доказателства 3](#))

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
За пациенти, които са били на липид-понижаваща терапия по време на съответната АКС, се препоръчва интензификация на липид-понижаваща терапия при пациентите, които са били на каквато и да е липид-понижаваща терапия преди хоспитализацията с цел допълнително понижаване на нивата на LDL-C.	I	C
Започването на комбинирана терапия с високо интензивни статини плюс езетимиб по време на хоспитализацията за ОКС трябва да се вземе предвид при пациенти, които не са били лекувани до този момент и не се очаква да постигнат целевия LDL-C със статинова монотерапия. ⁶⁶	IIa	B

Тази таблица допълва таблицата с препоръки на ЕКД/ЕАД 2019 г., а не я замества. ОКС, остри коронарни синдроми; LDL-C, холестерол с ниска плътност на липопротеините.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

Появяващите се данни показват, че високите нива на Lp(a) вероятно водят до по-висок риск от АССЗ и АС (аортна клапна стеноза) дължаща се на частица или съдържание на холестерол, отколкото LDL-C.^{37,79–84} Механизмите, по които Lp(a) и LDL водят до тези повишени рискове, най-вероятно са различни.⁷⁸ На базата на проучвания във Великобритания, Дания и Съединените американски щати, най-високи рискове е имало за МИ и аневризми на коронарните артерии (АС), по-малко за периферна артериална болест и сърдечна недостатъчност, а най-ниските рискове има за исхемичен инсулт, както и за СС и обща смъртност.^{37,79,85–90} Рискът от високи стойности на Lp(a) се увеличава леко при нива от 30 mg/dL (62 nmol/L) до 50 mg/dL (105 nmol/L) и става клинично значим над 50 mg/dL (105 nmol/L), като по-високите нива са свързани с по-голямо увеличение на сърдечно-съдовия риск. Концентрацията на Lp(a) се определя главно от генетиката (>90%), повече от тази на всеки друг липопротеин, а нивата варират в зависимост от етническата принадлежност.⁸³ Има постепенно увеличение на риска, причинено от по-високите нива на Lp(a), а ако не се вземе предвид нивото на Lp(a), рискът може да бъде значително подценен (**Фигура 3**).⁷⁸ Измерването на Lp(a) трябва да се вземе предвид поне веднъж в живота на всеки възрастен, или при първия липиден профил, или при следващия, ако липидни профили са правени преди това. Скринингът е особено важен при по-млади пациенти с ФХ или преждевременна АССЗ и без други идентифицируеми рискови фактори, или фамилна анамнеза за преждевременна АССЗ или високи нива на Lp(a), или при лица с умерен риск или около праговете за вземане на решение за лечение, с цел прецизиране на рисковата класификация. Нивата на Lp(a) могат да се повишат след менопауза и по тази причина е разумно да се направи второ измерване, особено ако нивата преди менопаузата са били гранични.^{78,91} За измерването на Lp(a) съществува значителна вариационност между различните методи, свързани отчасти със структурата на apo(a) и вариационността при повторно прилагане на Kringle-IV, което води потенциално до подценяване или надценяване на нивата на Lp(a). Въпреки че се предпочитат измерване в моларни единици (nmol/L), за клинични цели може да се използват и единици маса (mg/dL).

Въпреки че все още не е доказано, че Lp(a) подобрява предсказването на риска в допълнение към препоръчителните понастоящем резултати (SCORE2, SCORE2-OP), друго проучване изследващо дали повишеният Lp(a) може да подобри прогнозирането на риска от МИ отвъд конвенционалните рискови фактори, показва че концентрациите на Lp(a) >47 mg/dL са прекласифицирали правилно 23% от първите прояви на МИ, докато в кохорта от 8720 лица нито едно събитие не е било прекласифицирано неправилно.⁸⁴

Все още не е доказано дали понижаването на Lp(a) намалява

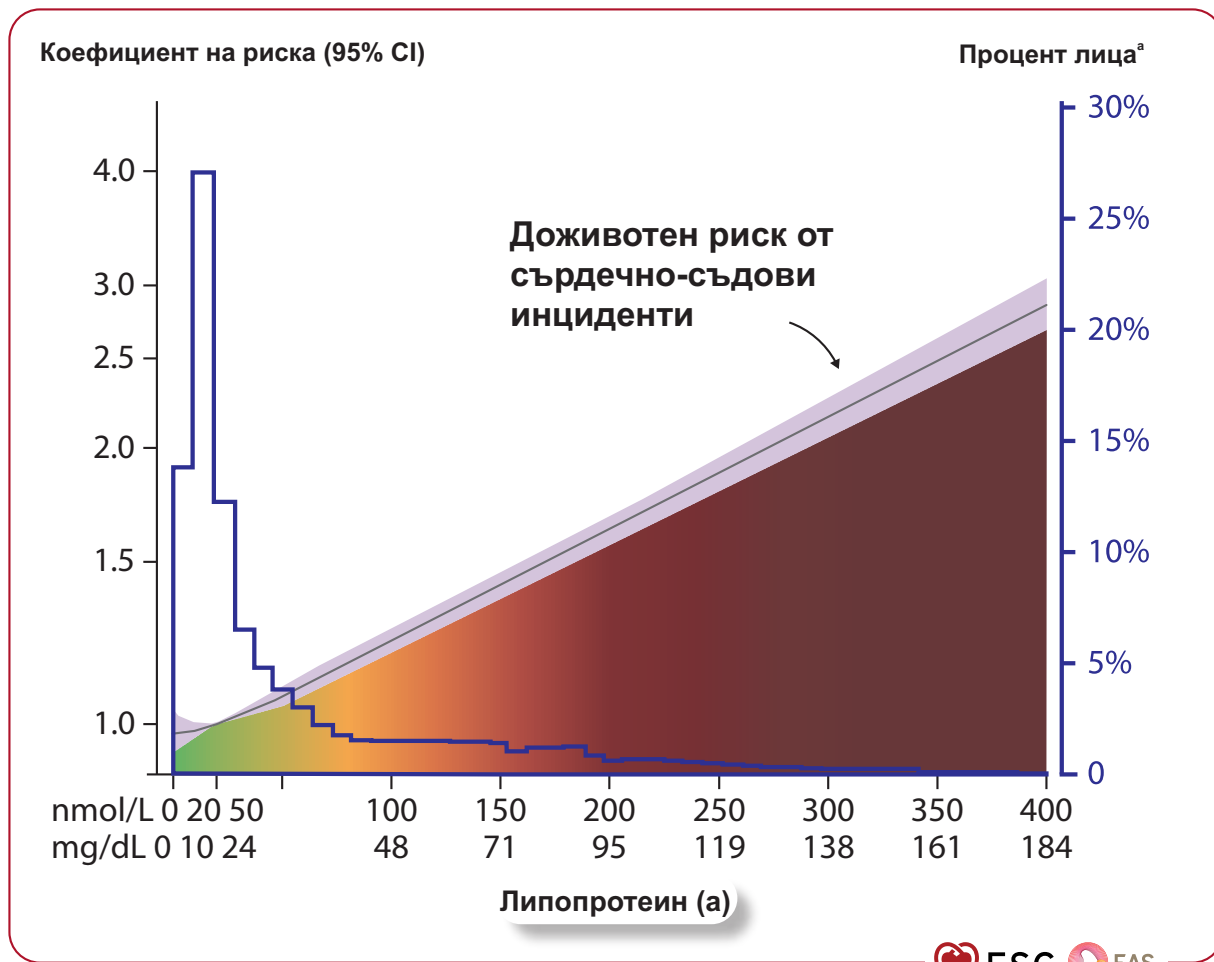
Таблица с препоръки 4 – Препоръки за измерване на липопротеин(а) (вижте и [Допълнителни данни онлайн](#), [Таблица с доказателства 4](#))

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Нивата на Lp(a) над 50 mg/dL (105 nmol/L) трябва да се разглеждат при всички възрастни като фактор, повишаващ СС риск, тъй като по-високите нива на Lp(a) са свързани с по-голямо увеличение на риска. ^{37,101}	IIa	B

СС, сърдечносъдови; Lp(a), липопротеин (а).

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.



Фигура 3 Връзка между нивата на Lp(a) и риска от големи сърдечно-съдови събития през целия живот.

CI, доверителен интервал; Lp(a), липопропротеин (a). Рискът от големи сърдечно-съдови събития започва леко да се увеличава при лица с нива на Lp(a) >62 nmol/L (30 mg/dL), а увеличението на риска става по-изразено при лица с нива на Lp(a) ≥105 nmol/L (50 mg/dL). Сивите линии показват изгладеното коригирано отношение на риска и 95% доверителен интервал (лява игрек ос) за доживотния риск от големи СС събития за дадена концентрация на Lp(a) спрямо средния Lp(a) в популацията (данни от Биобанката на Великобритания, суб-анализ включващ 415 274 бели лица).⁷⁸

^aСинята линия показва разпределението на честотата на Lp(a), като съответните проценти са посочени в дясната игрек ос (данни от Биобанката на Великобритания, включващи 443 180 лица без предшестващо атеросклеротично СС заболяване).³⁷

риска от прогресиране на ACC3 и AC; каква степен е необходима за понижаване на Lp(a) не е установена. При липса на специфични терапии за понижаване на Lp(a), ранното контролиране на рисковите фактори и по-интензивното понижаване на LDL-C е разумно, като се вземат предвид абсолютният сърдечно-съдов риск, както и нивата на Lp(a).⁷⁸ Онлайн алгоритъм за риск и полза от Lp(a) е достъпен на http://www.eas-society.org/LPA_risk_and_benefit_algorithm. Въпреки че малки проучвания показаха, че статините може да доведат до леко повишаването на Lp(a), индивидуалните данни на участниците в седем рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания за резултатите от употребата на статини показаха, че статините не са имали ефект върху концентрациите на Lp(a).⁹² Следователно, вземането на клинично решения трябва да бъде повлияно от степента на повишаване на Lp(a) и другите рискови фактори на пациента, а пациентите с високи нива на Lp(a) трябва да бъдат силно насърчавани да приемат или да продължат да приемат високоинтензивни статини, ако рискът им е достатъчно висок.⁹³

Понастоящем в рандомизирани клинични проучвания се тестват специфични лекарства, които понижават Lp(a). Инжекционните, базирани на РНК (антисенс олигонуклеотид или

малка интерферираща РНК) терапии, чийто таргет е производството на аполипопротеин(a) в хепатоцита, понижават концентрацията на Lp(a) с 80%–98%.^{94–97} В момента се изследват перорален малко молекулен инхибитор и малка интерферираща РНК, които могат да понижат сигнификантно Lp(a).^{98–100}

Таблица с препоръки 4 включва нова препоръка, отразяваща нарастването на СС риск в целия спектър на повишените нива на Lp(a).¹ Разумно е да се вземат предвид повишени нива на Lp(a) >50 mg/dL (≥105 nmol/L) (засягащи поне 20% от населението),⁸³ с цел да се прецизира преценката на сърдечно-съдовия риск в целия спектър на СС риск; нещо повече, това прагово ниво трябва да се разглежда като модификатор на риска за потенциално прекласифициране на категорията СС риск, по-специално при лица с умерен риск или лица близо до праговете за започване на лечение (вж. **Капе 1** и **Таблица с препоръки 1**).

7. Хипертриглицеридемия

Нивата на триглицеридите са свързани със СС риск, независимо от нивата на LDL-C.¹⁰²⁻¹⁰⁴ По отношение на фармакологичното лечение на хипертриглицеридемията, тази Работна група продължава да препоръчва статините като лекарство на първи избор за намаляване на риска от ССЗ при високорискови пациенти.¹

Наличните в момента фибрати (гемфибозил, фенофибрат, безафибрат) имат умерени ефекти върху понижаването на триглицеридите.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Фенофибратът и безафибратът водят до леко понижаване на LDL-C, но не са намалили MACE (МИ, исхемичен инсулт, СС смъртност) или общата смъртност при пациенти, лекувани със статини. Намаляване на нефаталния миокарден инфаркт е наблюдавано само в подгрупови анализи на пациенти с атерогенна дислипидемия (нисък HDL-C и високи триглицериди) в тези изпитвания.^{105,106} В пре-специфициран подгрупов анализ на проучването FIELD (Интервенция с фенофибрат и понижаване на събитията при диабет, Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), фенофибратът е бил свързан с по-нисък риск от ампутации на долните крайници, вероятно немедирирани от механизми, свързани с липидите.¹⁰⁸ Изпитването PROMINENT (Пемафибрат за намаляване на сърдечно-съдовите резултати чрез намаляване на триглицеридите при пациенти с диабет, Pema-fibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes) наскоро показва, че селективният модулатор на пероксизомният пролифератор-активиран рецептор (PPAR-α) пемафибрат¹⁰⁹ не е намалил риска от MACE при 10 497 пациенти с T1DM, лека до умерена хипертриглицеридемия и ниски нива на HDL-C; за отбелязване, в това проучване пемафибратът е повишил нивата на ApoB и LDL-C. Като цяло, за разлика от убедителните доказателства за намаляване на риска от ACC3 с терапии за понижаване на LDL-C, ефикасността на понижаването на триглицеридите с фибрати за намаляване на риска от ACC3 не е установена. Тази Фокусирана Актуализация подкрепя Клас IIb указанията на **Препоръки на ЕКД/ЕАД 2019 г.** за употребата на фенофибрат или безафибрат.¹ Фибратите не са показани за понижаване на серумния холестерол или нивата на LDL-C.¹¹⁰

Що се отнася до n-3 полиненаситените мастни киселини (PUFA), проучването STRENGTH беше публикувано след публикуването на **Препоръки на ЕКД/ЕАД 2019 г.**¹ Проучването не успя да демонстрира полза от един комбиниран препарат на ейкозопентаенова киселина (EPA) и докозахексаенова киселина (DHA) при 13 078 пациенти (70% с диабет; 56% с установена ACC3) за понижаване на MACE (комбинация от СС смърт, нефатален МИ, нефатален инсулт, коронарна реваскуларизация или нестабилна ангина налагаща хоспитализация).⁸

Причините за разминаващите се резултати от отрицателното изпи STRENGTH спрямо тези от положителното проучване

REDUCE-IT (Интервенционално изпитване на редуцията на сърдечно-съдовите събития с Икозапент, Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial),¹¹¹ публикувани 2 години по-рано, може би са свързани с разлики в изследваните популации, активните лечебни съединения (т.е. смес от EPA и DHA спрямо високодозов икозапент етил, съответно високо пречистен EPA етилов естер) или плацебо формулировка (съответно царевично масло спрямо плацебо-съдържащо минерално масло).¹¹²⁻¹¹⁴ Предложените механизми на действие на това как EPA намалява специфично СС риск са различните ефекти върху липидното окисление, възпалението, мембранната структура/организация, образуването на холестеролови домени и ендотелната функция.^{115,116} В светлината на по-новите доказателства от проучването STRENGTH, тази Фокусирана Актуализация преразглежда съответното указание за PUFAs, (както в изпитване REDUCE-IT), като изрично посочва, че при пациенти с висок или много висок риск и повишени нива на триглицеридите (триглицериди на гладно 135-499 mg/dL [1,52-5,63 mmol/L]), трябва да се вземе предвид, въпреки статиновата терапия, висока доза икозапент етил за намаляване на СС събития (**Таблица с препоръки 5**).

Воланесорсен е антисенс олигонуклеотид, насочен към чернодробната аполипопротеин С-III (ApoC-III) информация РНК, която понижава плазмените нива на ApoC-III, триглицериди и хиломикрони. В двойнослепо, рандомизирано 52-седмично проучване фаза III, включващо 66 пациенти със синдром на фамилна хиломикронемия (FCS) и значително повишени нива на триглицериди (средни изходни нива 2209 mg/dL [24,96 mmol/L]), е доказано, че воланесорсен понижава нивата на триглицеридите със 77% в рамките на 3 месеца; нива <750 mg/dL (<8,48 mmol/L) са постигнати при 77% от пациентите, лекувани с воланесорсен. Честите нежелани реакции включват тромбоцитопения, изискваща често мониториране, и реакции на мястото на инжектиране при 60% от пациентите, лекувани с воланесорсен.⁶ Мета-анализ на индивидуалните данни за пациенти от три рандомизирани контролирани проучвания, включващи пациенти с нива на триглицериди >500 mg/dL (>5,65 mmol/L) (n = 207), показаха значително намаляване на риска от остър панкреатит по време на средното проследяване 8,1 месеца.¹¹⁷ Воланесорсен е одобрен от Европейската лекарствена агенция (EMA) [но не и от Американската агенция по храните и лекарствата (FDA)] като допълнение към диетата при възрастни пациенти с генетично потвърден FCS и във висок риск от панкреатит, при които отговорът на диетата и терапията за понижаване на триглицеридите е бил неадекватен. Това лекарство трябва да се има предвид при пациенти с тежка хипертриглицеридемия, която се дължи на FCS (ново указание в **Таблица с препоръки 5**).

Понастоящем в рандомизирани клинични проучвания се тестват нови триглицерид-понижаващи лекарства. Инжекционните терапии на базата на РНК (антисенс олигонуклеотид или малка

Таблица с препоръки 5 – Препоръки за лекарствено лечение на пациенти с хипертриглицеридемия (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 5)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Висока доза икозапент етил (2 × 2 g/ден) трябва да се вземе предвид в комбинация със статин при пациенти с висок или много висок риск и повишени нива на триглицериди (ниво на триглицеридите на гладно 135–499 mg/dL или 1,52–5,63 mmol/L), за намаляване на риска от СС събития. ^{8,111}	IIa	B
Воланесорсен (300 mg/седмица) трябва да се вземат предвид при пациенти с тежка хипертриглицеридемия (>750 mg/dL или >8,5 mmol/L), която се дължи на фамилна хиломикронемичен синдром, за понижаване на нивата на триглицеридите и намаляване на риска от панкреатит. ^{6,117}	IIa	B

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

интерферираща РНК), насочени към АроС-III, могат да понижат концентрациите на триглицеридите с цели 80% в зависимост от дозата, интервала, специфичния агент и пациентската популация.¹¹⁸⁻¹²¹

8. Първична превенция при лица с човешка имунодефицитна вирусна инфекция

Хората с HIV (PWH) имат два пъти по-висок риск от АССЗ в сравнение с общата популация.^{17,122} Подлежащите механизми включват хронично възпаление, имунно активиране, дислипидемия, причинена от антиретровирусна терапия (АРТ), и традиционни СС рискови фактори.¹²³ Сърдечно-съдовият риск често се подценява често при PWH, когато се използват конвенционални инструменти за прогнозиране на риска.¹²⁴ В **Препоръките на ЕКД/ЕАД от 2019 г.**¹ указанието беше, че при пациенти с HIV и дислипидемия трябва да се вземе предвид липид-понижаваща терапия (предимно статини), за да се постигне целева стойност на LDL-C, както беше дефинирано за високорискови пациенти (Клас IIa, Ниво С). Наскоро публикуваното проучване REPRIEVE дава основание да се направи актуализация на препоръката за статини при пациенти с HIV. REPRIEVE беше многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, при което за първична превенция на HIV са включени 7769 участници на възраст от 40 до 75 години с нисък до умерен риск от АССЗ, получавали АРТ.⁷ Пациентите са рандомизирани да получават питавастатин 4 mg веднъж дневно или плацебо. Първичната крайна точка е MACE, комбинация от СС смърт, МИ, хоспитализация за нестабилна ангина, инсульт, преходна исхемична атака, периферна артериална исхемия, реваскуларизация или смърт по неопределена причина. Изпитването беше прекратено преждевременно за ефикасност след среден срок на проследяване 5,1 години и показва 35% по-ниска честота на MACE в групата на питавастатин спрямо плацебо групата (HR, 0,65; 95% CI, 0,48–0,90; P = 0,002). Ефикасността е била еднаква при мъжете и жените – важен резултат, тъй като жените имат по-висок риск от HIV-асоциирано АССЗ.¹²⁵ Трябва да се отбележи, че честотата на мускулно-свързаните симптоми и на нововъзникналия диабет е била по-висока при PWH, лекувани с питавастатин (2,4% спрямо 1,3% и съответно 5,3% спрямо 4,0%). 5-годишният брой на случаите, необходими за лечение, за предотвратяване на един MACE, е бил 106. В проучването REPRIEVE, питавастатин 4 mg дневно не е взаимодействал с

Таблица с препоръки 6 – Препоръки за статинова терапия за първична превенция при лица с човешка имунодефицитна вирусна инфекция (вижте и Допълнителни данни онлайн, Доказателствена таблица 6)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Статинова терапия се препоръчва при лица на възраст ≥40 години с HIV за първична превенция, независимо от очаквания СС и нивата на LDL-C с цел редукция на СС събития; изборът на статини трябва да се базира на потенциалните лекарствени взаимодействия. ⁷	I	B

HIV, човешки имунодефицитен вирус; LDL-C, холестерол с ниска плътност на липопротеините.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

антиретровирусни лекарства; тъй като едновременното приложение на някои статини и специфични антиретровирусни лекарства може да доведе до сигнификантни лекарствени взаимодействия, изборът на статин трябва да се съобразява с потенциалните лекарствени взаимодействия.¹²⁶ Новата препоръка в тази Фокусирана Актуализация за статинова терапия при PWH на възраст ≥40 години в първичната превенция е включена в **Таблица с препоръки 6**.

9. Пациенти с рак във висок или много висок риск от свързана с химиотерапията сърдечно-съдова токсичност

Антрациклиновата химиотерапия е ключов компонент на няколко химиотерапевтични режима при много видове карцином (напр. рак на гърдата или лимфом). Употребата ѝ е свързана с развитие на сърдечна недостатъчност в до 20% от пациентите в рамките на 5 години, в зависимост от акумулираната получена доза.¹³¹

Наскоро четири рандомизирани проучвания оцениха кардиопротективната роля на статините при пациенти с карцином, получаващи терапия на базата на антрациклин.^{9,132-134} Проучването STOP-CA беше многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано контролирано изпитване, сравняващо аторвастатин 40 mg дневно с плацебо при 300 пациенти с лимфом. Първичната крайна точка, дефинирана като процент пациенти с ≥10% абсолютен спад на фракцията на изтласкване на лявата камера (ЛКФИ) до крайната стойност на ЛКФИ <55% на 12 месеца, се наблюдава по-често в плацебо групата в сравнение с групата лекувана с аторвастатин (съответно 22% срещу 9%; P = 0,002).⁹ Три по-малки проучвания дадоха смесени резултати¹³²⁻¹³⁴ (вж. Допълнителните данни онлайн), което може да се обясни с разлики в пациентските популации, СС риск, размера на извадките, клиничния изход или продължителността на проследяването. Въпреки че доказателствата в подкрепа на статините като кардиопротективно лечение за индуцирана от антрациклин кардиотоксичност не са еднозначни, тази Фокусирана Актуализация приема категорията Клас IIa, въведена в кардиоонкологичните препоръки на ЕКД от 2022 г.¹³⁵ за лечение със статини при пациенти с висок или много висок риск от развитие на СС токсичност, свързана с ракова терапия (нова препоръка в **Таблица с препоръки 7**). Това се базира на

Таблица с препоръки 7 – Препоръки за статинова терапия при пациенти получаващи онкологична терапия (вижте и Допълнителни данни онлайн, Доказателствена таблица 7)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При възрастни пациенти с висок или много висок риск от развитие на свързана с химиотерапията СС токсичност, за да се намали рискът от индуцирана от антрациклин сърдечна дисфункция, трябва да се вземат предвид статини. ^{9,132-134}	IIa	B

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

^cСтратификацията на базалния риск от СС токсичност е обсъдена подробно в Препоръки на ЕКД по кардио-онкология 2022 г.¹³⁵

нетните положителни резултати в най-голямото от тези проучвания (STOP-CA) и два мета-анализа на налични рандомизирани проучвания (включително незаслепени проучвания),^{136,137} в комбинация с безопасността като цяло на статистичните без докладвано повишаване на хепатотоксичността или миопатията в тази ситуация.^{9,132-134}

Ефектите от нестатиновите липид-понижаващи терапии върху ЛКИФ или други СС резултати при пациенти, получаващи онкологична терапия, не са изследвани.

10. Хранителни добавки

Ролята на здравословните хранителни навици за понижаване на нивата на атерогенните липиди и намаляване на сърдечно-съдовия риск е разгледана подробно в **Препоръките на ЕКД/ЕАД от 2019 г.**¹ Здравословното хранене обикновено се определя като хранителен режим с ниско съдържание на наситени мазнини, с акцент върху пълнозърнестите продукти, зеленчуците, плодовете и рибата.¹ По отношение на хранителните добавки обаче няма убедителни доказателства, че те могат да намалят СС риск. За препаратите от червен ориз с мая, въпреки че е съобщен клинично значим хипохолестеролемичен ефект при избрани (пречистени, с висока доза) препарати, липсват убедителни доказателства за клинична полза от това лечение. По подобен начин няма доказателства, че добавките с полиненаситени мастни киселини (PUFAs) могат да понижат нивата на LDL-С или да намалят риска от СС събития – с изключение на високодозовия, пречистен икосапент етил, използван в контекста на хипертриглицеридемията. В същия дух, наскоро публикуваното проучване OMEMI, което тества PUFA (DHA + EPA) при пациенти в напреднала възраст (70–82 години) без повишени триглицериди със скоросен (2–8 седмици) остър МИ, не показва намаляване на клиничните събития в сравнение с плацебо.¹¹ Неотдавнашното проучване SPORT беше едноцентрово, рандомизирано, слъпо проучване при лица без анамнез за АССЗ и повишен 10-годишен риск от АССЗ. Участниците (n = 199) бяха рандомизирани да получават розувастатин 5 mg дневно, плацебо, рибено масло, канела, чесън, куркума, растителни стероли или червен ориз с мая. На 28 дни намалението на LDL-С (първичната крайна точка на проучването) е било по-голямо при розувастатин, отколкото при всички добавки или плацебо, но нито една от хранителните добавки не е довела до сигнификантно намаление на LDL-С в сравнение с плацебо.¹⁰ Фитостероли намаляват абсорбцията на холестерола в чревния лумен и увеличават екскрецията на холестерол, а в дози до 2 грама на ден те могат да намалят нивата на LDL-С с приблизително 10% без съобщения за нежелани реакции. Няма проучвания, показващи полза от фитостероли върху СС резултати.¹³⁸ През юни 2022 г. Европейският парламент и Съветът забраниха пускането на пазара на хранителни добавки, съдържащи ≥ 3 mg/ден монаколини от червен ориз с мая. По-конкретно, това съответства на забрана за монаколини от червен ориз с мая при дневна доза ≥ 3 mg/ден, докато по-ниските дози от

тези добавки са под ограничения (предупреждения) и са обект на контрол от страна на Европейския съюз.¹³⁹

Въз основа на съвкупността от налични доказателства и в светлината на новите проучвания, публикувани след 2019 г.,^{10,11} тази Фокусирана Актуализация не подкрепя употребата на хранителни добавки или витамини без документирана безопасност и ефикасност за понижаване на LDL-С с цел намаляване на риска от АССЗ (нова препоръка в **Таблица с препоръки 8**).

11. Таблици с доказателства

Таблицы с доказателства има налични в **European Heart Journal** онлайн.

12. Декларация за наличност на данни

Не са генерирани или анализирани нови данни в това изследване.

13. Информация за авторите

Author/Task Force Member Affiliations: Lale Tokgözoğlu, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Türkiye; Lina Badimon, Cardiovascular Health Sciences, UVIC-UCC, Barcelona, Spain, and Translational and Clinical Research, Foundation for Cardiovascular Prevention and Innovation, Barcelona, Spain; Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Marianne Benn, Department of Clinical Biochemistry, Copenhagen University Hospital - Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark and Institute of Clinical Medicine, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark; Christoph J. Binder, Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Alberico L. Catapano, Center for the Study of Atherosclerosis, Multimedica IRCCS, Milan, Italy and Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Milan, Italy; Guy G. De Backer, Public Health and Primary Care, Ghent University, Ghent, Belgium; Victoria Delgado, Cardiology, Hospital University Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; Natalia Fabin, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy and Department of Cardiovascular Diseases, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy; Brian A. Ference, Cardiovascular Medicine, Deep Causal AI Institute for Clinical Translation, Cambridge, United Kingdom; Ian M. Graham, Department of Cardiology, Trinity College, Dublin, Ireland; Ulf Landmesser, Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Deutsches Herzzentrum der Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany and Friede Springer Cardiovascular Prevention Center@Charité, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; Ulrich Laufs, Department of Cardiology, Leipzig University, Leipzig, Germany; Borislava Mihaylova, Wolfson Institute of Population Health, Queen Mary University of London, London, United Kingdom, and Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Børge Grønne Nordestgaard, Clinical Biochemistry, Copenhagen University Hospital - Herlev and Gentofte, Copenhagen, Denmark and Institute of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Dimitrios J. Richter, Cardiac Department, Euroclinic Hospital, Athens, Greece; Marc S. Sabatine, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, United States of America and Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America.

Таблица с препоръки 8 – Препоръки за хранителни добавки (вижте и Допълнителни данни онлайн, Таблица с доказателства 8)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Хранителни добавки или витамини без документирана безопасност и значителна ефикасност за понижаване на LDL-С не се препоръчват за намаляване на риска от АССЗ. ^{10,11}	III	B

АССЗ, атеросклеротично СС заболяване; LDL-С, холестерол с ниска плътност на липопротеините.

^aКлас препоръки.

^bДоказателствено ниво.

© ESC/EAS 2025

14. Приложение

ESC/EAS Scientific Document Group

Includes Document Reviewers and ESC National Cardiac Societies.

Document Reviewers: Christian Eugen Mueller (ESC Review Co-ordinator) (Switzerland), Heinz Drexler (EAS Review Co-ordinator) (Austria), Ana Abreu (Portugal), Marianna Adamo

(Italy), Suleman Aktaa (United Kingdom), Folkert W. Asselbergs (Netherlands), Antonio Baldini (Italy), Giuseppe Boriani (Italy), Margarita Brida (Croatia), Marianne Brodmann (Austria), Edina Cenko (Italy), Nikolaos Dargatzis (Germany), Jörn Doppeide (Switzerland), Christoph Ebenbichler (Austria), Estelle Gandjbakhch (France), Diana A. Gorog (United Kingdom), Ioanna Gouni-Berthold (Germany), Luigina Guasti (Italy), Bettina Heidecker (Germany), Borja Ibanez (Spain), Stefan James (Sweden), Peter Juni (United Kingdom), Marta Kałużna-Oleksy (Poland), Konstantin A. Krychtiuk (Austria), Gregory Y.H. Lip (United Kingdom), Roberto Lorusso (Netherlands), Felix Mahfoud (Switzerland), Marco Metra (Italy), Inge Moelgaard (Denmark), João Morais (Portugal), Lis Neubeck (United Kingdom), Steven E. Nissen (United States of America), Elena Ostro (Austria/Switzerland), Klaus G. Parhofer (Germany), Leopoldo Perez De Isla (Spain), Maurizio Pesce (Italy/Saudi Arabia), Zaneta Petruioniene (Lithuania), Eva Prescott (Denmark), Ernst Rietzschel (Belgium), Bianca Rocca (Italy), Jose Fernando Rodriguez Palomares (Spain), Xavier Rossello (Spain), Anna Sannino (Germany), Anne Grete Semb (Norway), Jolanta Siller Matula (Germany), Thenral Socrates (Switzerland), Felix C. Tanner (Switzerland), Johann Wojta (Austria), Alberto Zambon (Italy), and Katja Zeppenfeld (Netherlands). Contributor either withdrew or was engaged in only a part of the review process: Winfried Maerz (Germany)

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Nadia Laredj; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Walter Stefan Speidl; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljagic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous; **Czechia:** Czech Society of Cardiology, Petr Ostadal; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Finn Lund Henriksen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Mohamed Seleem Mohamed; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Markus Juonala; **France:** French Society of Cardiology, Franck Boccard; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhruidze; **Germany:** German Cardiac Society, Oliver Weingartner; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Maria Markotou; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Axel F. Sigurdsson; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Savina Nodari; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Makhabbat Bekbosynova; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Sanda Jegere; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Samir Arnaout; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Osama Bheleel; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jurgita Plisiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark Abela; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Nazzi Mbarek; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Maarten J.G. Leening; **North Macedonia:** National Society of Cardiology of North Macedonia, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Elisabeth K. Vesterbekkmo; **Poland:** Polish Cardiac Society, Jacek Kubica; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Jorge Ferreira; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dana Pop; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Umberto Maria Stefanelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Rosa Fernandez-Olmo; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Nilsson; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Isabella Sudano; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Mohamed Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faten Triki; **Türkiye:** Turkish Society of Cardiology, Muzaffer M. Degertekin; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern**

Ireland: British Cardiovascular Society, Amitava Banerjee; and **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Aleksandr Shek.

ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee: Ulf Landmesser (Chairperson) (Germany), Stefan James (Co-Chairperson) (Sweden), Marianna Adamo (Italy), Suleman Aktaa (United Kingdom), Folkert W. Asselbergs (Netherlands), Colin Baigent (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Giuseppe Boriani (Italy), Margarita Brida (Croatia), Robert A. Byrne (Ireland), Estelle Gandjbakhch (France), Bettina Heidecker (Germany), Anja Hennemuth (Germany), Borja Ibanez (Spain), Peter Juni (United Kingdom), Gregory Y.H. Lip (United Kingdom), John William McEvoy (Ireland), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Inge Moelgaard (Denmark), Lis Neubeck (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Bianca Rocca (Italy), Xavier Rossello (Spain), Anna Sannino (Germany), Felix C. Tanner (Switzerland), Wojtek Wojakowski (Poland), and Katja Zeppenfeld (Netherlands). **EAS Executive Committee:** Borge Grønne Nordestgaard (President) (Denmark), Shoaib Afzal (Denmark), Marianne Benn (Denmark), Kirsten B. Holven (Norway), Meral Kayikcioglu (Türkiye), Ulrich Laufs (Germany), Evangelos Liberopoulos (Greece), Katariina Öörni (Finland), Kausik K. Ray (United Kingdom), and Jeanine Roeters van Lennep (Netherlands)

15. Източници

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;**41**:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;**42**:2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;**42**:2455–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;**388**:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
- Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evincumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;**383**:711–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
- Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2019;**381**:531–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
- Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med* 2023;**389**:687–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304146>
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;**324**:2268–80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
- Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA* 2023;**330**:528–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11887>
- Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlan E, Jacoby DS, et al. Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
- Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2021;**143**:528–39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209>
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus panel. *Eur Heart J* 2017;**38**:2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. 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**:1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. 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**:1829–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)
- Mendieta G, Pocock S, Mass V, Moreno A, Owen R, Garcia-Lunar I, et al. Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years. *J Am Coll Cardiol* 2023;**82**:2069–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.814>
- Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:4821–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab604>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;**42**:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- van Trier TJ, Snaatse M, Boekholdt SM, Scholte P, Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, et al. Validation of systematic coronary risk evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-older persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2024;**31**:182–9. <https://doi.org/10.1093/eurpc/zwad318>

19. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Oliva B, Garcia-Lunar I, Garcia I, Moreno-Arciniegas A, et al. Association between subclinical atherosclerosis burden and unrecognized myocardial infarction detected by cardiac magnetic resonance in middle-aged low-risk adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;**25**:968–75. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehae044>
20. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;**320**:281–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>
21. Dzaye O, Razavi AC, Michos ED, Mortensen MB, Dardari ZA, Nasir K, et al. Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: findings from the CAC consortium and FOURIER trial. *Atherosclerosis* 2022;**347**:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.006>
22. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018;**39**:2401–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>
23. Mehta A, Pandey A, Ayers CR, Khara A, Sperling LS, Szklo MS, et al. Predictive value of coronary artery calcium score categories for coronary events versus strokes: impact of sex and race: MESA and DHS. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:e010153. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010153>
24. Peng AV, Dardari ZA, Blumenthal RS, Dzaye O, Obisesan OH, Iftikhar Uddin SM, et al. Very high coronary artery calcium (≥ 1000) and association with cardiovascular disease events, non-cardiovascular disease outcomes, and mortality: results from MESA. *Circulation* 2021;**143**:1571–83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050545>
25. Peng AV, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari Z, Dzaye O, et al. Long-term all-cause and cause-specific mortality in asymptomatic patients with CAC $\geq 1,000$: results from the CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:83–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.005>
26. Valenti V, O'Haraigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:900–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.01.025>
27. Hageman SH, Petitjean C, Pennells L, Kaptoge S, Pajouheshnia R, Tillmann T, et al. Improving 10-year cardiovascular risk prediction in apparently healthy people: flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2. *Eur J Prev Cardiol* 2023;**30**:1705–14. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad187>
28. Fuchs A, Kuhl JT, Sigvardsen PE, Afzal S, Knudsen AD, Moller MB, et al. Subclinical coronary atherosclerosis and risk for myocardial infarction in a Danish cohort: a prospective observational cohort study. *Ann Intern Med* 2023;**176**:433–42. <https://doi.org/10.7326/M22-3027>
29. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1475–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.015>
30. van Rosendaal AR, van den Hoogen IJ, Gianni U, Ma X, Tantawy SW, Bax AM, et al. Association of statin treatment with progression of coronary atherosclerotic plaque composition. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:1257–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3055>
31. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;**44**:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
32. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;**44**:2544–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
33. Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin eligibility for primary prevention of cardiovascular disease according to 2021 European Prevention Guidelines compared with other international guidelines. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:836–43. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1876>
34. Domanski MJ, Wu CO, Tian X, Hasan AA, Ma X, Huang Y, et al. Association of incident cardiovascular disease with time course and cumulative exposure to multiple risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:1151–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.024>
35. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;**322**:1381–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
36. Fuster V, Garcia-Alvarez A, Devesa A, Mass V, Owen R, Quesada A, et al. Influence of subclinical atherosclerosis burden and progression on mortality. *J Am Coll Cardiol* 2024;**84**:1391–403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.045>
37. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellornt PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lp(a) (lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;**41**:465–74. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315291>
38. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. 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**:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
39. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. 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**:581–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
40. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr Atheroscler Rep* 2022;**24**:791–801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>
41. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;**7**:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
42. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;**380**:1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
43. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, Plutzky J, Hanselman JC, Teng R, et al. Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins. *Am J Prev Cardiol* 2021;**8**:100278. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100278>
44. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;**27**:593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
45. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;**12**:19–28. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00316-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9)
46. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;**380**:1033–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747>
47. Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, Haddad T, Nicholls SJ, Li N, et al. Comparative cardiovascular benefits of bempedoic acid and statin drugs. *J Am Coll Cardiol* 2024;**84**:152–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.048>
48. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;**382**:1507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
49. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus statement on homozygous familial hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;**44**:2277–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>
50. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evincumab in homozygous familial hypercholesterolemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J* 2024;**45**:2422–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae325>
51. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charnig MJ, et al. Evincumab for pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2024;**149**:343–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>
52. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe lipid-lowering action on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;**140**:992–1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>
53. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**315**:1580–90. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>
54. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin challenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**:758–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
55. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**322**:1780–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
56. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. 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**:1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
57. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. 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**:1405–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>
58. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;**44**:3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
59. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;**45**:3415–537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
60. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol* 2019;**42**:111–9. <https://doi.org/10.1002/clc.23116>
61. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;**36**:1163–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
62. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP. Event rates and risk factors for recurrent cardiovascular events and mortality in a contemporary post acute coronary syndrome population representing 239 234 patients during 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e022198. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022198>
63. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2021;**42**:243–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1011>
64. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirakhimov E, Reiner Z, Ryden L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;**285**:135–46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>
65. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
66. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
67. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2452–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
68. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, et al. Effect of evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period: a placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 2020;**142**:419–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320>
69. Makhmudova U, Samadifar B, Maloku A, Haxhikadrija P, Geiling JA, Romer R, et al. Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction ("Jena auf Ziel"). *Clin Res Cardiol* 2023;**112**:1212–9. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02147-3>
70. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;**15**:1308–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>

71. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Haner JD, Lonborg J, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA* 2022; **327**:1771–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
72. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2021; **143**:1109–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447>
73. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; **390**:1962–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
74. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bujas-Bobanovic M, Diaz R, et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2023; **44**:1408–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad144>
75. Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerbergh J, Melhus H, Modica A, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2024; **45**:4204–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae576>
76. Leosdottir M, Hagstrom E, Hadziosmanovic N, Norhammar A, Lindahl B, Hambraeus K, et al. Temporal trends in cardiovascular risk factors, lifestyle and secondary preventive medication for patients with myocardial infarction attending cardiac rehabilitation in Sweden 2006–2019: a registry-based cohort study. *BMJ Open* 2023; **13**:e069770. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069770>
77. Allahyari A, Jernberg T, Hagstrom E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020; **41**:3900–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa034>
78. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenaault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *Eur Heart J* 2022; **43**:3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
79. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J* 2019; **40**:2760–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902.80>
80. Bjornson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Lipoprotein(a) is markedly more atherogenic than LDL: an apolipoprotein B-based genetic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2024; **83**:385–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.039>
81. Marston NA, Melloni GEM, Murphy SA, Morze J, Kamanu FK, Ellinor PT, et al. Particle cardiovascular risk of lipoprotein(a) vs non-Lp(a) apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 2024; **83**:470–2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.836>
82. Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Ho FK, Ferguson LD, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. *Eur J Prev Cardiol* 2022; **28**:1991–2000. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab063>
83. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet* 2024; **404**:1255–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01308-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01308-4)
84. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**:1146–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>
85. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2019; **74**:54–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.524>
86. Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khara A, et al. Independent association of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2022; **79**:757–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.058>
87. Hedegaard BS, Bork CS, Kaltoft M, Klausen IC, Schmidt EB, Kamstrup PR, et al. Equivalent impact of elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2022; **80**:1998–2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.021>
88. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J* 2023; **44**:1449–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad055>
89. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events. *J Am Coll Cardiol* 2023; **82**:2265–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.009>
90. Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Nordestgaard AT, Reeskamp LF, Stroes ESG, G Kees Hovingh, et al. Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and lipoprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf209>
91. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: the Copenhagen general population study. *Atherosclerosis* 2022; **355**:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>
92. de Boer LM, Oortuys AJO, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022; **29**:779–92. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>
93. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018; **392**:1311–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
94. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020; **382**:244–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
95. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, Lopez JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022; **387**:1855–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
96. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA* 2022; **327**:1679–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
97. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): a randomized dose-ascending clinical trial. *JAMA* 2023; **330**:2075–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.21835>
98. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023; **330**:1042–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>
99. Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, et al. Oral muvalaplin for lowering of lipoprotein(a): a randomized clinical trial. *JAMA* 2025; **333**:222–31. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24017>
100. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, Navar AM, Ray KK, Schwartz GG, et al. Zerlasiran—a small-interfering RNA targeting lipoprotein(a): a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2024; **332**:1992–2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.21957>
101. Berman AN, Biery DV, Besser SA, Singh A, Shiyovich A, Weber BN, et al. Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2024; **83**:873–86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.031>
102. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023; **44**:1432–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac822>
103. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2023; **81**:136–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.019>
104. Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, Fernandez-Friera L, Mendiguren JM, Andres V, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2021; **77**:3031–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.059>
105. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**:CD009580. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009580.pub2>
106. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; **362**:1563–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
107. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. 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**:1849–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)
108. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **373**:1780–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)
109. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022; **387**:1923–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
110. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024; **45**:3538–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
111. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; **380**:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
112. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle RT Jr, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020; **22**(Suppl 1):34–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ueaa117>
113. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PG, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1beta, interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker substudy. *Circulation* 2022; **146**:372–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410>
114. U.S. Food & Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/detailedIndex.cfm?cfrIdkey=480815> (22 October 2024, date last accessed).
115. Sherratt SCR, Libby P, Dawoud H, Bhatt DL, Mason RP. Eicosapentaenoic acid improves endothelial nitric oxide bioavailability via changes in protein expression during inflammation. *J Am Heart Assoc* 2024; **13**:e034076. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034076>
116. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, Mason RP. A biological rationale for the disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2022; **182**:102450. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2022.102450>
117. Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen to prevent acute pancreatitis in hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2024; **390**:476–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306575>
118. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2024; **390**:1770–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402309>
119. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, acute pancreatitis, and Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2024; **390**:1781–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400201>
120. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, Goldberg IJ, Gallo A, Mertens A, et al. Plazasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk. *N Engl J Med* 2025; **392**:127–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409368>
121. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, et al. Plazasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024; **391**:899–912. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404143>
122. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018; **138**:1100–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>
123. Ntsekhe M, Baker JV. Cardiovascular disease among persons living with HIV: new insights into pathogenesis and clinical manifestations in a global context. *Circulation* 2023; **147**:83–100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443>
124. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation* 2018; **137**:2203–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975>
125. Kentofio K, Temu TM, Shakil SS, Nanni MV, Longenecker CT. Cardiovascular disease risk in women living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2022; **17**:270–8. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000756>
126. University of Liverpool. HIV Drug Interactions. <https://www.hiv-druginteractions.org/> (27 July 2024, date last accessed).
127. Negro E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez N, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006; **20**:2159–64. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247573.95880.db>
128. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat