

# Moderan terapijski pristup dislipidemijama

---

**Vuksanović, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:461806>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Paula Vuksanović

**MODERAN TERAPIJSKI PRISTUP DISLIPIDEMIJAMA**

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Paula Vuksanović

**MODERAN TERAPIJSKI PRISTUP DISLIPIDEMIJAMA**

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 26. lipnja 2023. godine na Katedri za internu medicinu

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Tomislav Jakljević, dr. med.

2. prof. dr. sc. Ivan Bubić, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Dijana Detel, dr. med.

Rad sadrži 44 stranice, 1 sliku, 6 tablica, 27 literaturnih navoda

## **POSVETA I ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, profesorici Sanji Klobučar, na pruženoj prilici te uloženom vremenu i trudu tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Posvećujem ovaj rad svojim roditeljima, mami Marini koja me sada promatra s neba i tati Ilku.*

*Hvala mama što si me uvijek gurala naprijed i vjerovala u mene, nadam se da si ponosna...*

*Hvala tata za sve što radiš za mene i moju seku i brata. Iskreno se divim tvojoj snazi i požrtvovnosti.*

*Hvala Vam na bezuvjetnoj ljubavi i inspiraciji svih ovih godina. Ovo je naš zajednički uspjeh!*

*Hvala i mojoj dragoj baki Marici koja je bila uz mene svaki korak ovog puta, prošla sa mnom svaki ispit kao svoj vlastiti i pritom bila beskrajna podrška.*

*Naposljetku, želim se zahvaliti svojim prijateljima koji su obogatili i uljepšali moje studentske dane.*

## SARDŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA.....	3
3.1. METABOLIZAM LIPIDA .....	3
3.2. UTJECAJ LIPIDA NA RAZVOJ ATEROSKLEROZE .....	6
4. DISLIPIDEMIJE .....	8
4.1. SKRINING I DIJAGNOSTIKA .....	10
5. PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA .....	12
6. CILJEVI LIJEČENJA .....	16
7. NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA .....	17
8. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	19
8.1. STATINI .....	19
8.2. INHIBITORI APSORPCIJE KOLESTEROLA .....	21
8.3. INHIBICIJA PCSK9 MOLEKULE.....	22
8.3.1. MONOKLONSKA PROTUTIJELA.....	22
8.3.2. INKLISIRAN.....	23
8.4. ADSORBENSI ŽUČNE KISELINE .....	23
8.5. FIBRATI .....	24

8.6.	OMEGA-3 MASNE KISELINE .....	25
8.7.	OSTALI LIJEKOVI.....	26
9.	INDIVIDUALIZIRANI PRISTUP.....	28
9.1.	POVIŠENE VRIJEDNOSTI KOLESTEROLA .....	29
9.2.	POVIŠENE VRIJEDNOSTI TRIGLICERIDA.....	32
10.	PRAĆENJE BOLESNIKA .....	34
11.	RASPRAVA .....	36
12.	ZAKLJUČAK .....	37
13.	SAŽETAK .....	38
14.	SUMMARY.....	39
15.	LITERATURA .....	40
16.	ŽIVOTOPIS.....	44

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

KVB - kardiovaskularna bolest

NPC1L1T - Niemann-Pick C1-like 1 transporter

HMGCR - 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaza

Apo B-48 - apolipoprotein B-48

LPL - lipoprotein lipaza

Apo - apolipoprotein

VLDL - lipoprotein vrlo male gustoće (eng. *very low density lipoprotein*)

IDL - lipoprotein srednje gustoće (eng. *intermediate density lipoprotein*)

LDL - lipoprotein male gustoće (eng. *low density lipoprotein*)

HDL - lipoprotein velike gustoće (eng. *high density lipoprotein*)

Lp (a) - lipoprotein (a)

Apo A - apolipoprotein A

Apo B - apolipoprotein B

Apo B-100 - apolipoprotein B-100

CETP - kolesterol ester transfer protein (eng. *cholesteryl ester transfer protein*)

LDLR - receptor lipoproteina male gustoće (eng. *low density lipoprotein receptor*)



PCSK9 - proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (eng. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)

LDL-K - kolesterol lipoproteina male gustoće (eng. *low density lipoprotein cholesterol*)

ASKVB - aterosklerotska kardiovaskularna bolest

non-HDL-K - kolesterol lipoproteina ne velike gustoće (eng. *non high density lipoprotein cholesterol*)

HDL-K - kolesterol lipoproteina velike gustoće (eng. *high density lipoprotein cholesterol*)

TSH - tiroidni stimulirajući hormon

KV rizik - kardiovaskularni rizik

SCORE - sistemska procjena koronarnog rizika (eng. *Systematic Coronary Risk Evaluation*)

ESC - Europsko kardiološko društvo (eng. *European Society of Cardiology*)

SCORE2 - sistemska procjena koronarnog rizika 2 (eng. *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*)

SCORE2-OP - sistemska procjena koronarnog rizika 2 za starije osobe (eng. *Systematic Coronary Risk Evaluation 2 - Older Persons*)

ESC/EAS - Europsko kardiološko društvo/Europsko društvo za aterosklerozu (eng. *European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society*)

CYP - sustav citokroma P450 (eng. *cytochrome P450*)

CYP3A4 - citokrom P450 3A4 (eng. *cytochrome P450 3A4*)

siRNA - mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (eng. *small interfering ribonucleic acid*)

mRNA - glasnička ribonukleinska kiselina (eng. *messenger ribonucleic acid*)

PPAR - peroksisom proliferator-aktivirani receptor (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor*)

Apo A-I - apolipoprotein A-I

Apo A-II - apolipoprotein A-II

Apo C-III - apolipoprotein C-III

EPA - eikozapentaenska kiselina (eng. *eicosapentaenoic acid*)

DHA - dokozaheksaenska kiselina (eng. *docosahexaenoic acid*)

MTP - mikrosomalni proteina za prijenos triglicerida (eng. *microsomal triglyceride transfer protein*)

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *US Food and Drug Administration*)

EMA - Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

ATP-citrat liaza - adenzin trifosfat citrat liaza (eng. *adenosine triphosphate citrate lyase*)

ANGPTL3 - angiopoetinu sličan protein 3 (eng. *angiopoietin-like protein 3*)

ALT - alanin-aminotransferaza

CK - kreatin kinaza

HbA1c - glikirani hemoglobin

## 1. UVOD

Dislipidemije su skupina poremećaja karakterizirana abnormalnostima u razini lipida u krvi. Najčešće se manifestiraju kao povišene razine kolesterola, triglicerida ili kombinacija oboje. Ovi poremećaji imaju ključnu ulogu u razvoju ateroskleroze koja je u podlozi mnogih kardiovaskularnih bolesti (KVB), uključujući koronarnu bolest srca, cerebrovaskularnu bolest te perifernu arterijsku bolest. KVB vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu te kao takve predstavljaju značajan teret za zdravstveni sustav. Većina njih može se prevenirati djelujući na faktore rizika povezane s nastankom i napredovanjem ateroskleroze. To u prvom redu podrazumijeva usvajanje zdravih životnih navika, poput redovite tjelesne aktivnosti, uravnotežene prehrane i prestanka pušenja. Isto tako, kontrola i liječenje dislipidemije, hipertenzije, šećerne bolesti te debljine, kao značajnih rizičnih faktora, od iznimne su važnosti za prevenciju ovih bolesti. (1,2,3)

Nekontrolirane dislipidemije mogu dovesti do ozbiljnih, životno ugrožavajućih zdravstvenih stanja, stoga je važno što prije dijagnosticirati i pravilno liječiti ove poremećaje. Treba istaknuti važnost individualiziranog pristupa u liječenju dislipidemija, uzimajući u obzir faktore poput dobi, spola, postojećih komorbiditeta i genetske predispozicije. Tijekom proteklih desetljeća, postignut je značajan napredak u razumijevanju patofiziologije dislipidemija što je dovelo do razvoja novih terapijskih pristupa. Razumijevanje i primjena istih u kliničkoj praksi ima potencijal da značajno poboljša prevenciju i liječenje KVB, smanjujući globalni teret bolesti i poboljšavajući kvalitetu života pacijenata. (1,3)

## **2. SVRHA RADA**

Promjene u načinu života, prehrambenim navikama i sve veća prevalencija debljine pridonose porastu broja pacijenata s dislipidemijama diljem svijeta, stoga ova tematika postaje sve značajnija u medicinskim krugovima.

Svrha ovog preglednog rada je pružiti uvid u nove terapijske strategije koje se koriste u liječenju dislipidemija te njihovu učinkovitost i sigurnost. Rad uključuje razmatranje ciljeva liječenja, ciljnih vrijednosti lipida te farmakoloških i nefarmakoloških mjera.

Također, treba naglasiti važnost individualiziranog, integrativnog medicinskog pristupa uz redovito praćenje bolesnika kako bi se postigla adekvatna adherencija. Adherencija bolesnika od neizmjernog je značaja jer ima izravan utjecaj na uspješnost liječenja i postizanje zadovoljavajućih zdravstvenih ishoda.

### 3. FIZIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Za razumijevanje samih dislipidemija kao i različitih strategija liječenja neophodno je poznavati osnove fiziologije i patofiziologije.

#### 3.1. METABOLIZAM LIPIDA

Lipidi su široka skupina kemijskih spojeva topljivih u mastima ali netopljivih u vodenom mediju kao što je krvna plazma. Važna su komponenta ljudskog organizma te obavljaju brojne vitalne funkcije. Služe kao skladišni oblik viška energije i iskorištavaju se kada je to potrebno. Lipidi imaju i strukturnu ulogu kao glavni elementi staničnih membrana te su ključni u apsorpciji i transportu vitamina topljivih u mastima. Djeluju i kao izolacijski materijal štiteći organe od oštećenja te prekomjernog gubitka topline. Osim toga, lipidi su i prekursori žučnih kiselina te steroidnih hormona poput vitamina D, estrogena, testosterona itd. Igraju i važnu ulogu u signalizaciji između stanica. (4,5)

Većina lipida u tijelu potječe iz hrane koju konzumiramo. Najčešće masti u hrani su neutralne masti, poznatije kao trigliceridi. U svakodnevnoj prehrani prisutne su i manje količine fosfolipida i kolesterola, većina u formi kolesterolskih estera. Plazmatski lipidi djelomično potječu i od endogene sinteze u jetri, prvenstveno kolesterol. Samo 15-20% plazmatskog kolesterola potječe od egzogenog unosa prehranom. Kolesterol iz hrane apsorbiraju enterociti u tankom crijevu putem Niemann-Pick C1-like 1 transportera (NPC1L1T). Ostatak plazmatskog kolesterola sintetizira se *de novo* u jetri. Ključnu ulogu u sintezi ovog endogenog kolesterola ima enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktaza (HMGCR). Klinički najznačajniji lipidi plazme su kolesterol i trigliceridi. (4,6)

Probava masti odvija se najvećim dijelom u tankom crijevu djelovanjem enzima lipaza iz gušteračnog soka. Monogliceridi i slobodne masne kiseline krajnji su produkti hidrolize triglicerida. Najprije se otapaju u središnjem dijelu micela žučnih soli i u tom se obliku prenose do četkaste prevlake enterocita. Monogliceridi i masne kiseline odmah difundiraju iz micela u stanice crijevnog epitela s obzirom da su dobro topljivi u membranama epitelnih stanica. Ondje ulaze u glatku endoplazmatsku mrežicu gdje se koriste za stvaranje novih triglicerida koji se potom kroz bazalni dio enterocita oslobađaju u obliku hilomikrona. Hilomikroni se apsorbiraju u crijevnu limfu te torakalnim duktusom ulaze u krvni optok. Na vanjsku površinu hilomikrona adsorbira se protein, apolipoprotein B-48 (Apo B-48). U hilomikrone ulazi i većina kolesterola i fosfolipida apsorbiranih u probavnom sustavu. Njihov poluživot iznosi manje od jednog sata te se vrlo brzo uklanjaju iz cirkulacije hidrolizom posredovanom enzimom lipoprotein lipaza (LPL). Taj se proces događa na periferiji, posebice u masnom tkivu, skeletnim mišićima i srcu. (4,6)

S obzirom na to da su lipidi netopljivi u vodi, problem njihova prijenosa među različita tkiva krvlju riješen je formiranjem lipoproteina. Radi se o malim sfernim česticama koje se miješaju s vodom zahvaljujući svom površnom hidrofilnom sloju kojeg čine amfipatske molekule fosfolipida i kolesterola. Srž lipoproteinskih čestica je hidrofobna, izgrađena od nepolarnih lipida, triglicerida i estera kolesterola. Kao što i samo ime govori, u svakom lipoproteinu prisutan je i jedan ili više proteina, apolipoproteina ili apoproteina (Apo). Osim što pružaju stabilnost lipoproteinskim česticama, apolipoproteini služe kao kofaktori i ligandi enzima i receptora koji sudjeluju u metabolizmu lipida. Dakle, svaka lipoproteinska čestica kvalitativno je sličnog sastava i sadržava trigliceride, kolesterol, estere kolesterola, fosfolipide i proteine. Ovisno o udjelu pojedinih lipida i proteina, odnosno gustoći čestica, lipoproteini plazme dijele se u 6 glavnih skupina. Osim hilomikrona, koji su zapravo vrlo veliki lipoproteini, to su još i lipoproteini vrlo male gustoće (eng.

very low density lipoprotein, VLDL), lipoproteini srednje gustoće (eng. *intermediate density lipoprotein*, IDL), lipoproteini male gustoće (eng. *low density lipoprotein*, LDL), lipoproteini velike gustoće (eng. *high density lipoprotein*, HDL) te lipoprotein (a) (Lp (a)). Glavni apolipoprotein HDL-a je apolipoprotein A (Apo A), a LDL-a apolipoprotein B (Apo B). Sastav lipoproteina humane plazme prikazan je u tablici 1. (4,6,7)

Tablica 1: Fizikalne i kemijske karakteristike lipoproteina humane plazme (IZVOR: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias)

	Density (g/mL)	Diameter (nm)	TGs (%)	Cholesteryl esters (%)	PLs (%)	Cholesterol (%)	Apolipoproteins	
							Major	Others
Chylomicrons	<0.95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	ApoB-48	ApoA-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0.95–1.006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	ApoB-100	ApoA-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1.006–1.019	25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	ApoB-100	ApoC-II, C-III, E
LDL	1.019–1.063	20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	ApoB-100	
HDL	1.063–1.210	8–13	7	10–20	55	5	ApoA-I	ApoA-II, C-III, E, M
Lp(a)	1.006–1.125	25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	Apo(a)	ApoB-100

Apo = apolipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; IDL = intermediate-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; Lp(a) = lipoprotein(a); PLs = phospholipids; TGs = triglycerides; VLDL = very low-density lipoprotein.

Glavni lipoprotein sintetiziran u jetri je VLDL. VLDL u najvećem postotku sadrži endogeno sintetizirane trigliceride, a na površini ima apolipoprotein B-100 (Apo B-100). LPL u perifernim tkivima hidrolizira trigliceride iz cirkulirajućeg VLDL-a te nastaje IDL sa približno jednakom koncentracijom triglicerida i kolesterola te Apo B-100 molekulom. Dodatno obogaćivanje lipoproteinskih čestica kolesterolom posredovano je kolesterol ester transfer proteinom (CETP) koji posreduje zamjeni kolesterolskih estera iz HDL-a za trigliceride lipoproteina koji sadrže Apo B. LDL čestice su proizvod metabolizma IDL-a, a od svih su lipoproteina najbogatije kolesterolom. Nastaju posredstvom jetrene lipaze, enzima na površini hepatocita koji hidrolizira trigliceride IDL-a. LDL čestice krvnom strujom dolaze do jetre gdje se vežu za LDL receptore (LDLR) na površini hepatocita. Na taj način nastaje LDL-LDLR kompleks koji se endocitozom internalizira u sam hepatocit. U endosomu se LDL odvaja od svog receptora te odlazi do lizosoma gdje se razgrađuje. LDLR se recikliraju i dolaze do površine hepatocita ponovno vežući

cirkulirajući LDL. LDLR se kontinuirano recikliraju dok ne postanu meta proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (PCSK9) molekule. PCSK9 molekula veže se za LDLR na površini hepatocita te se zajedno s LDL-LDLR kompleksom internalizira u hepatocit gdje potiče razgradnju LDLR-a. Dakle, PCSK9 molekula ometa recikliranje LDLR-a i na taj način smanjuje sposobnost jetre da uklanja LDL iz cirkulacije. (6,8,9)

HDL posreduje transport kolesterola s periferije natrag prema jetri radi daljnje obrade i izlučivanja. Cirkulirajući HDL se remodelira putem jetrene lipaze i razmjene lipida posredovane od strane CETP-a. U konačnici, HDL čestice ulaze u hepatocite pri čemu se sadržaj kolesterola usmjerava prema izlučivanju u žuč. (8)

### **3.2. UTJECAJ LIPIDA NA RAZVOJ ATEROSKLEROZE**

Ateroskleroza je kronična progresivna bolest koja započinje već u djetinjstvu, a klinički se manifestira u odrasloj životnoj dobi. Dislipidemija je važan čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze, a najvažniju ulogu ima hiperkolesterolemija. Prvi trenutak u razvoju ateroskleroze predstavlja oštećenje endotela s disfunkcijom endotelnih stanica što rezultira povećanom propusnošću te povećanom ekspresijom adhezijskih molekula na endotelnim stanicama. Nakon nastanka endotelnog oštećenja, na mjestu oštećenja dolazi do akumulacije cirkulirajućih monocita i lipoproteina u subendotelni prostor. (10)

Ključnu ulogu u aterogenezi imaju lipoproteini koji sadrže Apo B molekulu. Sve lipoproteinske čestice promjera manjeg od 70 nm koje sadržavaju Apo B mogu prijeći endotelnu barijeru, posebice kada je već razvijena disfunkcija endotela. Akumulacija Apo B lipoproteina u stijenkama arterija temeljni je događaj razvoja ateroskleroze. (7)



Monociti se diferenciraju u makrofage koji potom fagocitiraju i oksidiraju nakupljene lipoproteine. Nastaju takozvani “pjenušavi makrofagi“ koji u arterijama stvaraju masnu prugu. S vremenom se masne pruge povećavaju i međusobno spajaju. Makrofagi luče citokine koji uzrokuju upalu i potiču proliferaciju okolnog vezivnog i glatkog mišićnog tkiva što dodatno povećava aterosklerotske lezije, smanjujući lumen krvne žile te samim time i protok cirkulirajuće krvi. U konačnici, dolazi do taloženja vezivnog tkiva i kalcijevih soli što dovodi do otvrdnuća i smanjenja rastezljivosti arterija koje onda lako pucaju. U potpunosti razvijeni aterosklerotski plak sastoji se od nekrotične jezgre te fibrozne kape. Debljina fibrozne kape određuje stabilnost plaka. Što je fibrozna kapa tanja plak je nestabilniji te skloniji rupturi i nastanku tromba koji akutno opstruiraju protok krvi što može biti fatalno ako se pravovremeno ne intervenira. (4,10)

Što je veća koncentracija LDL kolesterola (LDL-K) i drugih lipoproteina koji sadrže Apo B te što je duža izloženost ovim lipoproteinima to će se lipidi brže i više akumulirati rezultirajući bržim rastom i progresijom aterosklerotskog plaka. (7)

LDL-K u plazmi je koncentracija kolesterola koju prenosi LDL i procjena je cirkulirajućeg LDL-a. Mnoge studije pokazale su da je LDL-K uzročno povezan s rizikom od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKVB) te da snižavanje LDL-K smanjuje rizik od razvoja iste. (7)

VLDL čestice bogate trigliceridima i njihovi ostatci prenose većinu cirkulirajućih triglicerida. Stoga, koncentracija triglicerida u plazmi odražava koncentraciju cirkulirajućih lipoproteina bogatih Apo B i trigliceridima. Povišene razine triglicerida u plazmi povezane su s povećanim rizikom od ASKVB, ali bolji pokazatelj rizika je non-HDL kolesterol (non-HDL-K) koji predstavlja ukupnu koncentraciju svih lipoproteina koji sadrže Apo B. (7)

Posljednje studije dovele su u pitanje zaštitnu ulogu HDL kolesterola (HDL-K) u razvoju ASKVB. Trenutno nema dokaza da terapijsko povećanje plazmatskog HDL-K smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja. Nekoliko randomiziranih ispitivanja je pokazalo da izravno primijenjeni HDL mimetici povećavaju koncentracije plazmatskog HDL-K, ali ne smanjuju progresiju ateroskleroze, mjereno intravaskularnim ultrazvukom. (7)

#### 4. DISLIPIDEMIJE

Dislipidemije podrazumijevaju heterogenu grupu poremećaja koju karakterizira poremećaj koncentracije lipida u krvi. Mogu se manifestirati kao povišene vrijednosti LDL-K, triglicerida, non-HDL-K, Lp (a) ili snižene vrijednosti HDL-K s time da se bolesnici često prezentiraju abnormalnostima u razini više vrsta lipida ili lipoproteina. Ovi poremećaji predstavljaju glavni promjenjivi faktor rizika za razvoj ateroskleroze i KVB, poput koronarne bolesti srca, cerebrovaskularnih bolesti te periferne arterijske bolesti. Nadalje, povećane koncentracije lipida u krvi povezane su i sa nastankom akutnog pankreatitisa i metaboličkog sindroma. (11,12)

Stara podjela dislipidemija prema Fredricksonu, opisana 1960-ih godina, klasificira dislipidemije prema obrascima povišenja određene skupine lipoproteina. Tako razlikujemo 6 fenotipskih kategorija dislipidemija (I, IIa, IIb, III, IV, V) prikazanih u tablici 2. (13,14)

Tablica 2: Klinička podjela hiperlipoproteinemija prema Fredricksonu (IZVOR: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 6. izd.)

Vrsta hiperlipoproteinemije	Povišena koncentracija	
	Lipoproteina	Lipida
I	hilomikroni	trigliceridi
IIa	LDL	kolesterol
IIb	LDL+VLDL	kolesterol+trigliceridi
III	IDL	trigliceridi+kolesterol
IV	VLDL	trigliceridi
V	VLDL+hilomikroni	trigliceridi+kolesterol

Ovakva podjela nepraktična je za kliničku praksu jer zahtijeva razdvajanje klasa lipoproteina u plazmi elektroforezom ili ultracentrifugiranjem. (14)

Praktičnija podjela dijeli dislipidemije ovisno o etiologiji na primarne i sekundarne. Primarne dislipidemije odnose se na urođene, genetske poremećaje metabolizma lipida dok su sekundarne dislipidemije stečene. Uzrokovane su nezdravim načinom života ili nekim drugim podležećim stanjem. Sjedilački način života s pretjeranim unosom zasićenih masti, kolesterola i trans masti glavni je uzrok sekundarnih dislipidemija. U podlozi dislipidemije može biti i debljina, dijabetes, hipotireoza, kronična bubrežna bolest itd. Isto tako, pušenje, konzumacija alkohola te primjena određenih lijekova, poput kortikosteroida, tiazidnih diuretika ili diuretika Henleove petlje, može dovesti do razvoja dislipidemije. (11,15)

Također, razlikujemo čiste ili izolirane te miješane ili kombinirane poremećaje. Ukoliko je povišena koncentracija samo jedne vrste lipida tada govorimo o čistoj ili izoliranoj hiperkolesterolemiji ili hipertrigliceridemiji. Ukoliko su povišene koncentracije i kolesterola i triglicerida tada govorimo o miješanoj ili kombiniranoj hiperlipidemiji. (11)

Dislipidemije same po sebi ne daju nikakve značajne simptome, iako izrazito povišene vrijednosti triglicerida mogu uzrokovati parestezije, dispneju i smetenost. Često se otkriju slučajno pri rutinskim laboratorijskim pretragama. (11)

Neliječena dislipidemija može dovesti do drugih stanja koja će se prezentirati tipičnom simptomatologijom, uključujući ishemijsku bolest srca, cerebrovaskularnu bolest, bolest perifernih arterija te akutni pankreatitis. (11)

Ako su prisutni, klinički znakovi dislipidemija javljaju se u vidu lokaliziranih depozita lipida. Ksantomi su nodularni depoziti lipida u koži ili tetivama dok ksantalazme predstavljaju žućkaste

masne naslage u području oka, najčešće gornje vjeđe. Ukoliko dolazi do nakupljanja lipida u rožnici oko šarenice govorimo o *arkusu kornee*. Rijetka klinička manifestacija je *lipidemia retinalis*, žućkasto–bijela boja arterija i vena retine vidljiva fundoskopskim pregledom. (11)

Osim ako nije teška, većina ljudi s dislipidemijom nije svjesna da je ima dok ne doživi akutnu komplikaciju KVB, poput srčanog ili moždanog udara. (16)

#### 4.1. SKRINING I DIJAGNOSTIKA

Dislipidemije se dijagnosticiraju mjerenjem lipida u serumu, a različite smjernice imaju različite preporuke u kojoj dobi započeti s probirom. Neke smjernice predlažu probir kod svih odraslih osoba počevši od 20. godine života, dok se druge protive probiru kod osoba bez čimbenika rizika sve do barem 40. godine života. Ideja iza identifikacije dislipidemija kod mlađih odraslih osoba je omogućavanje ranijih intervencija kako bi se smanjio rizik od ASKVB tijekom života. (14)

Analiza lipida u krvi u slučaju akutne bolesti trebala bi se odgoditi do rezolucije iste, s obzirom da u upalnom stanju raste koncentracija triglicerida, a koncentracija kolesterola se snižava. (11)

Predlaže se izrada standardnog lipidnog profila, koji uključuje ukupni kolesterol, LDL-K, HDL-K, non-HDL-K i trigliceride, kao testa probira. Tradicionalno se preporučuje uzimanje uzoraka krvi za analizu lipida u stanju gladovanja (>12 sati). Ipak, nedavne studije ukazuju kako je razlika za većinu lipidnih parametara mala, uspoređujući uzorke uzete bez prethodnog gladovanja. Za većinu osoba ovo nema klinički značaj pa za opću procjenu rizika uzorci prikupljeni bez gladovanja imaju istu prognostičku vrijednost kao i uzorci prikupljeni u gladovanju. Kod triglicerida >4,5 mmol/L, preferira se ipak ponovno mjerenje lipida u gladovanju. Nadalje, iako se uzorci prikupljeni bez prethodnog gladovanja mogu koristiti u većini slučajeva, kod pacijenata s

metaboličkim sindromom, dijabetesom ili hipertrigliceridemijom rezultate treba tumačiti s oprezom. (7,14)

Standardni serumski lipidni profil izravno mjeri koncentraciju ukupnog kolesterola, HDL-K i triglicerida. LDL-K se zatim procjenjuje pomoću Friedewaldove formule ( $LDL-C = \text{ukupni kolesterol} - HDL-K - (\text{trigliceridi} / 2.2)$  mmol/L). Ova formula ne može se koristiti kada su razine triglicerida  $>4,5$  mmol/L i može podcijeniti LDL-K pri niskim razinama ( $<0,6$  mmol/L). Koncentracije LDL-K mogu se i direktno izmjeriti pomoću enzimskih tehnika, ali one su skupe, nisu široko dostupne niti standardizirane. (7,14)

Alternativu izračunatom LDL-K predstavljaju non-HDL-K te Apo B. Non-HDL-K predstavlja procjenu razine svih aterogenih lipoproteina. Izračunava se oduzimanjem izravno izmjenog HDL-K od ukupnog kolesterola. Uključuje kolesterol prisutan u svim aterogenim lipoproteinima, uključujući LDL, IDL, VLDL, Lp (a) i ostatke, te može pružiti bolju procjenu ukupnog rizika od samog LDL-K. Izravno mjerenje Apo B također pruža informacije o broju aterogenih lipoproteinskih čestica i omogućuje bolju procjenu rizika, posebice kod osoba s inzulinskom rezistencijom ili visokim razinama triglicerida. Globalna standardizacija ipak još uvijek nedostaje. (7,14)

Općenito, koncentracije LDL-K, non-HDL-K i Apo B vrlo visoko koreliraju. Stoga, u većini slučajeva, pružaju vrlo slične informacije o riziku od ASKVB. Međutim, u nekim stanjima, uključujući osobe s povišenim razinama triglicerida, dijabetesom, pretiilošću ili vrlo niskim razinama LDL-K, izračunata ili izravno izmjerena razina LDL-K može podcijeniti ukupnu koncentraciju lipoproteina koji sadrže Apo B čime se podcjenjuje rizik od ASKVB. U tih bolesnika za procjenu rizika prednost stoga treba dati non-HDL-K ili Apo B. (7,14)

Općenito, lipidi bi trebali biti procijenjeni najmanje dva puta prije početka farmakološke terapije, a zatim ponovljeni 8-12 tjedana nakon početka terapije ili prilagodbe doze. (14)

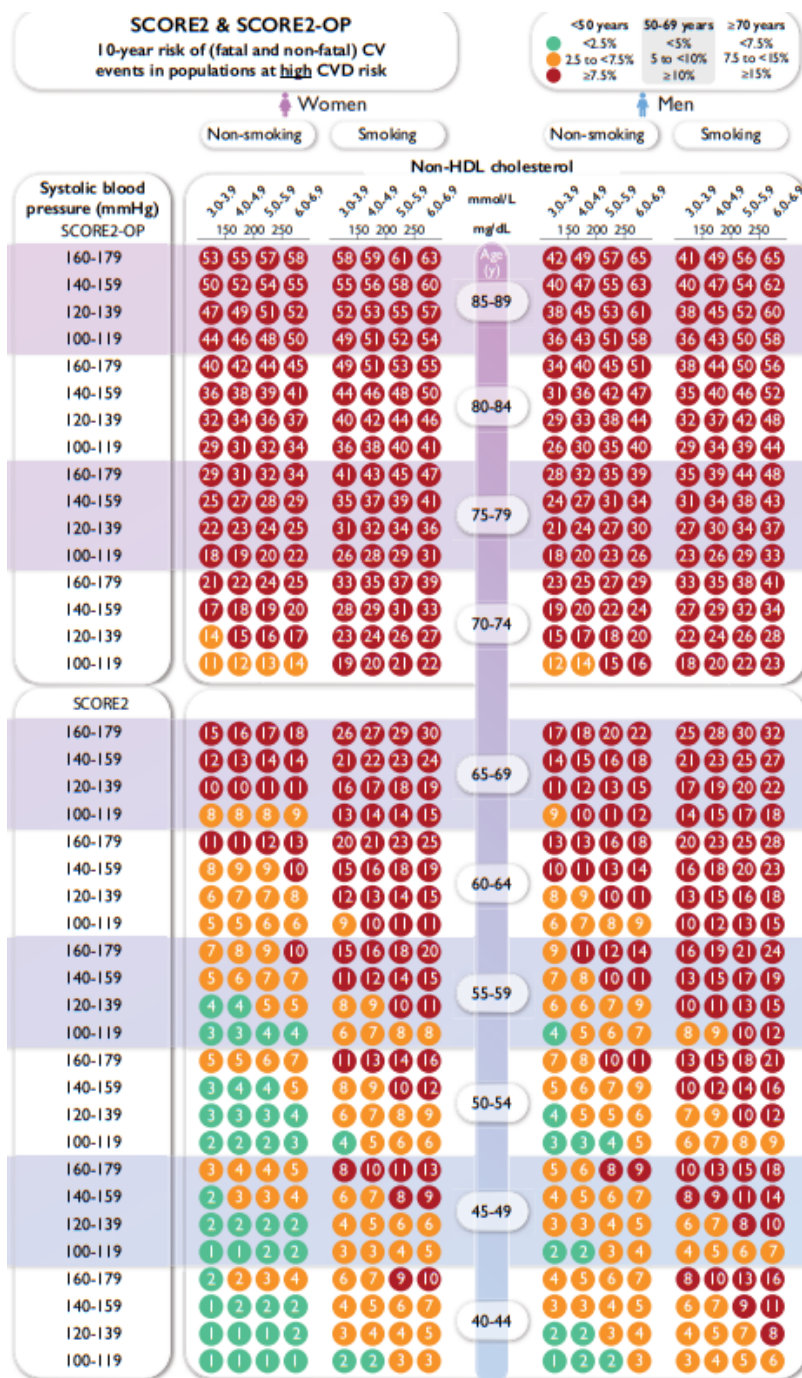
Kod svih pacijenata s novodijagnosticiranom dislipidemijom potrebno je napraviti i dodatne laboratorijske pretrage kako bi se utvrdio eventualni sekundarni uzrok u podlozi. One uključuju analizu urina te plazmatske koncentracije kreatinina, TSH, transaminaza te glukoze na tašte. (11)

## **5. PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA**

Kardiovaskularni rizik (KV rizik) definira se kao vjerojatnost da osoba doživi fatalni ili nefatalni kardiovaskularni događaj tijekom određenog vremenskog razdoblja, obično 10 godina. Rizik se temelji na procjeni različitih faktora rizika, a izražava se u postotcima. Sve smjernice usmjerene ka prevenciji KVB preporučuju procjenu KV rizika. Veći rizik dakako zahtijeva agresivniji terapijski pristup. Postoji mnogo različitih sustava procjene, no najčešće korišteni na europskom području je SCORE sustav kojeg nalažu smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC). U najnovijim smjernicama za prevenciju KVB iz 2021. godine predstavljen je novi SCORE2 i SCORE2-OP (eng. *older persons*) sustav. Radi se o modificiranom SCORE sustavu s ciljem unapređenja procjene rizika. SCORE sustav korišten je za procjenu 10-godišnjeg rizika od fatalnog kardiovaskularnog događaja, odnosno smrti. Međutim, kardiovaskularni morbiditet (npr. nefatalni infarkt miokarda) u kombinaciji sa kardiovaskularnim mortalitetom bolje odražava ukupno opterećenje ASKVB. Unaprijeđeni SCORE2 i SCORE2-OP sustavi procjenjuju 10-godišnji rizik od smrti pojedinca i nefatalnog kardiovaskularnog događaja. SCORE2-OP primjenjuje se za osobe od 70 godina na dalje. Ovaj novi sustav poboljšava identifikaciju osoba s visokim rizikom od razvoja KVB. Tablice se ponešto razlikuju ovisno o geografskoj regiji, a s obzirom da Hrvatska

spada u zemlje visokog KV rizika onda se koristimo SCORE tablicama za zemlje visokog rizika.  
(3,17,18,19)

Tablica 3: SCORE2 i SCORE2-OP tablica za zemlje visokog rizika



IZVOR: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Za procjenu KV rizika putem SCORE2 tablica u obzir se uzima dob, spol, pušački status, sistolički tlak i koncentracija non-HDL-K. Starija, SCORE tablica umjesto koncentracije non-HDL-K uvrštava koncentraciju ukupnog kolesterola. Non-HDL-K obuhvaća sve aterogene lipoproteine, dakle one koje sadrže Apo B. (3,17)

Koristeći SCORE2 sustav razlikujemo tri kategorije KV rizika, a to su "nizak do umjeren rizik", "visok rizik" i "vrlo visok rizik". Tablica 4 prikazuje kategorije KV rizika ovisno o dobi i procijenjenom KV riziku. (3)

Tablica 4: Kategorije kardiovaskularnog rizika prema SCORE2 i SCORE2-OP u naizgled zdravih pojedinaca u ovisnosti o dobi

	<50 years	50–69 years	≥70 years <sup>a</sup>
<b>Low-to-moderate CVD risk:</b> risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
<b>High CVD risk:</b> risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
<b>Very high CVD risk:</b> risk factor treatment generally recommended <sup>a</sup>	≥7.5%	≥10%	≥15%

IZVOR: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Kategorija KV rizika ne ovisi samo o procijenjenom riziku temeljem SCORE tablica već i o prisutnosti komorbiditeta. Bitno je naglasiti da SCORE tablice koristimo za procjenu rizika kod naizgled zdravih pojedinaca bez dokazane ASKVB, šećerne bolesti, kronične bubrežne bolesti ili genetskih poremećaja metabolizma lipida poput obiteljske hiperkolesterolemije. Takvi bolesnici generalno se svrstavaju u kategorije visokog ili vrlo visokog rizika kako je prikazano u tablici 5. (3)



Tablica 5: Kategorije pacijenata i pridruženi KV rizik

Patients with CKD		
CKD without diabetes or ASCVD	Moderate CKD (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and ACR <30 <b>or</b> eGFR 45–59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and ACR 30–300 <b>or</b> eGFR ≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and ACR >300)	High-risk
	Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> <b>or</b> eGFR 30–44 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and ACR >30)	Very high-risk
Familial Hypercholesterolemia		
Associated with markedly elevated cholesterol levels	N/A	High-risk
Patients with type 2 diabetes mellitus		
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD. <sup>42, 43-45</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR &lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> irrespective of albuminuria</li> <li>• eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g)</li> <li>• Proteinuria (ACR &gt;300 mg/g)</li> <li>• Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy)</li> </ul>	Very high-risk
Patients with established ASCVD		
Documented ASCVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical ASCVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes plaque on coronary angiography or carotid ultrasound or on CTA. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery.	N/A	Very high-risk

IZVOR: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Oportunističkim probirom se procjenjuje rizik asimptomatskim pacijentima, muškarcima >40 godina i ženama >50 godina ili u postmenopauzi, koji zbog bilo kojeg razloga posjete ordinaciju liječnika obiteljske medicine. Procjena rizika nije jednokratna i trebala bi se ponavljati, na primjer, svakih 5 godina, iako ne postoje jasne smjernice u tom pogledu. (3)

## 6. CILJEVI LIJEČENJA

Prevenција KVB, odnosno smanjenje KV rizika pojedinca glavna je svrha liječenja dislipidemija. Bilo da se radi o sekundarnoj prevenciji kod osoba s već postojećom KVB ili primarnoj prevenciji kod osoba bez razvijene KVB naglasak je stavljen na snižavanje LDL-K zbog njegovog dobro poznatog utjecaja na progresiju ateroskleroze. Veća apsolutna redukcija LDL-K dovodi do većeg smanjenja KV rizika, konkretnije smanjenje LDL-K za 1 mmol/L smanjuje rizik za 20%. Donja granica LDL-K nije definirana s obzirom da ne postoje dokazi o negativnom utjecaju “preniskog“ LDL-K. Stoga, opravdano je težiti što nižim vrijednostima. (7,19)

Ukupno smanjenje rizika treba individualizirati, a to može biti konkretnije ako su definirani ciljevi. Korištenje ciljnih vrijednosti također može pomoći u komunikaciji između pacijenta i liječnika te eventualno pospješiti adherenciju. Ciljevi liječenja prilagođavaju se ukupnoj razini KV rizika, a predlaže se minimalno smanjenje od 50% u odnosu na početnu vrijednost LDL-K. Za pacijente s vrlo visokim KV rizikom, ESC/EAS smjernice preporučuju postizanje ciljnog LDL-K manjeg od 1,4 mmol/L. Kod pacijenata s ASKVB koji dožive drugi vaskularni događaj u roku od 2 godine (ne nužno iste vrste kao i prvi događaj) dok uzimaju maksimalno podnošljivu terapiju statinima, razmatra se ciljni LDL-K manji od 1,0 mmol/L. Za osobe s visokim KV rizikom preporučuje se postizanje ciljnog LDL-K manjeg od 1,8 mmol/L. Kod pacijenata s niskim do umjerenim KV rizikom, ciljni LDL-K manji je od 2,6 mmol/L, dok se za osobe s nižim rizikom može razmotriti ciljni LDL-K manji od 3,0 mmol/L. (7)

Definirani su i sekundarni ciljevi za non-HDL-K i Apo B. Prilagodba terapije u skladu sa sekundarnim ciljevima može se razmotriti kod pacijenata s vrlo visokim KV rizikom nakon postizanja cilja za LDL-K. Cilj za non-HDL-K trebao bi biti za 0,8 mmol/L viši od odgovarajućeg

cilja za LDL-K stoga su preporuke slijedeće: non-HDL-K <2,2 mmol/L, <2,6 mmol/L i <3,4 mmol/L kod osoba s vrlo visokim, visokim i umjerenim KV rizikom te Apo B <65 mg/dL, <80 mg/dL i <100 mg/dL, također redom kod osoba s vrlo visokim, visokim i umjerenim KV rizikom. (7)

## 7. NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA

Nefarmakološke mjere liječenja podrazumijevaju modifikaciju životnih navika te se preporučuju svim bolesnicima s abnormalnim lipidnim profilom bilo kao prvi korak u liječenju dislipidemija ili kao nadopuna farmakološkom liječenju. Upravo je nefarmakološka terapija temelj kontrole lipida u krvi, a uključuje redovitu tjelesnu aktivnost, redukciju tjelesne težine u pretilih, prilagođenu prehranu, umjerenu konzumaciju alkohola te prestanak pušenja. (7)

Terapijske mjere, farmakološke i nefarmakološke, poseban naglasak stavljaju na snižavanje LDL-K s obzirom na njegovu glavnu ulogu u patogenezi KVB. (7)

Redukcija tjelesne težine u pretilih korigira lipidne abnormalnosti. Djeluje u smislu snižavanja ukupnog kolesterola, LDL-K i triglicerida dok istovremeno povisuje HDL-K. Kalorijski deficit idealno bi bilo postići kombinacijom dijete i redovite fizičke aktivnosti s obzirom da fizička aktivnost sama po sebi još dodatno poboljšava lipidni profil. Dakle, bolesnike s dislipidemijom je neovisno o indeksu tjelesne mase potrebno poticati da prakticiraju redovitu tjelesnu aktivnost umjerenog intenziteta najmanje 30 minuta dnevno. (7,19)

Uloga prehrane u prevenciji i liječenju mnogih bolesti pa tako i KVB je velika. Za prevenciju KVB preporuča se mediteranska prehrana s ograničenim unosom masti životinjskog podrijetla, a naglasak je stavljen na uporabu ekstradjevičanskog maslinovog ulja. Najveći utjecaj na povećanje

LDL-K imaju trans masti i zasićene masti, stoga bi njihov unos trebalo u potpunosti izbjegavati ili svesti na minimum. To se posebno odnosi na trans masti koje još i snižavaju razinu HDL-K. U manjim količinama trans masti su prisutne u proizvodima životinjskog podrijetla. Većina trans masti u prehrani ipak proizlazi iz industrijske obrade, odnosno djelomične hidrogenacije biljnih ulja kako bi se povećala viskoznost i produžio rok trajanja namirnica. Velike količine prisutne su u brzoj hrani, posebice prženoj hrani, pekarskim proizvodima, margarinu itd. Zasićene masti prevladavaju u namirnicama životinjskog podrijetla, mesu i mliječnim proizvodima poput mlijeka, vrhnja i maslaca. Većina biljnih ulja, poput maslinovog ili suncokretovog ulja, sadrži manje zasićenih, a više nezasićenih masti. Iznimka su kokosovo i palmino ulje bogato zasićenim mastima. Ulja bogata nezasićenim masnim kiselinama, poput suncokretovog i maslinovog, pokazala su smanjenje razine LDL-K kada su korištena kao zamjena za namirnice bogate zasićenim masnim kiselinama poput maslaca. Zaključno, preporuča se da glavni izvor masti u prehrani budu nezasićene masti. Ugljikohidrati imaju 'neutralan' učinak na LDL-K, iako pretjerana konzumacija može imati nepovoljan učinak na razine triglicerida i HDL-K. Vlakna koja se nalaze u mahunarkama, voću, povrću i cjelovitim žitaricama snižavaju razine kolesterola i predstavljaju dobru zamjenu za zasićene masti kako bi se maksimizirali učinci prehrane na razine LDL-K. (7,20)

Mnoge studije ukazuju da je veća konzumacija voća, povrća bez škroba, orašastih plodova, mahunarki, ribe, biljnih ulja, jogurta i cjelovitih žitarica, uz manju konzumaciju crvenog mesa, prerađenog mesa, hrane bogate rafiniranim ugljikohidratima i soli, povezana s manjom incidencijom kardiovaskularnih događaja. Osim toga, zamjena životinjskih masti, uključujući mliječnu mast, biljnim izvorima masti i nezasićenim masnim kiselinama također smanjuje rizik od KVB. (7)

S obzirom da alkohol ima utjecaj na razine triglicerida, umjerena konzumacija koja podrazumijeva manje od 10 g/dan za muškarce i žene, prihvatljiva je u osoba s normalnim vrijednostima triglicerida. (7)

Prestanak pušenja ima višestruke koristi u pogledu smanjenja ukupnog rizika od KVB, a posebno se dovodi u vezu s razinama HDL-K. (7)

Sve navedene nefarmakološke mjere još više doprinose smanjenju KV rizika djelujući pozitivno i na druge rizične čimbenike koji su često prisutni kod osoba s dislipidemijom, posebice hipertenziju i dijabetes. (3)

## **8. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE**

### **8.1. STATINI**

Statini su najpropisivanija skupina lijekova koja se koristi za snižavanje razina lipida u krvi. Inhibirajući HMGCR, smanjuju sintezu endogenog kolesterola u jetri. Također, povećavaju ekspresiju LDLR-a na površini hepatocita, što rezultira povećanim uklanjanjem LDL-a iz krvi. (21)

Neki od predstavnika ove skupine hipolipemika su: atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin i fluvastatin. (21)

Stupanj smanjenja LDL-K ovisi o dozi i razlikuje se između različitih statina. Možemo stoga govoriti o terapiji visokog, umjerenog ili niskog intenziteta. Terapija visokog intenziteta definirana je kao doza statina koja smanjuje LDL-K za više od 50% dok terapija umjerenog intenziteta

podrazumijeva smanjenje LDL-K za 30-50%. Važno je napomenuti da postoji značajna varijabilnost u smanjenju LDL-K između pojedinaca s istom dozom istog lijeka. (7)

Statini obično smanjuju razine triglicerida za 10-20% u odnosu na početne vrijednosti, a imaju minimalan učinak na povećanje koncentracije HDL-K, u prosjeku do 5%. (7)

S obzirom da se kolesterol u tijelu sintetizira u velikoj mjeri u ranojutarnjim satima, preporučuje se uzimanje statina s kratkim poluživotom (npr. simvastatin) ujutro, dok se statini s dužim poluživotom (npr. atorvastatin, rosuvastatin) mogu propisivati u bilo koje doba dana. (22)

Iako se statini općenito dobro podnose, imaju neke specifične interakcije i nuspojave. Miopatija je klinički najrelevantnija nuspojava statina. Među čimbenicima rizika za miopatiju, posebno je važno uzeti u obzir interakcije kod istodobne primjene više lijekova. Rabdomioliza je najteži oblik oštećenja mišića uzrokovan statinima, a može dovesti do zatajenja bubrega i u konačnici do smrti. (7)

U nekih bolesnika zabilježen je porast serumskih transaminaza. Pojava je često prolazna te neznčajna. Iako, posebice kod osoba sa podležecom bolesti jetre, vrijednosti transaminaza mogu se značajno povisiti. Klinički značajnim smatra se povišenje više od trostruko u odnosu na gornju granicu normale kada je potrebno razmotriti prekid terapije. (7)

Opisano je nekoliko važnih interakcija lijekova sa statinima koje mogu povećati rizik od nuspojave ili pak umanjiti djelotvornost statina. Na primjer, većina statina metabolizira se u jetri putem CYP enzima. Atorvastatin i simvastatin pretežno se metaboliziraju preko CYP3A4 te se u prisustvu lijekova koji djeluju inhibirajući CYP3A4 akumuliraju u plazmi povećavajući rizik od miopatije i rabdomiolize. To su na primjer makrolidni antibiotici, ketokonazol, ciklosporin itd. Isto tako,

određeni farmakogenomski profili mogu biti inhibitori ili induktori enzimskih putova uključenih u metabolizam statina te na taj način povećavati ili snižavati koncentracije statina u plazmi. (7,21)

S druge strane, terapija statinima može ometati djelovanje drugih lijekova koji se metaboliziraju istim enzimskim sustavom. (21)

Izbor statina ovisi o nekoliko faktora, uključujući stupanj hiperlipidemije, farmakokinetička svojstva, interakcije s drugim lijekovima u kroničnoj terapiji te prisutnosti jetrenog ili bubrežnog oštećenja. (21)

## **8.2. INHIBITORI APSORPCIJE KOLESTEROLA**

Ezetimib je jedini lijek iz ove skupine. Inhibira crijevnu apsorpciju kolesterola na razini enterocita interakcijom s NPC1L1T. Smanjujući apsorpciju, ezetimib direktno utječe na smanjenje koncentracije cirkulirajućeg kolesterola koji se dostavlja jetri. Kao odgovor na smanjenu dostavu kolesterola, jetra reagira povećanjem ekspresije LDLR-a što zauzvrat dovodi do povećanog uklanjanja LDL-a iz krvi. (7)

U kliničkim studijama, ezetimib u monoterapiji u dozi od 10 mg/dan smanjuje LDL-K za 15-22%. Treba naglasiti relativno veliku varijabilnost među pojedincima. Primjećen je i minimalan porast HDL-K te smanjenje razine triglicerida. Pridodan statinima, PCSK9 inhibitorima i sekvstrantima žučnih kiselina, ezetimib djeluje sinergistički pa tako dodavanje ezetimiba postojećoj terapiji statinima smanjuje razinu LDL-K za dodatnih 21-27%. (7)

Ezetimib treba koristiti kao terapiju druge linije u kombinaciji sa statinima kada terapijski cilj nije postignut maksimalno podnošljivom dozom statina ili u slučajevima kada statin nije moguće

propisati. Preporučena doza ezetimiba od 10 mg/dan može se uzimati ujutro ili navečer, neovisno o unosu hrane. (7)

### **8.3. INHIBICIJA PCSK9 MOLEKULE**

Novija klasa lijekova cilja protein PCSK9 koji sudjeluje u regulaciji ekspresije LDLR-a. Spoznajom da PCSK9 molekula potiče razgradnju LDLR-a smanjujući njihovu ekspresiju i tako mogućnost jetre za uklanjanje LDL iz cirkulacije, otvorile su se nove terapijske mogućnosti. Dakle, niže koncentracije ili gubitak funkcije PCSK9 povezan je s nižim razinama LDL-K u plazmi. (14)

Razvijene su terapijske strategije inhibicije PCSK9 koristeći monoklonska protutijela koja sprječavaju vezanje PCSK9 na LDLR. Od nedavno je u upotrebi i mala interferirajuća RNA (siRNA) koja se veže na mRNA prekursor PCSK9 i na taj način inhibira sintezu same PCSK9. (14)

#### **8.3.1. MONOKLONSKA PROTUTIJELA**

Lijekovi trenutno dostupni iz ove skupine su alirokumab i evolokumab. To su humana monoklonska protutijela koja su se pokazala izuzetno efikasna u snižavanju LDL-K. Primjenjuju se supkutano svaka dva tjedna. Evolokumab se može primijeniti i jednom mjesečno, ali onda u višoj dozi. U maksimalnoj dozi postižu smanjenje razine LDL-K do 70%. Također snižavaju razine triglicerida i povećavaju razine HDL-K. Primjenjuju se u kombinaciji s maksimalnom podnošljivom dozom statina i/ili ezetimiba. (7,23)



Ovi lijekovi imaju dobar sigurnosni profil. Nuspojave su rijetke, a opisuju se eventualno lokalne reakcije na mjestu primjene poput pruritusa ili eritema te simptomi nalik na gripu. (7)

### **8.3.2. INKLISIRAN**

Alternativni put inhibicije PCSK9 je primjena inklisirana, male interferirajuće RNA (siRNA) molekule. Klinička primjena odobrena je u Europi krajem 2020. godine, a studije su pokazale učinkovitost snižavanje LDL-K oko 50%. Ispitivanja s inklisiranom za sada su uključivala samo pacijente koji su već otprije na hipolipemičnoj terapiji, uglavnom statinima, s ili bez ezetimiba. Stoga još uvijek nedostaju dokazi koji bi pokazali da inklisiran može pružiti kliničku korist kao monoterapija. Primjenjuje se supkutano na početku terapije, nakon 3 mjeseca te potom svakih 6 mjeseci. Inklisiran bi tako mogao biti klinički efikasan primjenom svega 2 puta godišnje što bi uvelike pospješilo adherentnost bolesnika. (14,24,25)

### **8.4. ADSORBENSI ŽUČNE KISELINE**

Žučne kiseline se sintetiziraju u jetri iz kolesterola i otpuštaju se u lumen tankog crijeva. Većina žučnih kiselina tu se apsorbira i vraća u jetru odnosno prolazi enterohepatičnu cirkulaciju. Adsorbensi ili sekvestranti žučne kiseline vežu se za žučne kiseline u lumenu crijeva te sprječavaju njihovu ponovnu reapsorpciju. Ovi lijekovi ni sami se ne apsorbiraju. Jetra potom sintetizira više žučnih kiselina iz kolesterola što povećava potrebu za kolesterolom u jetri te se povećava ekspresija LDLR-a. Posljedično se snižava koncentracija cirkulirajućeg LDL-K. (7,21)

Predstavnici ove skupine lijekova su kolestipol, kolestiramin i koleveslam. Pri maksimalnoj dozi dovode do smanjenja LDL-K za oko 20%, a daju se u kombinaciji s drugim lijekovima za postizanje dodatnog hipokolesterolemijskog učinka. (7)

Nuspojave u smislu gastrointestinalni tegoba, najčešće nadutost, opstipacija, dispepsija i mučnina, često se javljaju kod primjene ovih lijekovima, čak i pri niskim dozama što ograničava njihovu praktičnu primjenu. (7)

Adsorbensi žučnih kiselina imaju značajne interakcije s nekoliko uobičajeno propisivanih lijekova stoga se moraju primjenjivati ili 4 sata prije ili 1 sat nakon drugih lijekova. (7)

## **8.5. FIBRATI**

Fibrati su agonisti jezgrinih peroksisomskih proliferator-aktiviranih receptora (PPAR) i djeluju putem transkripcijskih faktora koji reguliraju, između ostalog, različite korake u metabolizmu lipida i lipoproteina. Ova skupina lijekova uključuje gemfibrozil, fenofibrat te bezafibrat. Oni pojačavaju transkripciju i posljedično povisuju razine LPL, Apo A-I i ApoA-II, a snizuju razine Apo C-III koji djeluje kao inhibitor lipolize. Najvažniji učinak je porast oksidacije masnih kiselina u jetri i skeletnim mišićima. Osim toga, povećavaju lipolizu lipoproteinskih triglicerida putem LPL. (7,21)

Kao rezultat toga, fibrati pokazuju dobru učinkovitost u snižavanju razine triglicerida. Utjecaj na lipidni profil varira među lijekovima ove skupine, ali se procjenjuje da postižu smanjenje razine triglicerida za 50%, smanjenje razine LDL-K za manje od 20% i povećanje razine HDL-K za manje od 20%. Ipak, terapija fibratima se ne preporuča za snižavanje LDL-K ili povećanje HDL-K u odsustvu hipertigliceridemije. Veličina učinka ovisi o početnim razinama lipida. (7)

Fibrati se općenito dobro podnose. Nuspojave su blage i rijetke, a uključuju gastrointestinalne tegobe, kožne osipe, miopatiju, porast razine transaminaza i kolelitijazu. U slučaju kombiniranja sa statinima povećava se rizik od mišićne toksičnosti zbog farmakoloških interakcija, posebice kod gemfibrozila. Budući da fenofibrat ne dijeli iste metaboličke putove kao gemfibrozil, rizik od miopatije puno je manji kod ove kombinacije. (7)

## **8.6. OMEGA-3 MASNE KISELINE**

Omega-3 masne kiseline, poput eikozapentaenske kiseline (EPA) i dokozaheksaenske kiseline (DHA), mogu se koristiti za snižavanje razine triglicerida dok je njihov utjecaj na druge lipide zanemariv. Mehanizam djelovanja nije potpuno razjašnjen iako se povezuje s njihovom interakcijom s PPAR receptorima i smanjenjem sekrecije Apo B. Terapija omega-3 masnim kiselina smanjuje razinu serumskih triglicerida za 20-50%, ovisno o njihovoj početnoj razini. Uobičajena terapijska doza omega-3 masnih kiselina iznosi 4 g/d, a utvrđeno je da pri toj dozi omega-3 masne kiseline umjereno smanjuju razine non-HDL-K i Apo B, što ukazuje na ukupno smanjenje aterogenih lipoproteina. (7)

Primjena omega-3 masnih kiselina je sigurna i bez klinički značajnih interakcija. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne tegobe. (7)

Zaključujemo da omega-3 masne kiseline (EPA+DHA ili samo EPA) u dozi od 4 g/d (>3 g/d) predstavljaju učinkovitu i sigurnu opciju za smanjenje razine triglicerida kao monoterapija ili kao dodatak drugim lijekovima za snižavanje lipida. (7)

## 8.7. OSTALI LIJEKOVI

Lomitapid i mipomersen su lijekovi čija je primjena ograničena na bolesnike s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Lomitapid djeluje kao inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (MTP) koji ima ulogu u sintezi VLDL-a. Smanjena sekrecija VLDL-a dovodi do smanjenja cirkulirajućeg LDL-a. Mipomersen je pak protusmisleni oligonukleotid koji cilja Apo B molekulu smanjujući proizvodnju aterogenih lipoproteina. Trenutno je odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA), ali ne i od Europske agencije za lijekove (EMA). Primjena ovih lijekova zahtijeva praćenje transaminaza zbog potencijalne hepatotoksičnosti. (7,21)

Bempedoatna kiselina ometa sintezu endogenog kolesterola djelujući na razini ATP-citrat liaze. Odobrena je za primjenu 2020. godine. U dozi od 180 mg/d smanjuje LDL-K za 15% do 20% u odnosu na početne vrijednosti, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s pozadinskom terapijom statinima. Kada se bempedoatna kiselina u dozi od 180 mg/d uzima zajedno s ezetimibom u dozi od 10 mg/d, LDL-K se smanjuje za 50%. Potencijalne indikacije za bempedoatnu kiselinu samostalno ili u kombinaciji s ezetimibom ili inhibitorima PCSK9 uključuju pomoć pacijentima u postizanju nižih vrijednosti LDL-K od onih koje su moguće uz maksimalno podnošljivu dozu statina. (14)

Studije ukazuju kako smanjene razine angiopoietin-like proteina 3 (ANGPTL3) štite od ASKVB pa se trenutno razvijaju lijekovi koji bi djelovali u tom smislu. Monoklonsko protutijelo protiv ANGPTL3, evinacumab, trenutno je jedini odobreni lijek iz ove skupine. Odobren je 2021. godine kao dodatak drugim lijekovima za smanjenje LDL-K kod odraslih i djece starije od 12 godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Razvijaju se još i vupanorsen, protusmisleni oligonukleotid te AROANG3, siRNA, koji bi djelovali kao inhibitori ANPTL3. Osim što

snižavaju razine LDL-K za 30-50% ovi lijekovi djeluju i na redukciju triglicerida za 25-45%. Konačna klinička primjena agenasa protiv ANGPTL3 ovisit će o budućim istraživanjima. (14)

Isto tako, razvijaju se i lijekovi koji inhibiraju Apo C-III molekulu. Genetska istraživanja potvrdila su Apo C-III kao ciljni protein za liječenje teške i blage do umjerene hipertrigliceridemije. Prvi razvijeni lijek iz ove skupine je volanesorsen, protusmisleni oligonukleotid koji snižava razine triglicerida za 50-70%. Međutim, lijek je doveden u vezu s povećanim rizikom od trombocitopenije pa je 2018. godine FDA objavila da ne odobrava volanesorsen. EMA, s druge strane, odobrila je volanesorsen za nasljedni sindrom hiperhilomikronemije. Trombocitopenija se čini kao nuspojava specifična za ovaj lijek, a ne kao zajednički učinak svih lijekova koji ciljaju Apo C-III. Razvijaju se stoga iduće generacije koje bi trebale zadržati povoljan učinak na lipidni profil, ali sa smanjenim rizikom nastanka trombocitopenije. (14)

## 9. INDIVIDUALIZIRANI PRISTUP

Nakon što smo detektirali poremećenu komponentu lipidograma, na samom početku kliničke procjene bolesnika s dislipidemijom, potrebno je definirati etiologiju poremećaja, odnosno utvrditi radi li se o primarnoj ili sekundarnoj dislipidemiji. Temeljitom anamnezom, fizikalnim pregledom te rutinskim laboratorijskim pretragama potrebno je isključiti ili potvrditi sekundarne uzroke koji su mogli dovesti do povišene razine lipida u plazmi. Također treba u obzir uzeti i mogućnost primarnog, genskog poremećaja te ispitati obiteljsku anamnezu na preuranjene KVB i dislipidemije. Obiteljska anamneza od još je veće važnosti ukoliko bolest nastupi u mlađoj životnoj dobi kada je veća vjerojatnost da se radi o primarnom uzroku. (12)

Treba naglasiti da se liječenjem sekundarnih uzroka može značajno utjecati na razinu lipida u krvi. Na primjer, hipotireoza može biti praćena značajnim povećanjem razine LDL-K dok liječenje iste može rezultirati značajnim smanjenjem LDL-K, često do normalnih vrijednosti. Drugi mogući sekundarni uzroci dislipidemija opisani su u poglavlju 4. (12)

Svrha liječenja dislipidemija je spriječiti razvoj drugih bolesti, pogotovo KVB, a u slučaju značajno povišene razine triglicerida nastoji se prevenirati i razvoj akutnog pankreatitisa. Liječenje sekundarnih uzroka i promjena načina života prvi su terapijski korak. Ipak, većina bolesnika zahtijeva i dodatnu farmakološku terapiju hipolipemicima. (7,12)

Prvi prioritet u liječenju dislipidemija je snižavanje razine LDL-K do ciljnih vrijednosti. LDL-K je terapijski najznačajniji s obzirom da su dokazi koji povezuju snižavanje LDL-K sa smanjenjem KV rizika vrlo jaki, a danas dostupna terapija omogućava njegovu značajnu redukciju. (7)

## 9.1. POVIŠENE VRIJEDNOSTI KOLESTEROLA

ESC/EAS smjernice predlažu pristup liječenju hiperkolesterolemije ovisno o kategoriji KV rizika i vrijednostima LDL-K što je prikazano u tablici 6. Dakle, prvi korak u planiranju strategije liječenja, uz lipidni profil bolesnika, je procjena KV rizika koristeći se SCORE2 ili SCORE2-OP tablicama. (7)

Tablica 6: Terapijske strategije u ovisnosti o KV riziku i razinama LDL-K

Total CV risk (SCORE) %		Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
Secondary prevention	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/B	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	

IZVOR: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Ovisno o kategoriji KV rizika i prisutnosti komorbiditeta definirane su ciljne terapijske vrijednosti što je opisano u poglavlju 6. Smjernice dakle preporučuju snižavanje LDL-K i non-HDL-K do ciljnih vrijednosti koje su određene za svakog pojedinca. (7)

S druge strane, ne postoji donja granica za LDL-K. Mnoge studije su dokazale da niža razina LDL-K donosi samo benefit u smislu redukcije kardiovaskularnih zbivanja. Drugim riječima, za LDL-K vrijedi "što niže to bolje". (7,19)

Iako se ciljne vrijednosti LDL-K kod mnogih pacijenata postižu monoterapijom, značajan broj pacijenata s visokim rizikom ili vrlo visokim razinama LDL-K zahtijeva dodatnu terapiju. U tom slučaju prelazi se na kombiniranu terapiju uporabom više lijekova koji imaju različite mehanizme djelovanja. (14)

Lijekovi prvog izbora su statini. Preporuča se propisivanje statina visokog intenziteta do maksimalno tolerirane doze. U svrhu primarne prevencije najčešće možemo započeti sa statinima umjerenog intenziteta (npr. atorvastatin 10-20 mg ili rosuvastatin 5-10 mg). Doza se po potrebi može povećavati, a ukoliko ciljne vrijednosti nisu postignute niti primjenom statina visokog intenziteta u maksimalnoj dozi, preporuča se kombinacija s ezetimibom. Ako pacijent i dalje ne postiže ciljne vrijednosti LDL-K savjetuje se trojna terapija koja podrazumijeva statin, ezetimib te PCSK9 inhibitor. Dodatak PCSK9 inhibitora izravno statinu također je moguć. (7,12)

Kao prva linija terapije, za osobe koje ispunjavaju sljedeće karakteristike, preporučuje se liječenje maksimalno podnošljivom dozom statina visokog intenziteta (npr. atorvastatin 40-80 mg ili rosuvastatin 20-40 mg): 1. LDL-K >5.0 mmol/L, bez obzira na rizik od ASKVB, 2. osobe s visokim rizikom od ASKVB prema validiranom kalkulatoru rizika, 3. osobe s poznatom kliničkom ASKVB, 4. osobe sa stanjima koja zahtijevaju primjenu statina, uključujući dijabetes, bubrežno oštećenje ili aneurizmu trbušne aorte, 5. LDL-K >3.5 mmol/L i umjereni rizik od ASKVB prema validiranom kalkulatoru rizika. (14)

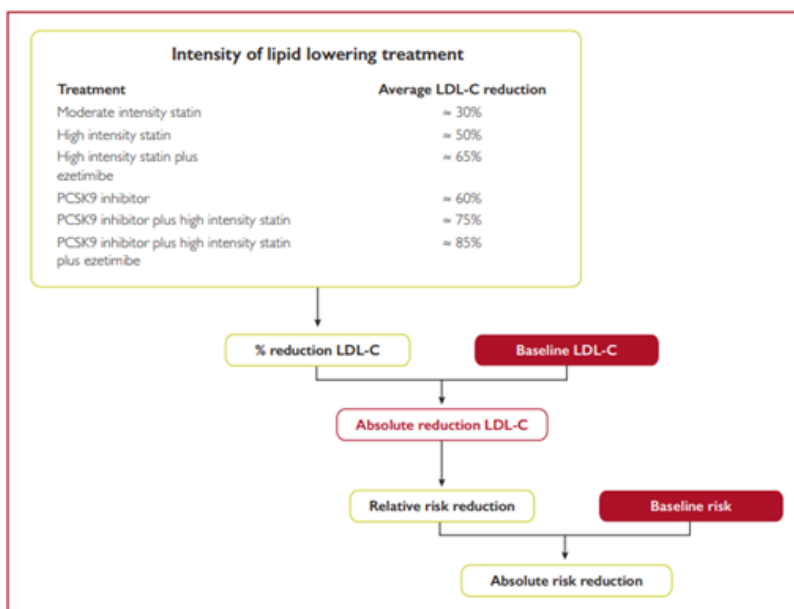


Ako se ciljni LDL-K ne postigne treba dodati dodatne lijekove za snižavanje lipida. Ako je LDL-K relativno blizu cilja, terapiji se može dodati ezetimib, ali ako je LDL-K daleko od cilja, treba razmotriti uporabu PCSK9 inhibitora. (12)

Važno je napomenuti da je dodatak ezetimiba ili PCSK9 inhibitora terapiji statinima pokazao smanjenje kardiovaskularnih događaja. U većini situacija, ezetimib je lijek izbora zbog svoje niske cijene i dugoročne sigurnosne evidencije. Ako LDL-K nije blizu cilja, mogu se koristiti PCSK9 inhibitori. (7,12)

Kao što je prikazano na slici 1, očekivana klinička korist snižavanja razine LDL-K kod svake osobe može se procijeniti. To ovisi o intenzitetu terapije, početnoj razini LDL-K i početno procijenjenom KV riziku. Ovaj jednostavan algoritam može pomoći kliničarima u odabiru odgovarajuće terapije i kvantifikaciji očekivanih koristi terapije snižavanja LDL-K. To olakšava komunikaciju s pacijentima te može pospješiti adheriranost terapiji. (7)

Slika 1: Očekivana klinička korist terapija za snižavanje LDL-K



IZVOR: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

## 9.2. POVIŠENE VRIJEDNOSTI TRIGLICERIDA

Kod osoba s novootkrivenom hipertrigliceridemijom često je u pozadini neki sekundarni uzrok. Rješavanje ovih sekundarnih uzroka ključno je za ispravljanje hipertrigliceridemije u mnogim slučajevima i treba biti prvi korak u liječenju. Naglasak se i ovdje stavlja na modifikaciju životnih navika, pri čemu je poseban fokus stavljen na redukciju tjelesne težine i smanjenu konzumaciju alkohola. Hipertrigliceridemija predstavlja dodatni čimbenik rizika za razvoj KVB. Uz to, ako govorimo o teškoj hipertrigliceridemiji postoji i rizik od nastanka akutnog pankreatitisa. Teška hipertrigliceridemija se definira kao koncentracija triglicerida od najmanje 10 mmol/L s obzirom da se pankreatitis rijetko javlja ispod ove granice. Cilj farmakološkog liječenja je smanjenje rizika od KVB kod osoba s umjerenom hipertrigliceridemijom i smanjenje rizika od pankreatitisa kod osoba s teškom hipertrigliceridemijom. Ukoliko usprkos nefarmakološkim terapijskim mjerama i korekciji sekundarnih uzroka razine triglicerida ostaju povišene daljnji postupci ovise o stupnju hipertrigliceridemije i procijenjenom KV riziku. Većina dostupnih hipolipemika, poput statina, ezetimiba, PCSK9 inhibitora, fibrata i omega-3 masnih kiselina utječe i na razine triglicerida. Lijekovi za snižavanje LDL-K obično imaju umjereni učinak na smanjenje triglicerida (5-15%) dok fibrati i omega-3 masne kiseline imaju znatno veći (25-45%). (14,26)

Kod pacijenta s teškom hipertrigliceridemijom i anamnezom pankreatitisa povezanog s hipertrigliceridemijom ili kod osoba čija je razina triglicerida i dalje veća od 10 mmol/L na ponovljenom lipidogramu, bez očitog sekundarnog uzroka potrebno je liječenje radi zaštite od pankreatitisa. Lijek prvog izbora u tim slučajevima trebao bi biti fibrat. (14)

Inače, za pacijente s teškom hipertrigliceridemijom, farmakoterapija za snižavanje triglicerida obično se odgađa. S obzirom na brzo snižavanje triglicerida koje se može postići strogom prehranom s niskim udjelom masnoća, uz blisko praćenje, moguće je započeti farmakoterapiju i unutar nekoliko dana. (27)

Za sve ostale, ako je potrebno farmakološko liječenje, preferiraju se lijekovi s dokazanom koristi za kardiovaskularni sustav, poput statina, ezetimiba i omega-3 masnih kiselina. Paradoksalno ovi lijekovi nisu tako učinkoviti u snižavanju razine triglicerida kao što su fibrati kod kojih su dokazi o koristi za ASKVB manje uvjerljivi. (14)

Statini se preporučuju kao lijek prvog izbora za smanjenje rizika od KVB kod osoba s visokim rizikom i hipertrigliceridemijom  $>2,3$  mmol/L. Kod pacijenata s visokim ili vrlo visokim rizikom i trigliceridima između 1,5 i 5,6 mmol/L unatoč terapiji statinima, treba razmotriti upotrebu omega-3 masnih kiselina (ikozapent-etil 2x2 g/dan) u kombinaciji sa statinima. Kod pacijenata u primarnoj prevenciji koji postižu ciljne vrijednosti LDL-K, ali imaju trigliceride  $> 2,3$  mmol/L, mogu se razmotriti fenofibrat ili bezafibrat u kombinaciji sa statinima. Kod pacijenata s visokim rizikom koji su postigli ciljne vrijednosti LDL-K, ali imaju trigliceride  $> 2,3$  mmol/L, može se također razmotriti uporaba fenofibrata ili bezafibrata u kombinaciji sa statinima. (7)

Konačno, za osobe s niskim KV rizikom i razinama triglicerida ispod praga za pankreatitis, preporučuje se upravljanje sekundarnim čimbenicima koji doprinose poremećaju. (14)

## 10. PRAĆENJE BOLESNIKA

Lipidogram bi trebalo napraviti najmanje dva puta prije početka farmakološke terapije, a zatim ponoviti 8-12 tjedana nakon početka terapije ili u slučaju prilagodbe doze, kako bi procijenili odgovor na terapiju. Inače, kontinuirano praćenje lipida, jednom kada je postignut cilj LDL-K, preporuča se jednom godišnje za osobe koje se liječe radi sekundarne prevencije KVB ili primarne prevencije s visokim rizikom. Za osobe u primarnoj prevenciji s niskim rizikom i zadovoljavajućim vrijednostima LDL-K prikladno je manje često praćenje, npr. svakih 5 godina. (7,14)

Prije početka terapije statinima treba odrediti ALT i CK kako bi dobili bazalne vrijednosti koje ćemo kasnije moći uspoređivati radi praćenja eventualnih nuspojava. Međutim, rutinsko praćenje navedenih enzima obično nije potrebno. (7)

Za osobe s povišenim vrijednostima transaminaza za više od tri puta u odnosu na gornju granicu normale, razumno je započeti s nižom dozom statina i pratiti transaminaze tijekom postupnog povećanja doze u razmacima 4-12 tjedana. Inače, optimalno je provjeriti ALT jednom, 8-12 tjedana po započinjanju terapije ili u slučaju povećanja doze. Rutinska kontrola ALT-a tijekom terapije se ne preporučuje, ali bi se dakako trebala učiniti u slučaju kliničke sumnje na oštećenje jetre. Blago i tipično prolazno povećanje ALT-a javlja se kod otprilike 2% pacijenata, a normalizacija se opaža nastavkom terapije. Ipak, tijekom terapije fibratima preporučuje se redovito praćenje ALT-a. (7)

Rutinsko praćenje CK nema prediktivnu vrijednost za rabdomiolizu budući da se razine mogu povećati iz mnogih razloga, uključujući ozljedu mišića ili prekomjerno tjelesno vježbanje. Međutim, CK treba odmah procijeniti kod pacijenata koji se javljaju s boli i slabostima mišića, posebno kod starijih osoba. Terapiju treba prekinuti ako se CK poveća više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. (7)

Zbog nešto povećane učestalosti pojave dijabetesa tijekom terapije statinima, preporučuje se redovita provjera HbA1c kod pacijenata s visokim rizikom od razvoja dijabetesa i pri visokim dozama statina. Skupine koje treba uzeti u obzir za kontrolu glukoze su stariji pacijenti, pacijenti s metaboličkim sindromom, pretilošću ili znakovima inzulinske rezistencije. (7)

## 11. RASPRAVA

Dislipidemije predstavljaju jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj KVB koje su danas vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u svijetu. Prevalencija dislipidemija u općoj populaciji je velika, a dodatna je poražavajuća činjenica da čak polovina ljudi s povišenim vrijednostima kolesterola nije niti svjesna svog stanja, što znači da nije niti liječena. Nerijetko je prva manifestacija bolesti akutna komplikacija u smislu moždanog ili srčanog udara. Ovakvi scenariji ne bi se trebali događati s obzirom da se KVB mogu prevenirati direktno djelujući na faktore rizika. Stoga su kontrola i liječenje dislipidemije, hipertenzije te šećerne bolesti od neizmjernog značaja u prevenciji KVB. Sva navedena stanja karakterizira dugi asimptomatski tijek te ih je opravdano nazivati „tihim ubojicama“. To dakako otežava postavljanje dijagnoze u ranim fazama bolesti kada bi liječenje rezultiralo najboljim ishodom. Važnost edukacije stanovništva o ovim bolestima sama se nameće, a upravo je edukacija ključ prevencije KVB. Terapijski pristup, uz farmakološko liječenje podrazumijeva i nefarmakološke mjere, a upravo kombinacija oboje donosi dugoročno najbolje rezultate u smislu smanjenja KV rizika. Iako je danas dostupna farmakološka terapija učinkovita u snižavanju razine lipida u krvi to ne bi smjelo umanjiti važnost nefarmakoloških mjera. Bolesnike je stoga nužno poticati na usvajanje zdravih životnih navika poput redovite tjelesne aktivnosti, prehrane sa smanjenim udjelom zasićenih masti i trans masti, prestanka pušenja itd. Individualizirani terapijski pristup svakom pacijentu, dvosmjerna komunikacija, edukacija i redovito praćenje bolesnika ključ su uspjeha u kontroli dislipidemija. (3,16)

## 12. ZAKLJUČAK

Terapijski pristup dislipidemijama temelji se na kombinaciji promjene životnog stila i farmakoterapije. Poseban naglasak stavljen je na snižavanje LDL-K s obzirom na njegovu glavnu ulogu u patogenezi KVB. Statini, koji su najčešće propisivani lijekovi za snižavanje kolesterola, ostaju osnova farmakoterapije. Međutim, nove klase lijekova, poput PCSK9 inhibitora pokazuju obećavajuće rezultate u postizanju dodatnog hipokolesterolemijskog učinka kod pacijenata koji ne postižu ciljne vrijednosti statinima. Ove nove terapijske opcije posebno su korisne kod pacijenata s visokim i vrlo visokim KV rizikom. Povezanost KVB sa modernim načinom života dobro je poznata stoga se sve veća važnost pridaje i promociji zdravih životnih navika.

Nekontrolirane dislipidemije mogu dovesti do ozbiljnih, životno ugrožavajućih zdravstvenih stanja, stoga je važno što prije dijagnosticirati i pravilno liječiti ove poremećaje. Individualizirani pristup omogućuje ciljano liječenje i optimizaciju terapije kako bi se postigli najbolji rezultati u prevenciji KVB. Budući da se razumijevanje dislipidemija i njihova liječenja nastavlja razvijati, važno je pratiti nove smjernice i istraživanja kako bismo pružili najbolju moguću skrb pacijentima s ovim poremećajima.

### 13. SAŽETAK

Dislipidemije su heterogena skupina poremećaja karakterizirana abnormalnostima u koncentraciji lipida u krvi. Predstavljaju jedan od vodećih faktora rizika za razvoj KVB stoga je njihovo liječenje važan dio prevencije ovih bolesti. Klinički najznačajnija je hiperkolesterolemija, a terapijske mjere, farmakološke i nefarmakološke, naglašavaju važnost snižavanja LDL-K s obzirom na njegovu glavnu ulogu u progresiji ateroskleroze. Nefarmakološke mjere, koje podrazumijevaju redovitu tjelesnu aktivnost, redukciju tjelesne težine, prilagođenu prehranu, umjerenu konzumaciju alkohola te prestanak pušenja, preporučuju se svim bolesnicima s abnormalnim lipidnim profilom kao prvi korak u liječenju. Individualizirani pristup svakom pacijentu ključan je za postizanje optimalnih rezultata, a odabir odgovarajuće farmakoterapije temelji se na lipidnom profilu bolesnika, KV riziku i prisutnosti komorbiditeta. Smjernice preporučuju terapiju statinima visokog intenziteta do maksimalno podnošljive doze kao prvi korak usmjeren ka postizanju ciljnih vrijednosti LDL-K. Ciljne vrijednosti definirane su za svaku kategoriju KV rizika. Ako ciljni LDL-K nije postignut terapija se intenzivira najčešće dodavanjem ezetimiba i/ili PCSK9 inhibitora. Kombinacije različitih lijekova mogu se koristiti kako bi se postigao optimalan rezultat u smanjenju KV rizika.

Ključne riječi: KVB, hiperkolesterolemija, ateroskleroza, KV rizik, statin, ezetimib, PCSK9 inhibitor



## 14. SUMMARY

Dyslipidemias are a heterogeneous group of disorders characterized by abnormalities in blood lipid concentrations. They represent one of the leading risk factors for the development of cardiovascular disease (CVD), which makes their treatment an important part of CVD prevention. Among dyslipidemias, hypercholesterolemia is clinically the most significant. Therapeutic measures, both pharmacological and non-pharmacological, emphasize the importance of LDL-C reduction due to its central role in the progression of atherosclerosis. Non-pharmacological measures, including regular physical activity, weight reduction, appropriate diet, moderate alcohol consumption and smoking cessation, are recommended for all patients with an abnormal lipid profile as the initial step in the treatment. An individualized approach to each patient is crucial for achieving optimal results and the selection of appropriate pharmacotherapy is based on the patient's lipid profile, cardiovascular risk (CV risk) and presence of comorbidities. Guidelines recommend high-intensity statin therapy up to the maximum tolerated dose as the first step towards achieving target LDL-C levels. Different target values are defined for each CV risk category. If the target LDL-C is not achieved, therapy is intensified, most commonly by adding ezetimibe and/or PCSK9 inhibitors. Combinations of different drugs can be used to achieve optimal results in reducing CV risk.

Key words: cardiovascular disease (CVD), hypercholesterolemia, atherosclerosis, cardiovascular risk (CV risk), statin, ezetimibe, PCSK9 inhibitor

## 15. LITERATURA

1. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 10.5.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
2. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 10.5.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul, Tonstad S, Tsioufiskp, van Dis I, van Gelder IC, Wannerc, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42(34):3227-3337.
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
5. Lipids [Internet]. Physiopedia. [citirano 8.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.physio-pedia.com/Lipids>
6. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harperova ilustrirana biokemija. 28. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1):111-188.
8. Rosenson RS. Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis. U: UpToDate, Freeman MW ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 20.5.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
9. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11):5880.
10. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
11. Dyslipidemia - Endocrine and Metabolic Disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 10.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/dyslipidemia>
12. Feingold KR. Approach to the Patient with Dyslipidemia. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, i ostali, urednici. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citirano 10.5.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326736/>
13. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija.* 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.

14. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev.* 2022; 43(4):611-653.
15. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med.* 2021; 3(1):15-23.
16. Martone AM, Landi F, Petricca L, Paglionico A, Liperoti R, Cipriani MC, Ciciarello F, Rocchi S, Calvani R, Picca A, Marzetti E, Santoro L. Prevalence of dyslipidemia and hypercholesterolemia awareness: results from the Lookup 7+ online project. *Eur J Public Health.* 2022; 32(3):402-407.
17. 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(25):2439-2454.
18. SCORE2-OP 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(25):2455–67.
19. Skorić B. Što je novo u posljednjim smjernicama o liječenju dislipidemija Europskoga kardiološkog društva i Europskoga društva za aterosklerozu? *Cardiol Croat.* 2021; 16(1–2):87–95.
20. Lešić T, Vahčić N, Krešić G, Pleadin J. Prirodne i industrijske trans masne kiseline – pojavnost i utjecaj na ljudsko zdravlje. *MESO Prvi Hrvat Časopis O Mesu.* 2020; 22.(1):56–67.
21. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
22. Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA Reductase Inhibitors. U: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 23.5.2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/>*

23. Gouni-Berthold I, Berthold HK. PCSK9 antibodies for the treatment of hypercholesterolemia. *Nutrients*. 2014; 6(12):5517-33.
24. Pirillo A, Catapano AL. Inclisiran: How Widely and When Should We Use It? *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24(10):803-811.
25. Nishikido T. Clinical potential of inclisiran for patients with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2023; 22(1):20.
26. Khan TZ, Schatz U, Bornstein SR, Barbir M. Hypertriglyceridaemia: contemporary management of a neglected cardiovascular risk factor. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2021; 2021(3):e202119.
27. Rosenson RS, Eckel RH. Hypertriglyceridemia in adults: Management. U: UpToDate, Freeman MW ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citirano 25.5.2023.]  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

## **16. ŽIVOTOPIS**

Paula Vuksanović rođena je 12. svibnja 1998. godine u Požegi. Po završetku zagrebačke XV. gimnazije, 2016. godine upisuje studij Medicine pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.