

Managementul dislipidemieii în asistența medicală primară

Judith R Brouwer¹, Anja J Gerrits¹, Carlos Brotons², Didier Duhot³, Monika Hollander⁴, Christos Lionis⁵, Michaela Macháčková⁶, Walter Marrocco⁷, Jan Oltrogge⁸, Clare J Taylor⁹, Frank LJ Visseren¹⁰, FD Richard Hobbs⁹, *

For author affiliations, see page 15.

Rezumat

Bolile cardiovasculare (BCV), cele mai importante afecțiuni care ar putea fi prevenite, reprezintă o povară atât pentru individ cât și pentru societate. Profilul lipidic crescut, în special lipoproteinele cu densitate mică (LDL-colesterol) reprezintă un factor de risc cardiovascular major. S-a dovedit că există terapii hipolipemiante care pot scădea riscul cardiovascular. Totuși multe persoane rămân la risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare din cauza slabei aderențe la tratament, a utilizării neadecvate a terapiilor existente și/sau răspunsului individual la tratament. Acest Ghid Practic al EPCCS oferă o scurtă prezentare privind necesitatea scăderii lipidelor la persoanele aflate la risc CV crescut și un ghid practic pentru managementul pacienților cu dislipidemie în asistența medicală primară, cu evidențierea provocărilor cu care ne confruntăm în realitatea clinică. Documentul analizează modul de abordare a intoleranței (percepută) la statine și a efectelor negative ale materialelor din mass-media despre terapia hipolipemiantă. În cele din urmă sunt discutate progresele realizate în medicina personalizată și modul în care aceasta va afecta deciziile de tratament și comunicarea riscurilor pacienților.

Cuprins

Introducere	1	Terapii hipolipemiante disponibile în prezent	7
Factori de risc CV și evaluarea riscului CV	2	Statinele	7
Managementul lipidelor	2	Fibrații și sechestanții de acizi biliari	7
Dovezi privind scăderea riscului CV de către medicamente hipolipemiante	2	Terapii suplimentare de scădere a lipidelor : ezetimib și inhibitorii de PCSK9	7
LDL-c este un factor de risc important	2	Beneficiile terapiei hipolipemiantă înafara scăderii nivelului de LDL-c	8
Alte lipide și lipoproteine utilizate ca markeri de risc	3	Provocările cu care ne confruntăm în realitatea clinică	9
LDL-c ca țintă terapeutică	3	Respectarea ghidurilor	9
Evaluarea riscului CV	4	Intoleranța la statine – fapte și soluții	9
Grupuri speciale de pacienți	4	Gradul de mediatizare a statinelor afectează aderența	10
Opțiuni de management pentru hipercolesterolemie	5	Variabilitatea individuală în răspunsul la tratament	11
Măsuri nefarmacologice de control al nivelului seric de colesterol	5	Mesaje cheie	12
Recomandările de ghid privind opțiunile terapeutice farmacologice	6	Referințe	14

Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă cea mai importantă patologie cu care se confruntă cele mai multe societăți din lume care ar putea fi prevenite (1) atât în ceea ce privește problemele cu care se confruntă

persoanele afectate și mortalitatea lor prematură, cât și povara pe care o reprezintă pentru sistemele de sănătate, datorită numărului mare de pacienți și costurile pe care le implică, în special cu spitalizarea și costurile sociale. Există o bază imensă de dovezi care stau la baza managementului strategiilor de reducere a factorilor

clasici de risc CV și de ameliorare a prognosticului după evenimente majore. Unul dintre cei mai importanți factori de risc CV este profilul lipidic crescut, în special lipoproteinele cu densitate mică (LDL-colesterol) și impactul asupra nivelului total de colesterol. Acest document se concentrează pe acest aspect.

Factori de risc CV și evaluarea riscului CV

Deși acest ghid se concentrează asupra modificărilor lipidelor, este important să accentuăm faptul că majoritatea pacienților necesită o abordare comprehensivă și simultană a factorilor de risc CV pentru a reduce riscul de evenimente CV majore. Dislipidemia, hipertensiunea arterială și hiperglicemia contribuie la creșterea riscului CV, iar ghidurile naționale și internaționale recomandă gestionarea tuturor domeniilor simultan. În plus, pentru a stabili dacă un pacient se află la risc CV se utilizează metode formale de calcul validate (SCORE, Framingham, QRisk). Din acest motiv mulți pacienți cu niveluri modeste ale unor multipli factori de risc pot avea un risc CV global foarte înalt. Recomandările privind managementul unui singur factor de risc rămân totuși valabile deoarece mulți pacienți din asistența medicală primară au factori de risc izolați. În plus, după luarea deciziei de modificare a profilului lipidic ca parte a riscului CV global, opțiunile și strategia de tratament trebuie să fie clare.

Acest document cuprinde strategiile de evaluare a riscului CV global în scopul de a decide care dintre pacienți vor beneficia de modificările profilului lipidic mai mult decât doar simpla lor scădere, conform Ghidului de Prevenție a Bolilor CV al Societății Europene de Cardiologie (2) și altor ghiduri de management a factorilor de risc individuali. În plus sunt disponibile și alte ghiduri ale EPCCS în asistența medicală primară, și anume managementul prevenirii accidentului vascular cerebral, managementul pacienților cu insuficiență cardiacă și stimularea schimbărilor de comportament în scopul scăderii riscului CV (vezi ipccs.org). Ghidurile de diabet și hipertensiune arterială sunt în curs de apariție.

Managementul lipidelor

Deși sunt disponibile terapii hipolipemice care scad riscul CV, multe persoane rămân totuși la risc înalt de a avea evenimente CV. La aceasta contribuie diferiți factori precum: slaba aderență la tratament, perceperea unor efecte adverse la tratament și folosirea neadecvată a terapiilor existente. În plus, există o variabilitate în

răspunsul pacienților la tratament. Se fac progrese privind medicina personalizată; numărul mare de dovezi acumulate ajută la obținerea unei mai bune viziuni de ansamblu asupra modului corect de administrare a tratamentului persoanei potrivite, în momentul potrivit. Printre cele mai mari provocări pentru un clinician se numără nevoia de a interpreta rezultatele trialurilor clinice randomizate și să-l aplice într-un mod cât mai personalizat pacientului.

Toate aceste aspecte vor fi discutate în acest document, al cărui scop este de a ghida medicii generalişti și ceilalți profesioniști din asistența medicală primară în vederea managementului hiperlipidemieii în asistența medicală primară. Acest document se bazează pe sumarizarea dovezilor asupra dislipidemieii prezentate în timpul întâlnirii anuale a EPCCS din 2018 și pe discuțiile care au urmat între medicii generalişti din Europa. Acesta oferă o scurtă prezentare științifică și un ghid practic, care se concentrează pe provocările întâlnite în realitatea clinică.

Dovezi privind scăderea riscului CV de către medicamente hipolipemice

LDL-c este un factor de risc important

Colesterolul și trigliceridele circulă în plasmă legate de proteine, ca lipoproteine. Hiperlipidemia este unul dintre cei mai importanți factori de risc CV, mai ales LDL-c, principalul transportor de colesterol în plasmă. Există asociații pozitive semnificativ statistic atât între colesterolul total și bolile CV, cât și între LDL-c și acestea (3). Dovezile care au demonstrat că LDL-c este o particulă aterogenă, asociată cu bolile CV sunt copleșitoare (3).

De exemplu, studiul INTERHEART(4) a examinat factorii de risc asociați infarctului miocardic acut (IM). INTERHEART este unul dintre cele mai mari studii din medicină, care a implicat peste 30000 de pacienți cu IM din 52 de țări. Riscul estimat a fost ajustat cu vârsta, sexul și regiunea geografică. Rezultatele au arătat că fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea și obezitatea abdominală sunt factori de risc importanți, ce cresc riscul de la 2 la 4 ori. Raportul LDL-c/HDL-c s-a dovedit a fi cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea IM acut în studiul INTERHEART. Pe de altă parte, studiul a arătat și efectele cardioprotectoare ale consumului de fructe și legume, activității fizice, consumului moderat de alcool, ultimele două fiind mai evidente la femei decât la bărbați (4).

Un număr mare de studii, cu cele mai multe dovezi privind terapia cu statine, au arătat că scăderea LDL-c reduce în mod considerabil evenimentele CV (scăderea LDL-c cu 1 mmol determină o reducere cu 23% a riscului de evenimente CV și o reducere cu 21% a accidentelor vasculare cerebrale) (5) și proporțional, indiferent de nivelul de referință a LDL. Deși, în mod teoretic, toți oamenii ar trebui să prezinte o reducere asemănătoare a riscului relativ consecutiv tratamentului cu statine, oricare ar fi nivelul de referință al LDL, reducerea absolută a riscului va fi mai mare în cazul celor aflați la risc mai înalt. Prin urmare, ținând cont de balanța cost – eficiență și în scopul de a evita administrarea medicamentelor tuturor persoanelor adulte, cele mai multe țări definesc niveluri țintă ale LDL-c. În cele mai multe țări europene, un nivel de LDL-c de 2,6 mmol/L (100mg/dL) reprezintă ținta tratamentului pentru pacienții cu risc crescut de evenimente CV, dar această țintă scade la pacienții aflați la risc foarte înalt (cum ar fi după evenimente CV) la 1,8 mmol/L (70 mg/dL). Prin urmare, recomandările țintelor de tratament pot fi modificate în funcție de diferitele niveluri de risc, după cum vom discuta mai jos.

Pe lângă accentuarea rolului important al reducerii nivelului crescut de LDL-c pentru a scădea riscul CV, este important de subliniat și faptul că LDL-c crescut este un factor de risc și nu doar un diagnostic. Astfel, se recomandă căutarea bolii de bază, de exemplu o cauză genetică a hipercolesterolemiei sau hipotiroidismul. Pacienții cu dislipidemie familială trebuie trimiși către specialist. În cazul hipotiroidismului, tratamentul bolii de bază poate îmbunătăți hiperlipidemia fără a fi nevoie de terapie hipolipemiantă.

Alte lipide și lipoproteine utilizate ca markeri de risc

Studiile randomizate Mendelian au sugerat faptul că fracțiunea remanentă a colesterolului (= colesterol total – (LDL-c + HDL-c)) poate reprezenta o cauza a aterogenezei. Nivelul crescut de trigliceride reprezintă de asemenea un factor independent de risc, dar asocierea hipertrigliceridemieii cu bolile cardiovasculare este mai slabă decât a hipercolesterolemiei (6). Întrucât dovezile din trialurile clinice randomizate sunt limitate, țintele tratamentului pentru hipertrigliceridemie nu sunt bine definite. Totuși, trigliceridemie a jeun > 1,7 mmol/L (150 mg/dL) este considerat în mod curent un marker de risc crescut. Nu există dovezi pentru ținte ale terapiei sub această valoare.

Un alt factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare îl reprezintă nivelul scăzut de HDL-c (7). Studiile care au evaluat modalitățile farmacologice de creștere a nivelului de HDL-c nu au putut evidenția direct un beneficiu clinic semnificativ al acestei creșteri. De aceea, nivelul de HDL-c ar trebui să fie considerat mai degrabă un marker de risc, decât un factor de risc. Un studiu recent randomizat Mendelian a sugerat faptul că HDL-c nu este factor cauzal în bolile CV (8). Astfel, HDL-c scăzut este un marker de risc, dar nu o țintă terapeutică, iar activitatea fizică și stilul de viață sănătos joacă un rol important în creșterea nivelului de HDL-c (2).

Măsurarea nivelurilor serice ale lipidelor și lipoproteinelor, altele decât LDL-c, sunt astfel utilizate pentru a rafina evaluarea riscului (2). Lipoproteina A (Lp(a)) este un alt factor puternic de risc CV independent. Nivelul Lp(a) este determinat în mare parte genetic și în prezent nu se recomandă ținte terapeutice pentru acesta (2, 9).

Nivelurile de ApoB par să aibă o valoare predictivă pentru boli CV similară cu cea a LDL-c (10). Măsurarea ApoB este mai precisă decât măsurarea LDL-c, în special la indivizii cu hipertrigliceridemie (> 3,4 mmol/L sau > 300 mg/dL) (11). Nivelurile de ApoB nu au fost incluse în recomandările actuale de calculare a riscului. Prin urmare, scăderea LDL-c rămâne cea mai importantă țintă de tratament în vederea scăderii riscului CV.

LDL-c ca țintă terapeutică

Există numeroase dovezi care arată că terapia hipolipemiantă scade semnificativ riscul CV. Un număr mare de studii a arătat că riscul CV este cu atât mai scăzut cu cât nivelul de LDL-c este mai scăzut (12). O metaanaliză care a cuprins 174.000 de participanți din 27 de trialuri a arătat o reducere relativă a bolilor CV paralel cu scăderea LDL-c, dependentă de doza de statine, reducerea cu 1mmol/L a LDL-c fiind asociată cu o reducere relativă a bolilor CV letale și a IM nefatal cu aproximativ 20-25% (5,13). Acest efect al scăderii LDL-c a fost observat în studii, atât la pacienții cu istoric de boala vasculară, cât și la cei fără istoric de boală vasculară și a fost asemănător pentru bărbați și femei (13). În plus, o doză mai mare de statine a fost mai eficientă în scăderea evenimentelor CV la pacienții cu boală coronariană stabilă, decât o doză mai mică (atorvastatina 80 mg vs 10 mg) (14). În mod asemănător, studiul IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) a arătat o eficacitate superioară a statinelor

potente, comparativ cu statine mai puțin potente în tratamentul de prevenție secundară a pacienților după IM (15).

Mesaje cheie

Există dovezi copleșitoare care au demonstrat că LDL-c este o particulă aterogenă și că reprezintă un factor de risc major pentru bolile CV.

Scăderea nivelului de LDL-c reduce substanțial evenimentele CV.

Nivelurile serice de lipide și lipoproteine, altele decât LDL-c, pot fi utilizate ca markeri de risc, în timp ce LDL-c este, în prezent, singurul factor de risc dovedit dintre lipide, reprezentând o țintă importantă de tratament în vederea reducerii riscului CV.

Evaluarea riscului CV

Majoritatea trialurilor randomizate în care a fost studiată scăderea LDL-c au comparat mai degrabă diferite regimuri de tratament și intensitatea lor, decât efectul clinic al atingerii țintelor specifice de tratament. Totuși, majoritatea ghidurilor recomandă începerea tratamentului la un anumit nivel al LDL-c la pacienții cu risc crescut de evenimente CV. Din cauza lipsei de dovezi din trialuri clinice randomizate asupra beneficiilor acestor ținte de tratament, majoritatea lor sunt stabilite prin consens. Pentru diferite niveluri de risc au fost definite diferite ținte de tratament; se face astfel o diferențiere între risc scăzut sau moderat (LDL-c < 3 mmol/L sau < 115 mg/dL), înalt (LDL-c < 2,6 mmol/L sau < 100 mg/dL) și foarte înalt (LDL-c < 1,8 mmol/L sau < 70 mg/dL). Sunt disponibile numeroase instrumente, cu ajutorul cărora putem determina care dintre pacienții cu boală CV ar trebui să beneficieze de tratament. Unii pacienți cu boli specifice, cum ar fi insuficiența renală sau diabetul zaharat pot fi clasificați direct în categoria de risc înalt, fără a fi nevoie de evaluarea riscului CV. Pentru ceilalți, ghidurile ESC recomandă utilizarea SCORE pentru a evalua riscul unui prim eveniment fatal aterosclerotic în următorii 10 ani, bazându-se pe raportul colesterol total/HDL-c, vârstă, sex, statusul de fumător și presiunea arterială sistolică (2,16). Alte instrumente validate pentru estimarea riscului CV sunt scorul de risc Framingham pentru incidența bolilor CV sau decesul în următorii 10 ani (17) și scorul britanic QRISK2 pentru incidența bolilor CV sau decesul în următorii 10 ani (18). SMART (Second Manifestations of Arterial Disease) a fost validat pentru a fi utilizat la

pacienții cu boli vasculare (19). Calcularea riscului CV poate să orienteze deciziile de management și să prevină sub- și supratratarea pacienților. Trebuie menționat faptul că riscul evenimentelor nefatale este mai mare decât riscul evenimentelor fatale, dacă evaluarea se face utilizând SCORE. Un studiu efectuat în Olanda, sugerează faptul că riscul total de evenimente CV este aproximativ de 4 ori mai mare decât riscul de evenimente CV fatale a bărbați, iar pentru femei ar putea fi utilizată o multiplicare de 4 ori a riscului obținut din SCORE. Pentru vârstnici, factorul de multiplicare este mai mic de 3, întrucât pentru aceștia primul eveniment este mai probabil să fie fatal (20).

Grupuri speciale de pacienți

Când se utilizează tabelele de risc SCORE se acordă aceeași atenție, atât tinerilor, cât și vârstnicilor. Tinerii pot avea conform hărții SCORE un risc absolut scăzut, în timp ce riscul lor relativ ar putea fi înalt, ca urmare a cumulării factorilor de risc care ar necesita schimbarea stilului de viață. Când ne referim la risc, ar putea fi mai sugestiv să le vorbim pacienților despre riscul lor relativ prin comparare cu riscul persoanelor de aceeași vârstă sau să calculăm riscul vârstei lor sau riscul pe viață, sau beneficiul pe viață exprimat ca ani fără boli CV câștigați. Modificările stilului de viață pot scădea în mod semnificativ riscul relativ și pot diminua creșterea riscului care are loc, în mod normal, cu vârsta.

Conform tabelului de risc SCORE, persoanele în vârstă de 65 de ani și peste 65 ani au un risc crescut sau foarte crescut. Asta ar însemna că majoritatea vârstnicilor ar fi eligibili pentru tratamentul hipolipemiant. Este discutabil dacă aceasta ar fi o strategie foarte bună, deoarece harta de risc SCORE nu ține cont de cumulul de riscuri. De fapt, riscul cardiovascular crescut la vârstnicii de peste 70 de ani este des întâlnit, conform unui studiu care a analizat datele din trialurile PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) și ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) (21). Aceste studii au arătat că aproximativ 25% dintre vârstnicii fără boli cardiovasculare au un risc de evenimente CV majore (IM, accident vascular cerebral, deces de cauză cardiacă) sub 20%. La cei fără boli vasculare, riscul mediu a fost de 26,4%. Dintre vârstnicii cu boli vasculare, doar 1,4% au avut un risc la 10 ani sub 10% și riscul mediu de evenimente CV majore de 46,9%. Datorită riscului mare de recurență a unui eveniment CV, în scopul prevenției secundare a evenimentelor CV

majore, este mai benefică tratarea farmacologică a tuturor pacienților vârstnici, decât tratamentul bazat pe predicție. Aceleași studii au arătat o reducere a riscului absolut de evenimente CV majore în următorii 10 ani de 7,8% (IQR: 6,8 – 8,6). La vârstnicii fără boală vasculară, reducerea riscului absolut al evenimentelor CV majore a fost de 2,9% (IQR: 2,3 – 3,6%) (21). Terapia hipolipemiantă a redus riscul CV cu aproximativ 20% (22), iar efectele ei au fost mai evidente în special la cei cu istoric de boală vasculară. Este mai puțin clar dacă vârstnicii fără istoric de evenimente CV beneficiază de prevenție primară prin utilizarea terapiei cu statine. La pacienții vârstnici și/sau fragili pot apărea complicații în managementul riscului CV, datorită polipragmaziei (≥ 5 agenți terapeutici). Deoarece terapia hipolipemiantă vizează atingerea unui risc calculat la 10 ani, ar trebui luată în considerare speranța de viață a individului și pusă în balanță cu efectele adverse ale terapiei hipolipemiante intensive.

În concluzie, riscul CV este adesea supraestimat la vârstnici. Pentru managementul riscului CV la vârstnici ar fi util un calculator de risc specific pentru acest subgrup de pacienți (23), care să ia în considerare riscurile concomitente (21).

Mesaje cheie

Au fost stabilite diverse ținte de tratament pentru diferite niveluri de risc; cu cât riscul este mai mare, cu atât ținta de tratament este mai joasă.

Instrumentele de evaluare a riscului CV pot orienta deciziile de management și să prevină astfel supra- sau subtratarea pacienților.

Tabelele de risc SCORE pot subestima riscul la persoanele tinere și supraestima riscul la persoanele vârstnice. La persoanele tinere este mai sugestiv să se vorbească despre riscul relativ față de persoanele de aceeași vârstă sau de riscul vârstei sau riscul pe viață. Pentru pacienții vârstnici ar trebui utilizat un calculator de risc specific lor.

Opțiuni de management pentru hipercolesterolemie

Măsuri nefarmacologice de control al nivelului seric de colesterol

La indivizii cu risc scăzut sau mediu ținta de LDL-c < 3 mmol/L ar trebui obținută fără tratament. Modificarea stilului de viață este eficientă în ceea ce privește profilul lipidic al individului și, într-o manieră mai modestă, asupra scăderii generale a riscului CV (2, 24). Efectul modest este o consecință a riscului mai mic asociat cu schimbări de dietă și a stilului de viață. În plus, există efecte favorabile suplimentare ce contribuie la scăderea riscului CV, precum: managementul greutateii, inflamația sistemică și sensibilitatea periferică la insulină. Modificările generale ale stilului de viață pot reduce LDL-c cu 6-10%.

Acizii grași din dietă și colesterolemia

Dovezile disponibile în prezent indică rolul consumului de acizi grași saturați-trans, în creșterea colesterolului total și a nivelului de LDL-c. Pe de altă parte, acizii grași polinesaturați-cis (și anume, cei din seria n-6 precum acidul linoleic) produc efecte opuse. De asemenea, acizii grași mononesaturați, precum acidul oleic, reduc colesterolul total și nivelurile de LDL-c, însă într-o măsură mai mică decât cei din seria n-6 polinesaturați (25).

Un aport de lipide de 30-35% din totalul caloriilor ar fi probabil adecvat pentru a controla colesterolemia totală și LDL-c în țările vestice. Aportul de grăsimi nesaturate ar trebui să fie limitat la $< 10\%$, iar aportul de acizi grași trans ar trebui să fie limitat la aportul din produsele lactate și să nu depășească 1% din aportul energetic total.

Colesterolul din dietă și colesterolemia

Rolul exact și contribuția colesterolului alimentar (colesterolul este prezent numai în produsele alimentare animale) la colesterolemie și aterogeneză sunt subiecte încă neclarificate în totalitate, deși s-a dovedit faptul că aportul de colesterol din dietă crește nivelul de LDL-c. Cu toate acestea, efectul colesterolului alimentar asupra nivelurilor de LDL-c este mai puțin evident decât cel al acizilor grași trans saturați. Cele mai recente dovezi oferă o nouă perspectivă asupra rolului colesterolului alimentar în managementul colesterolemiei. Cu toate acestea, nu este recomandat să se depășească un aport zilnic de colesterol de 300 mg.

Fibrele din dietă și colesterolemia

Fibrele din dietă produc efecte notabile asupra lipidelor și lipoproteinelor plasmatiche. Acest efect este mai accentuat pentru fibrele solubile sau gel-formatoare precum pectinele, guma, beta-glicanii, mucilagii și hemiceluloza, care se găsesc în cereale cum ar fi orzul și ovăzul și în leguminoase. Consumul zilnic a 5-10 g de fibre solubile, cum ar fi beta-glicani, glico-mannan, guar și psyllium, reduc LDL-c cu ~ 5% (26). O meta-analiză (27) a concluzionat că fiecare gram de fibre solubile reduce colesterolemia totală cu ~ 2 mg / dL și LDL-c cu ~ 2,5 mg / dL, cu mici variații datorate grupurilor de studiu și dozelor. Fibrele reduc absorbția colesterolului în ileon și cresc excreția acestuia în fecale. Fibrele solubile nu au însă un impact semnificativ asupra concentrațiilor plasmatiche ale triacilglicerolilor și HDL-c.

Un aport zilnic de fibre de 25-30 g poate avea un rol semnificativ în reducerea colesterolului; fibrele solubile și sub formă de gel sunt mult mai eficiente decât fibrele nesolubile, iar creșterea aportului fibrelor solubile cu 5 g/zi poate scădea colesterolemia totală și LDL-c.

Modificări ale greutateii corporale și colesterolemia

La pacienții supraponderali sau obezi apar modificări în profilul lipidelor plasmatiche. Cu toate acestea, scăderea în greutate este asociată cu o scădere modestă, dar statistic semnificativă, a nivelului total de colesterol și nivelului de LDL-c din plasmă. Efectele scăderii ponderale asupra trigliceridelor sunt de obicei mai accentuate, iar modificările HDL-c sunt variate (6).

Activitatea fizică și controlul nivelului de colesterol

Activitatea fizică are efecte benefice asupra multor factori de risc, ameliorează profilul lipidic și ajută la controlul greutateii și hipertensiunii arteriale (28).

Studiile observaționale au indicat faptul că impactul cel mai mare al activității fizice asupra fracțiilor lipidice se manifestă cu precădere asupra HDL-c, care tinde să crească, și asupra trigliceridelor care tind să scadă la persoanele active comparativ cu grupul de control al persoanelor inactive. Modificările colesterolului total seric și nivelului de LDL-c sunt mai puțin semnificative.

Modificările stilului de viață, cuprinzând dieta sănătoasă, exercițiul fizic, abandonarea fumatului, ar trebui să fie discutate și promovate, ținând cont de cele de mai sus. Profesioniștii din asistența medicală primară se află într-o

poziție bună pentru a observa care dintre intervențiile asupra stilului de viață ar putea fi benefice individului, dar nu știu întotdeauna cum ar putea să stimuleze schimbările stilului de viață la pacienții lor. Un alt document-ghid al EPCCS pentru asistența medicală primară prezintă dovezi despre ingredientele strategiilor de succes, vizând schimbarea comportamentului și interviul motivațional, precum și care dintre comportamentele și rezultatele clinice ar putea fi îmbunătățite prin diferite tipuri de strategii (vezi ipccs.org).

Recomandările de ghid privind opțiunile terapeutice farmacologice

Foarte pe scurt, pentru categoriile de risc înalt, când este necesară farmacoterapia pentru atingerea țintelor recomandate, Ghidul ESC de prevenție a bolilor CV (2) consideră statinele ca primă linie de tratament. Statinele ar trebui să fie prescrise în doza maximă tolerată pentru a atinge ținta. Dacă țintele nu sunt atinse, tratamentul cu statine poate fi combinat cu ezetimib și/sau sechestranți ai acizilor biliari. Aceste tipuri de agenți pot fi luați în considerare și la indivizii cu intoleranță la statine (va fi discutată ulterior în detaliu). La pacienții cu risc crescut și cu LDL-c persistent crescut, în ciuda tratamentului cu statine în doza maximă tolerată și ezetimib, poate fi considerat tratamentul cu inhibitori de PCSK9 (2).

Mesaje cheie

Modificarea stilului de viață poate reduce LDL-c și poate fi considerată, într-o măsură mai mică, eficientă și pentru reducerea generală a riscului CV.

- consumul de acizi grași în dietă ar trebui să fie limitat la 30-35% din cantitatea totală de calorii, acizii grași saturați ar trebui să fie sub 10%, iar acizii trans sub 1% din aportul prin dietă

- efectul colesterolului din alimentație este mai puțin evident decât efectul acizilor grași saturați și trans

- fibrele din dietă (25-30 g/zi în special fibrele solubile) pot reduce nivelul colesterolului total și LDL-c

- controlul greutateii poate scădea colesterolul total plasmatic, LDL-c și trigliceridele, în special la pacienții obezi

- activitatea fizică regulată crește nivelul plasmatic de HDL-c și scade trigliceridele

După modificările stilului de viață, statinele în doză maxim tolerate constituie prima linie de tratament pentru a scădea LDL-c la pacienții cu risc înalt și nivel seric al LDL-c > 3mmol/L. Dacă țintele nu sunt atinse, pot fi adăugați alți agenți hipolipemianți.

Terapii hipolipemiante disponibile în prezent

Statinele

Statinele constituie prima linie de tratament utilizate pentru a scădea nivelul de LDL-c. Statinele blochează calea sintezei de colesterol în ficat. Sinteza colesterolului are loc în special noaptea, astfel încât statinele cu timp de înjumătățire scurt ar trebui să fie administrate seara. Există statine cu potențe diferite, rosuvastatina și atorvastatina având potența cea mai mare și acțiune îndelungată, iar simvastatina, lovastatina, pravastatina și fluvastatina având potențe mai scăzute. Sunt disponibile suplimente alimentare cu orez de drojdie roșie, ce conțin statine naturale. Cu toate acestea, utilizarea lor nu este recomandată, deoarece concentrația exactă a acestor suplimente este necunoscută și/sau variabilă.

Fibrații și sechestanții de acizi biliari

Fibrații scad trigliceridele și într-o măsură mai mică LDL-c. Fibrații activează receptorul activat de proliferatori ai peroxisomilor (PPAR), o clasă de receptori nucleari care

modifică transcripția genelor implicate în metabolismul carbohidraților și lipidelor. Fibrații pot fi utilizați singuri sau în asocieră cu statinele, deși există atenționări cu privire la siguranța și eficacitatea combinației cu majoritatea statinelor. Deși în general, fibrații cresc nivelul de HDL-c, la unii pacienți utilizarea fenofibratului a determinat reducerea HDL-c. Prin urmare, se recomandă monitorizarea nivelului de HDL-c după inițierea terapiei cu fibrat și întreruperea tratamentului în cazul în care se observă scăderi severe ale HDL-c. Sechestrantii de acizi biliari determină de asemenea scăderea nivelului de LDL-c. Ei sunt prost tolerați, pot crește nivelul seric al trigliceridelor și de aceea utilizarea lor nu se recomandă de rutină pentru scăderea lipidelor serice.

Terapii suplimentare de scădere a lipidelor : ezetimib și inhibitorii de PCSK9

Înainte de a decide adăugarea altor agenți hipolipemianți la tratamentul cu statine, este esențial să vă asigurați că statinele sunt utilizate în doza maxim tolerată și că pacienții sunt aderenți la regimul prescris. Pentru a atinge țintele prescrise ar putea fi adăugați și alți agenți terapeutici. Reducerea suplimentară a LDL-c poate fi obținută adăugând la statine inhibitori ai absorbției de colesterol (ezetimib) sau inhibitori ai proprotein convertazei subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9). La pacienții fără boli CV cunoscute nu se recomandă utilizarea inhibitorilor de PCSK9 pentru reducerea riscului întrucât în nici un studiu nu a fost evaluată terapia cu PCSK9i la acest grup de pacienți.

Este important de observat că beneficiul clinic al combinației a fost demonstrat pentru tratamentul cu statine și ezetimib (29) și pentru tratamentul cu inhibitori de PCSK9 adăugați statinelor, fără ezetimib (30,31). Studiul IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) a arătat că adăugarea ezetimib la terapia cu statine în cazul pacienților cu sindrom coronarian acut în primele 10 zile, a redus în medie nivelul de LDL-c, la un an, la 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) în grupul cu simvastatină-ezetimib, față de 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) în grupul cu monoterapie cu simvastatină, reprezentând o scădere suplimentară cu 24% a LDL-c (s-a obținut o scădere suplimentară a LDL-c de 16,7 mg/dL (0,43 mmol/L) prin adăugare de ezetimib (P < 0,001)). Curba Kaplan-Meier, la 7 ani, având ca obiectiv final mortalitatea CV, IM non-fatal, respitalizarea pentru angina instabilă, revascularizare coronariană (la peste 30 de zile de la randomizare) și accident vascular

cerebral non-fatal a arătat o rată de evenimente de 32,7% în grupul cu terapie combinată, față de 34,7% în grupul cu monoterapie (HR: 0.936, 95%CI: 0.89-0.99, P=0.016) (29).

Studiul FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) a evaluat efectele evolocumab, un anticorp monoclonal, anti-PCSK9, cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni. Evolocumab asociat statinelor a determinat reducere suplimentară a LDL-c cu 59%, comparativ cu placebo la pacienții cu boli CV aterosclerotice (reducerea LDL-c de la o valoare medie inițială de 92 mg/dL (2,4 mmol/L) la 30 mg/dL (0,78 mmol/L) cu $P < 0,001$). Tratamentul cu evolocumab a redus și riscul obiectivului primar de moarte CV, IM, accident vascular cerebral, respitalizare pentru angină instabilă și revascularizare coronariană cu 15%, față de placebo (9,8% vs 11,3%) pe o durată medie de 2,2 ani (15). O analiză ad-hoc secundară a studiului FOURIER a comparat tratamentul pe două grupuri de pacienți randomizate în funcție de valoarea inițială de LDL-c (LDL-c < 70 mg/dL, respectiv LDL-c \geq 70 mg/dL) și de potența statinelor. Evolocumab a redus riscul obiectivului primar în ambele grupuri în mod similar, luându-se în considerare nivelul inițial al LDL-c. Nu a fost observată nicio modificare statistic semnificativă între efectul tratamentului și potența statinelor primite în momentul inițial. Nu s-au observat probleme majore privind siguranța administrării în niciunul dintre grupuri (32).

Cu ocazia celei de-a 67-ea Sesiune Științifică Anuală a Colegiului American de Cardiologie au fost prezentate rezultatele unui alt anticorp monoclonal anti-PCSK9, alirocumab, evaluat în cadrul studiului ODYSSEY (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) (31), dar care încă nu a fost publicat. A fost evaluat tratamentul cu alirocumab la pacienții care au suferit un sindrom coronarian acut recent. Tratamentul cu alirocumab adăugat statinelor în doze maxim tolerate a redus riscul de evenimente CV majore (IM, accident vascular cerebral ischemic, deces de cauză coronariană sau respitalizare pentru angină instabilă) cu 15%, comparativ cu placebo. De asemenea, s-a observat și o reducere semnificativă a mortalității de toate cauzele de 15% în urma tratamentului cu alirocumab (de reținut că acesta nu era un obiectiv primar) (31).

Beneficiile terapiei hipolipemiante înafara scăderii nivelului de LDL-c

Dacă sunt adunate toate dovezile referitoare la scădere a LDL-c din studii, se observă o relație strânsă între reducerea LDL-c și reducerea proporțională a evenimentelor vasculare majore, indiferent de strategia aleasă pentru scăderea lipidelor (33). O meta-analiză cuprinzătoare a evaluat asocierea între scăderea LDL-c și scăderea riscului CV, utilizând diferite terapii cu statine și cu alți agenți hipolipemianți. Terapiile care acționează prin exprimarea crescută a receptorului de LDL-c, statine sau agenți non-statinici, au fost asociate cu o reducere similară a riscului de evenimente vasculare majore și anume, reducerea LDL-c cu 1 mmol/L a determinat scăderea evenimentelor CV cu 23%. Terapia cu fibrati a arătat o reducere mai mare a riscului decât era de așteptat ținând cont de reducerea nivelului de LDL-c obținută în diverse studii, dar ei nu sunt recomandați în nici un ghid. Inhibitorii proteinei de transfer a colesterolilor esterilor (CETP) au determinat o reducere a riscului mai mică de cât era de așteptat. Doar terapia cu anacetrapib s-a dovedit a avea ca rezultat o reducere modestă a evenimentelor CV, în timp ce alți inhibitori ai CETP au fost asociați cu probleme de siguranță (34). Riscul relativ observat în cazul terapiei cu niacină (terapie scoasă din ghiduri din motive de siguranță) nu diferă semnificativ de riscul relativ așteptat de inhibarea PCSK9 (35).

Cu ajutorul inhibitorilor de PCSK9 pot fi atinse niveluri mult mai scăzute de LDL-c decât cu terapia convențională hipolipemiantă. În cadrul unui studiu care a evaluat tratamentul cu alirocumab (în medie 1,5 ani) a peste 5000 de pacienți s-a observat că nivelul de LDL-c a scăzut < 25mg/dl (0,65mmol/L) și că medicamentul a fost bine tolerat ; nu s-au observat modificări semnificative neurocognitive, neurologice, musculoscheletale sau oftalmologice. Au fost observate modificări hepatice cei cu LDL-c <25 sau LDL-c <15 mg / dl (<0,39 mmol / L) și chiar și la cei cu niveluri mai ridicate ale LDL-c. Incidența cataractei poate fi mai mare în grupul care a un atins nivel de LDL-c <25 mg / dl (2,6% vs.0,8%) (36).

Nivelurile foarte scăzute de LDL-c observate în studiile cu evolocumab au fost bine tolerate, iar pacienții cu niveluri foarte scăzute de LDL-c nu au prezentat nici o afectare cognitivă în cadrul studiului EBBINGHAUS (37), cu toată evaluarea atentă a cogniției utilizând Bateria de Testare Automată Neuropsihologică Cambridge. Aceste teste au fost considerate ca fiind sensibile la testarea efectelor

medicamentelor asupra cogniției (38,39). Rămâne totuși de demonstrat siguranța pe termen lung a nivelurilor foarte scăzute de LDL-c. Dovezile indică existența unui beneficiu al reducerii LDL-c dincolo de simpla scădere, lucruri sugerate și de ghiduri.

Mesaje cheie

Statinele reprezintă prima linie de tratament pentru scăderea nivelului de LDL-c în vederea reducerii riscului CV și ar trebui să fie titrate în doza maxim tolerată înainte de a fi adăugate alte terapii hipolipeminate.

Reducerea suplimentară a LDL-c poate fi obținută prin adăugarea altor terapii hipolipeminate, dar beneficiul clinic al terapiei combinate a fost demonstrat doar pentru combinația ezetimib cu statine și pentru combinația statine cu inhibitori de PCSK9, cu sau fără ezetimib.

Impactul scăderii LDL-c asupra reducerii evenimentelor vasculare majore e similar în spectrul nivelurilor de LDL-c.

Niveluri foarte scăzute de LDL-c (< 25 mg/dL), așa cum au fost obținute utilizându-se inhibitori de PCSK9, s-au dovedit a fi sigure, deși siguranța nivelurilor foarte scăzute de LDL-c pe termen lung (mai mulți ani) rămâne de dovedit.

Provocările cu care ne confruntăm în realitatea clinică

Cu toate că, în arsenalul terapeutic al medicilor există mai multe terapii hipolipeminate eficiente, mulți pacienți aflați la risc CV înalt, nu reușesc să atingă țintele de LDL-c. În următoarele paragrafe, vom discuta despre câțiva factori, care determină managementul suboptimal al riscului CV.

Respectarea ghidurilor

În practica zilnică, există o varietate de factori care contribuie la lipsa de aderență pacienților la tratamentul optim și neatingerea țintelor de tratament. Studiul pan-european EUROASPIRE IV (40) a raportat aderența la terapia hipolipemiantă a pacienților cu boli CV. Studiul s-a desfășurat în 79 centre din 24 de țări europene, în perioada mai 2012 - aprilie 2013. Au fost incluși pacienții care aveau bypass aorto-coronarian (CABG), intervenții percutane coronariene (PCI), IM acut sau ischemie miocardică acută în ultimele 6-36 de luni înaintea înrolării. Una dintre analizele studiului EUROASPIRE s-a concentrat asupra terapiei cu statine și intensității acesteia la externarea din spital și în momentul înrolării în studiu. În medie, 52,7% dintre pacienți aveau la

externarea din spital doze scăzute sau moderate de statine, 37,6% aveau statine prescrise în doze crescute, iar 9,6% dintre pacienți nu au primit la externare rețetă cu statine. În momentul înrolării, în medie 53,2% dintre pacienți se aflau în tratament cu doze mici sau medii de statine, 32,7% aveau în tratament statine în doze ridicate, iar 14% nu luau statine. A existat o scădere semnificativ statistic în ceea ce privește prescrierea terapiei cu statine, între momentul externării din spital și momentul înrolării, la cel puțin 6 luni mai târziu. Scăderea prescrierii tratamentului cu statine s-a datorat pe de o parte pacienților care au întrerupt tratamentul, dar și medicilor care au scăzut dozele. Au existat diferențe între diferite țări în cadrul studiului. Aceste diferențe nu au putut fi explicate prin diferențele dintre venituri, situațiile socio-economice și diferențelor în politicile de rambursare (40).

În studiul EUROASPIRE, 10% dintre bărbați și 6% dintre femei, care nu luau tratament cu statine, au avut LDL-c < 1,8 mmol/L în momentul înrolării, ținta recomandată pentru acești pacienți de către ghidurile europene. 18% dintre bărbații și 16% dintre femeile aflați în tratament cu statine în doză mică sau moderată, respectiv 29% dintre bărbații și 20% dintre femeile aflați în tratament cu statine în doze mari, au atins aceste ținte (40).

Aceste tipuri de tratament au fost observate în ciuda recomandărilor ghidurilor naționale și europene, privind beneficiile terapiei cu statine. Este îngrijorător faptul că majoritatea pacienților cu boli CV nu primesc tratament cu statine în doze adecvate. Medicul din asistența medicală primară poate să joace un rol important în supravegherea și monitorizarea terapiei hipolipeminate a pacienților: rolul medicului nu este doar să încurajeze un pacient să urmeze terapia prescrisă, ci și să inițieze sau să crească statinele la doze mai mari atunci când acestea nu sunt prescrise sau când sunt prescrise în doze mici la externarea din spital (4).

Intoleranța la statine – fapte și soluții

Un motiv des întâlnit pentru care pacienții întrerup tratamentul cu statine este acela că ei acuză simptome musculare. Un grup al Societății Europene de Ateroscleroză a publicat un document util, referitor la simptomele musculare asociate terapiei cu statine, care cuprinde recomandări despre abordarea pacienților cu simptome musculare asociate terapiei cu statine (41). Documentul cuprinde un algoritm cu etapele care trebuie parcurse când vine un pacient cu posibile acuze datorate

terapii cu statine: recomandarea este de reevaluare. Statina actuală trebuie oprită pentru 2 săptămâni, după care poate fi reînceput tratamentul cu aceeași statină în doză mai mică sau cu altă statină. În caz de nereușită se poate repeta aceeași etapă cu altă statină sau cu altă doză, cu sau fără ezetimib (41).

Această recomandare este susținută de dovezi solide obținute într-un studiu retrospectiv care a implicat peste 100000 de adulți din SUA, cărora li s-a prescris terapie cu statine între 1 ianuarie 2000 și 31 decembrie 2008 (42). 57292 din 107835 de pacienți (53%) au întrerupt cel puțin temporar statinele. Motivele întreruperii tratamentului cu statine au fost obținute din înregistrarea datelor medicale și analizarea lor electronică, utilizând un program informatic validat. Au fost raportate evenimente legate de statine de către 18788 (17,4%) pacienți. 11124 pacienți au întrerupt statinele cel puțin temporar și 6579 (59,1%) pacienți au reluat tratamentul cu statine în următorul an. Cea mai mare parte dintre pacienții care au reluat tratamentul cu statine, și anume 92,2%, luau statine și la 12 luni după evenimentele legate de statine. Interesant este că printre cei 2721 care au reluat aceeași statină, 1295 urmau aceeași statină și după un an, iar 996 dintre ei urmau aceeași statină chiar la doză mai mare (41).

Deși evenimentele nedorite legate de statine sunt adeseori cauza întreruperii statinelor, reluarea terapiei cu altă doză sau cu altă statină reprezintă o strategie de succes. Adevărata intoleranță la statine este rară și se referă la variabilitatea genetică a metabolismului statinelor la nivel muscular. Pentru majoritatea pacienților, indiferent dacă simptomele musculare au sau nu substrat psihologic, nu este relevant, deoarece medicii trebuie să se confrunte în ambele situații cu pacienți care refuză să își ia medicația, explicându-le că statinele sunt medicamente eficiente și sigure pentru a le scădea riscul CV. Cu toate acestea, orice decizie de tratament trebuie să se bazeze pe o decizie comună luată de medicul generalist împreună cu pacientul.

Grupul Consensului Societății Europene de Ateroscleroză a publicat recent un alt raport util care rezumă și revizuieste în mod critic dovezile disponibile privind efectele adverse atribuite statinelor (43). Acesta ia în considerare efectele asupra homeostaziei glucozei, efectele asupra funcției cognitive, asupra funcției renale și hepatice, asupra accidentului vascular hemoragic

și cataractă. Pe baza evaluării obiective a literaturii disponibile, Consensul a concluzionat că tratamentul cu statine este foarte sigur. Tratamentul cu statine poate determina un risc moderat de apariție a unui nou diabet zaharat, dar pentru fiecare caz de diabet depistat se evită 5 evenimente CV. Astfel, în Consens se reafirmă siguranța terapiei cu statine pe termen lung și riscul scăzut de efecte adverse relevante clinic. Ei concluzionează că beneficiile terapiei cu statine depășesc cu mult riscul oricărui efect advers (43).

Gradul de mediatizare a statinelor afectează aderența

O altă barieră în calea aderenței la tratament este publicitatea negativă și atenționările din mass-media asupra presupuselor riscuri ale tratamentului cu statine. Câteva studii au analizat impactul informațiilor apărute în presă cu privire la statine (44,45). De exemplu, Nielsen și Nordestgaard au raportat că după știrile negative apărute în mass-media din Danemarca despre statine, mai multe persoane din populația daneză au întrerupt tratamentul cu statine. Autorii au observat un risc crescut de IM și deces de cauză CV asociat cu întreruperea statinelor. Pe de altă parte, au fost publicate și știri pozitive despre statine, care au fost asociate cu faptul că mai mulți pacienți au aderat la tratamentul cu statine (44). Un studiu recent a evaluat numărul de site-uri, în care se discută despre efectele secundare ale statinelor în limbile materne din 13 țări, raportat la numărul total de site-uri din aceste țări, și corelația cu prevalența intoleranței la statine. Autorii au descris o puternică corelație pozitivă între cele 2 variabile (Pearson's $r = 0,868$). Țările vorbitoare de engleză au înregistrat cel mai mare număr de site-uri care discută efectele secundare ale statinelor, astfel încât locuitorii din aceste țări au avut mai multe șanse să întâlnească acest tip de informație. Aceste țări au avut de asemenea o prevalență mai mare a intoleranței la statine (46).

De asemenea, au fost descrise istorisiri negative despre statine care ar afecta persoanele care iau medicamente pentru tensiunea arterială. Astfel, impactul negativ al mass-mediei are efecte nu doar pe managementul dislipidemieii, ci și asupra prevenirii riscului CV. După mediatizarea negativă a statinelor a fost descris un risc de evenimente CV cu 26% mai mare (44). Într-o scrisoare către European Heart Journal (47), Nordestgaard recomandă medicilor să folosească mass-media pentru a arăta efectele pozitive ale statinelor și hipolipemiantelor. Având în vedere numărul mare de persoane care iau

statine, ar trebui să acceptăm că mass-media va continua să constituie o sursă de informații pentru populație. Prin urmare, medicii ar putea folosi mass-media în favoarea lor și a pacienților lor, prin informări pozitive (47).

Variabilitatea individuală în răspunsul la tratament

Pacienții pot întreba în ce măsură terapia hipolipemiantă intensivă le va reduce riscul de recurență a unui eveniment CV după un sindrom coronarian acut. Cele mai multe dovezi disponibile din studii au fost pentru efectele dozelor medii de statine. În trialurile clinice randomizate, au fost strânse în câteva statistici datele referitoare la variabilitatea mare inter-individuală, luând în considerare caracteristicile pacientului și rezultatele tratamentului. Prin urmare, aceste rezultate ale studiilor sunt aplicate unei mari varietăți de pacienți din practica curentă. Ar fi valoros dacă datele privind variația individuală din cadrul unui studiu ar fi obținute în cabinetele de consultație.

Analiza datelor din trialul Treating to New Targets (TNT; n = 10001) și din trialul IDEAL (n = 8888) a arătat o variație mare de risc la pacienții cu boală coronariană pe baza a 13 predictorii clinici, precum și o distribuție largă a efectelor tratamentului cu statine în doză mare, față de tratamentul cu statine în doze obișnuite (48). Modelul care a fost dezvoltat în acest studiu permite identificarea acelor pacienți cu risc crescut care beneficiază mai mult de tratamentul hipolipemiant intensiv. Alți pacienți nu vor avea beneficii suplimentare în urma tratamentului adițional sau a tratamentului intensiv (48). Un alt studiu a estimat beneficiul individual al tratamentului cu inhibitori de PCSK9, cu evolocumab la pacienții cu boală coronariană stabilă, care au fost tratați cu doze mari de statină, bazat pe reducerea riscului individual (scăderea LDL-c) și prognosticul individual al bolii CV. Creșterea beneficiului tratamentului cu inhibitori de PCSK9 a prezentat o mare variabilitate la pacienți, variind de la câștigarea a câteva luni până la peste un an în ceea ce privește speranța de viață fără recurență de accident vascular cerebral sau IM. Este de așteptat ca pacienții mai tineri (40-60 de ani) cu risc crescut și nivel ridicat de LDL-c să beneficieze în mod special de acest tratament (49). Astfel de evaluări pot ajuta la alegerea pacienților care vor beneficia de tratamentele scumpe. Folosind metode ce iau în considerare un număr mare de dovezi, se fac eforturi acum pentru a clasifica pacienții mai precis și pentru a adapta terapia caracteristicilor acestora și riscurilor lor individuale. În plus, unele dintre aceste metode (de exemplu studiul U-Prevent nepublicat, lansat

ca U-prevent.com la mijlocul lunii august 2018) au ca scop mai degrabă estimarea beneficiului care ar putea fi obținut prin intensificarea terapiei, decât pe concentrarea exclusiv asupra categoriei de risc. Acest lucru poate facilita comunicare mai bună între medici și pacienți și să permită luarea unei decizii comune, bazându-se pe ani de viață câștigați și pe riscurile asociate. Exemple de site-uri europene utile pentru evaluarea și comunicarea riscului sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1 | Site-uri utile pentru evaluarea și comunicarea riscului

Europa	HeartScore	http://www.heartscore.org
Anglia	QRISK	https://www.qrisk.org/three/
	JBS3	http://www.jbs3risk.com/pages/risk_calculator.htm
	NHS Heart Age	www.nhs.uk/tools/pages/heartage.aspx
Germania	ARRIBA	https://www.arriba-hausarzt.de
	PROCAM	http://www.drkewitz.de/Praxis/diabetes-und-co/interaktive-tests/procam-risiko-rechner/
Olanda	U-Prevent	www.U-prevent.com
Spania	ReGiCor	https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1
Italia	Cuore.exe	http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp

Prin urmare, aceste metode noi pot reprezenta un pas mare spre medicina și prevenția cardio-vasculară personalizată. Ar fi mai util să estimăm riscul pe durata vieții decât să estimăm riscul la 10 ani, deoarece scopul tratamentului nu se limitează doar la următorul deceniu. În plus, ar putea fi mai relevant pentru pacienți să le vorbim despre beneficiul pe toată durata vieții și anii de viață fără boală dobândiți. Ideal ar fi să existe modele pentru anumite grupuri de pacienți, inclusiv pentru cei cu diabet zaharat, boli vasculare și pentru vârstnici. Sperăm ca utilizarea acestor noi instrumente de comunicare va determina creșterea aderenței la tratament.

Mesaje cheie

Acest document al EPCCS își propune să ghideze medicii generalişti cu privire la managementul hiperlipidemiei în asistența medicală primară, pe baza dovezilor privind impactul modificării nivelului de lipide și luând în considerare provocările cu care medicii se confruntă în practica zilnică. Toate mesajele cheie sunt menționate în caseta 1. Lacunele în dovezile referitoare la subiectul discutat sunt enumerate în tabelul 2.

Mesaje cheie

Majoritatea pacienților care sunt eligibili pentru terapia hipolipemiantă nu sunt tratați cu statine în doze adecvate.

Terapia cu statine este sigură. În cazul intoleranței (percepute) la statine, strategia de succes este reprezentată de schimbarea cu altă statină sau utilizarea statinei respective în doză mai mică.

Atât mediaticările negative, cât și cele pozitive despre utilizarea statinelor pot afecta aderența la terapie. Medicii sunt încurajați să utilizeze mijloacele de comunicare în avantajul lor și a pacienților lor prin promovarea unor știri pozitive.

Dovezi din trialuri mari permit clasificarea pacienților mai precis și adaptarea terapiei la nevoile și riscul individual. Unele metode permit estimarea beneficiului ce urmează să fie obținut prin inițierea sau intensificarea terapiei.

Caseta 1 / Mesaje cheie

TERAPIA HIPOLIPEMIANȚĂ PENTRU SCĂDEREA RISCULUI CV

- Dovezi impresionante au demonstrat că LDL-c este o particulă aterogenă și că reprezintă un factor de risc major pentru bolile CV.
- Scăderea LDL-c reduce în mod considerabil evenimentele CV.
- Nivelul seric al lipidelor și lipoproteinelor, altele decât LDL-c, pot servi ca marker de risc, dar în prezent LDL-c este singura fracțiune lipidică considerată ca factor de risc (scăderea markerului de risc modifică boala) și reprezintă de asemenea și obiectiv important ca țintă de tratament în vederea scăderii riscului de boală CV.

EVALUAREA RISCULUI CV

- Au fost definite mai multe ținte de tratament în funcție de nivelurile de risc; cu cât riscul este mai mare cu atât ținta de atins este mai joasă.
- Instrumentele de evaluare ale riscului CV pot orienta deciziile de management și pot preveni supra și subtratarea.
- Tabelul de risc SCORE poate subestima riscul la tineri și pot supraestima riscul CV în cazul persoanelor în vârstă. La indivizii tineri este mai edificator să se vorbească despre riscul relativ comparativ cu persoanele de aceeași vârstă sau despre riscul de vârstă sau riscul pe viață. Pentru pacienții vârstnici ar trebui folosit un calculator de risc elaborat special pentru aceștia.

RECOMANDĂRI DE GHID PENTRU MANAGEMENTUL HIPERCOLESTEROLEMIEI

- Modificarea stilului de viață poate reduce nivelul de LDL-c și este modalitatea considerată eficientă pentru scăderea generală a riscului CV, deși efectul este modest:
 - Consumul de acizi grași alimentari ar trebui limitat la 30-35 % din cantitatea totală de calorii, iar acizii grași saturați și trans ar trebui să reprezinte mai puțin de 10 %, respectiv mai puțin de 1% din consumul alimentar.
 - Fibrele din dietă (25-30 g/zi, în cea mai mare parte solubile) pot reduce nivelul de colesterol total și LDL-c.
 - Controlul greutateii corporale poate scădea colesterolul total plasmatic, LDL-c și trigliceridele, în special la persoanele obeze.
 - Activitatea fizică regulată, în general crește HDL-c plasmatic și scade trigliceridele.
- După modificarea stilului de viață, statinele în doza maximă tolerată reprezintă tratamentul de primă linie pentru scăderea LDL-c în cazul pacienților aflați la risc înalt cu LDL-c > 3mmol/L. Dacă nu sunt atinse țintele de tratament, se pot adăuga și alți agenți hipolipemianți.

TERAPII HIPOLIPEMIANTE DISPONIBILE ÎN PREZENT

- Statine reprezintă prima linie de tratament pentru scăderea nivelului ridicat de LDL-c și reducerea riscului CV; ele ar trebui să fie titrate până la doza maximă tolerată înainte de a adăuga o altă medicație hipolipemiantă.
- reducerea suplimentară a LDL-c poate fi obținută prin adăugarea altor terapii de scădere a lipidelor, dar beneficiul clinic al terapiei combinate a fost demonstrat doar pentru tratamentul cu ezetimib și statine, sau pentru inhibitorii de PCSK9 adăugați statinelor, cu sau fără ezetimib.
- Impactul scăderii nivelului de LDL-c asupra reducerii evenimentelor CV majore este similar în spectrul nivelurilor de LDL-c.
- Nivelurile foarte scăzute de LDL-c (< 25 mg/dL), obținute cu inhibitorii de PCSK9, s-au dovedit a fi sigure, deși siguranța lor pe termen lung (mai mulți ani) rămâne să fie demonstrată.

PROVOCĂRI APĂRUTE ÎN REALITATEA CLINICĂ

- Majoritatea pacienților eligibili pentru tratamentul hipolipemiant nu sunt tratați cu statine în mod adecvat.
- Terapia cu statine este sigură. În cazul intoleranței (percepute) la statine, reînceperea tratamentului cu o altă statină sau cu aceeași statină în doză mai mică reprezintă o strategie de succes.
- Mediatizarea negativă a statinelor poate afecta aderența la terapie, dar și relațiile pozitive o pot face în aceeași măsură. Medicii sunt încurajați să folosească mijloacele de informare mass-media în beneficiul lor și al pacienților lor, prin comunicări pozitive.
- Metodele care folosesc un număr mare de date permit clasificarea pacienților mai riguroasă și adaptarea terapiei nevoilor și riscului individual. Unele metode permit anticiparea beneficiului terapiei de inițiere sau a intensificării terapiei.

Tabelul 2/ Lacune în dovezi

Cât de eficientă este utilizarea instrumentelor de calculare a riscului în ceea ce privește aderența la tratament și rezultate?

Ce este mai eficient în ceea ce privește rezultatele clinice: stabilirea unor ținte specifice pentru LDL-c sau stabilirea unei strategii de reducere a LDL-c tot mai mult utilizând doze fixe de statine?

Care este pragul relevant din punct de vedere clinic pentru a considera că un pacient este la un risc ridicat pe durata vieții?

Care este mecanismul prin care HDL-c ar putea fi un marker de risc în prevenția primară, și dacă ar fi util ca țintă de tratament (în unele situații)?

Când și cum ar trebui să fie considerată terapia hipolipemiantă la persoanele foarte în vârstă?

Referințe

1. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
3. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(7):1490-500.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
5. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson 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(9841):581-90.
6. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
7. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
8. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572-80.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-53.
10. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008;372(9634):224-33.
11. Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000.
12. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
13. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, 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(9976):1397-405.
14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
15. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-45.
16. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
17. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 2):293-8.
18. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82.
19. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 2016;134(19):1419-29.
20. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, et al. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(3):377-83.
21. Stam-Slob MC, Visseren FL, Wouter Jukema J, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(1):58-68.
22. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
23. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(10):1093-103.
24. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, et al. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):S1-16.
25. Clarke R, Frost C, Collins R, et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*. 1997;314(7074):112-7.
26. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
27. Brown L, Rosner B, Willett WW, et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):30-42.
28. Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, et al. Obesity and lipids. *Curr Cardiol*

- Rep. 2005;7(6):465-70.
29. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97.
 30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
 31. Praluent® (alirocumab) significantly reduced risk of cardiovascular events in high-risk patients, and was associated with lower death rate [press release]. Paris and Tarrytown, N.Y.: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc., March 10, 2018.
 32. Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, et al. Clinical Efficacy and Safety of Evolocumab in High-Risk Patients Receiving a Statin: Secondary Analysis of Patients With Low LDL Cholesterol Levels and in Those Already Receiving a Maximal-Potency Statin in a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(12):1385-91.
 33. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J.* 2017.
 34. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1217-27.
 35. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289-97.
 36. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):471-82.
 37. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377(7):633-43.
 38. Barnett JH, Blackwell AD, Sahakian BJ, et al. The Paired Associates Learning (PAL) Test: 30 Years of CANTAB Translational Neuroscience from Laboratory to Bedside in Dementia Research. *Curr Top Behav Neurosci.* 2016;28:449-74.
 39. Muller U, Rowe JB, Rittman T, et al. Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers. *Neuropharmacology.* 2013;64:490-5.
 40. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016;246:243-50.
 41. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.
 42. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526-34.
 43. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018.
 44. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2016;37(11):908-16.
 45. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ.* 2016;353:i3283.
 46. Khan S, Holbrook A, Shah BR. Does Googling lead to statin intolerance? *Int J Cardiol.* 2018;262:25-7.
 47. Nordestgaard BG. Why do the Media report negative news about statins? *Eur Heart J.* 2018;39(5):337-8.
 48. Dorresteyn JA, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. High-dose statin therapy in patients with stable coronary artery disease: treating the right patients based on individualized prediction of treatment effect. *Circulation.* 2013;127(25):2485-93.
 49. Kaasenbrood L, Ray KK, Boekholdt SM, et al. Estimated individual lifetime benefit from PCSK9 inhibition in statin-treated patients with coronary artery disease. *Heart.* 2018.

Affiliations

1. Medcon International, Heemstede, The Netherlands
2. Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Sardenya Primary Health Care Center, Barcelona, Spain.
3. Département universitaire de médecine générale, SMBH université Paris 13, Bobigny, France
4. Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, The Netherlands
5. Clinic of Social and Family Medicine, School of Medicine, Heraklion, University of Crete, Greece.
6. Slovak Society of General Practice
7. FIMMG, Italian Federation of General Medicine Doctors and SIMPeSV - Italian Society of Preventive and Lifestyle Medicine, Italy.
8. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany
9. Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, United Kingdom
10. Department of Vascular Medicine, UMC Utrecht, The Netherlands

* Corresponding author: richard.hobbs@phc.ox.ac.uk

Acknowledgements

We thank all those who attended the 10th Annual EPCCS meeting, held in Barcelona, Spain (March, 2018) for their contribution to active discussion during the meeting.

Translated by Mihaela Daniela Balta (MD, PhD – Family Medicine, Assistant Professor - Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Bucharest)

EPCCS Consensus Guidance for Primary Care

In this series of practical guidance for primary care physicians, we have previously published the following documents:

- **EPCCS Consensus Guidance on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) in Primary Care**
A version of this paper has been published in Eur J Prev Cardiol (2016 Mar;23(5): 460-473)
- **EPCCS Practical Guidance on Heart Failure Diagnosis and Management in Primary Care**
A brief version of this Guidance document has been published as a Clinical Intelligence paper in the Br J Gen Pract (2017; 67 (660): 326-327)
- **Stimulating health behaviour change to reduce cardiovascular risk in primary care (2018)**

Visit [IPCCS.org](https://www.ipccs.org) to download free copies of the EPCCS Guidance Documents.

About EPCCS

The European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS), founded in 2000, aims to provide a focus of support, education, research, and policy on issues relating to cardiovascular disease within primary care settings. The focus of the EPCCS is directed at the interests of those working within primary care and aims to utilise the considerable evidence base that currently exists and to contribute to extending the evidence base where appropriate. A principal objective of the Society is education of practitioners.

The EPCCS Council was established in 2017, with the aim to connect the EPCCS Board with GPs and Primary Care Societies across Europe. The EPCCS website offers a platform to post translated and/or regional guidance documents for primary care to countries represented in the EPCCS Council.

Visit [IPCCS.org](https://www.ipccs.org) for more information



© 2018 MEDCON International

This document has been produced by MEDCON International, Heemstede, The Netherlands (Publisher). EPCCS receives general funding of NovoNordisk, Pfizer and Amgen to support educational activities. These companies were not involved in the writing of this document.

No part of this document may be used or reproduced or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the Publisher. Reprints may be requested with the Publisher.
