

# LEČENJE POVIŠENIH LIPIDA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI (PZZ)

Judith R Brouwer<sup>1</sup>, Anja J Gerrits<sup>1</sup>, Carlos Brotons<sup>2</sup>, Didier Duhot<sup>3</sup>, Monika Hollander<sup>4</sup>, Christos Lionis<sup>5</sup>, Michaela Macháčová<sup>6</sup>, Walter Marrocco<sup>7</sup>, Jan Oltrogge<sup>8</sup>, Clare J Taylor<sup>9</sup>, Frank LJ Visseren<sup>10</sup>, FD Richard Hobbs<sup>9,\*</sup>.

Podatke o autorima vidite na strani 14

## Sažetak

Kardiovaskularne bolesti su najvažniji zdravstveni problem koji se može sprečiti, a predstavljaju veliki teret za pojedinca i društvo. Povišeni lipidi su glavni faktor rizika za KVB, naročito povećani LDL holesterol ( low density lipoproteins – lipoproteini niske gustine). Mnogi lekovi koji snižavaju lipide, pokazalo se smanjuju i KV rizik. Ipak, kod mnogih ljudi zadržava se visok KV rizik zbog lošeg pridržavanja terapiji, neželjenih efekata lekova, neadekvatne upotrebe postojećih lekova i/ili individualnog odgovora na terapiju.

Ovaj EPCCS praktični vodič daje kratak naučni osvrt na neophodnost snižavanja lipida kod osoba sa povećanim KV rizikom i praktične smernice za lečenje osoba sa dislipidemijom u PZZ, sa fokusom na prepreke sa kojima se srećemo u kliničkoj praksi. U ovom dokumentu razmatra se kako se nositi sa intolerancijom na statine kao i negativnom medijskom kampanjom usmerenom na lečenje dislipidemija. Na kraju diskutovane se i o napretku u personalizovanom lečenju i kako

## Sadržaj

<b>Uvod</b> .....	<b>1</b>	Fibrati i sequestranti žučnih kiselina .....	<b>7</b>
Višestruki KV rizik i njegova procena .....	<b>2</b>	Dodatna terapija za snižavanje lipida: ezetimibe i PCSK9 inhibitori .....	<b>7</b>
Lečenje dislipidemije .....	<b>2</b>	Korist od terapije za snižavanje lipida u spektru vrednosti LDL holesterola .....	<b>8</b>
<b>Dokazi koji pokazuju da snižavanje lipida smanjuje KV rizik</b> ...	<b>2</b>	<b>Izazovi u kliničkoj praksi</b> .....	<b>8</b>
LDL holesterol je važan faktor rizika .....	<b>2</b>	Pridržavanje vodiča .....	<b>8</b>
Drugi lipidi i lipoproteini kao markeri rizika .....	<b>3</b>	Intolerancija na statine – činjenice i rešenja .....	<b>9</b>
LDL holesterol kao terapijski cilj .....	<b>3</b>	Medijsko praćenje statina utiče na adherencu .....	<b>10</b>
<b>Procena KV rizika</b> .....	<b>4</b>	Individualne razlike u terapijskom odgovoru .....	<b>10</b>
Posebne grupe pacijenata .....	<b>4</b>	<b>Poruke koje treba zapamtiti</b> .....	<b>11</b>
Nefarmakološka kontrola plazma holesterola .....	<b>5</b>	<b>Literatura</b> .....	<b>13</b>
Fizička aktivnost i kontrola holesterolemije .....	<b>6</b>		
Po vodiču preporučene farmakološka opcije .....	<b>6</b>		
<b>Trenutno dostupni lekovi za snižavanje lipida</b> .....	<b>6</b>		
Statini .....	<b>6</b>		

će ono uticati na donošenje odluka o lečenju i razgovor o riziku sa samim pacijentom.

## Uvod

Kardiovaskularne bolesti su najvažniji poremećaj, koji se

može prevenirati, a predstavljaju opterećenje za većinu zemalja širom sveta (1); ovaj teret je poteškoća i za samog obolelog pojedinca i njegov prerani mortalitet, ali i za zdravstveni sistem zbog velikog broja pacijenata i povezanih troškova, naročito onih koji se odnose na hospitalizaciju i društvenu brigu.

Postoji velika baza dokaza koja može poslužiti kao vodič za lečenje usmereno na smanjenje KV faktora rizika i promenu prognoze nakon KV događaja. Jedan od najvažnijih faktora rizika za KVB je povišen nivo lipida u krvi, naročito LDL holesterola i njegov uticaj na nivo ukupnog holesterola. To je i fokus ovog dokumenta.

### **Višestruki KV rizik i njegova procena**

Mada se ovaj vodič fokusira na promenu nivoa lipida, važno je naglasiti da je za većinu pacijenata potreban sveobuhvatan pristup u sanaciji faktora rizika ili simultana promena svih faktora rizika, kako bi se smanjio rizik za KVB. Dislipidemija, povišen krvni pritisak i hiperglikemija doprinose povećanju KV rizika i nacionalni i internacionalni vodiči (2) uzimaju u obzir lečenje svih ovih entiteta istovremeno. Štaviše, odluka o tome koji pacijent ima toliko povišen KV rizik da treba da započne lečenje zasniva se na formalnoj proceni rizika, koji se izračunava uzimanjem u obzir svih glavnih faktora rizika, uz pomoć validne formule (kao što je SCORE, Framingam ili QRisk). Razlog za to je što mnogi pacijenti sa umerenim stepenom različitih faktora rizika mogu imati vrlo povećan sveukupni KV rizik. Uputstvo kako uticati na pojedinačni faktor rizika i dalje ostaje važno, jer mnogi pacijenti u PZZ imaju samo jedan izolovani faktor rizika. Kada se donese odluka da se pacijentu ponudi opcija promene lipidnog statusa, kao deo strategije smanjenja ukupnog KV rizika, opcije lečenja moraju biti krajnje jasne.

Ovaj dokument pokriva strategije za procenu ukupnog KV rizika, kako bi se odredilo kojim pacijentima je potrebna modifikacija lipidnog statusa, ali što se tiče terapijskih strategija koje se ne odnose na snižavanje lipida, pridržavamo se ESC vodiča o prevenciji KVB (2) i drugih ESC vodiča koji se odnose na promenu individualnih faktora rizika. Štaviše postoje i drugi EPCCS vodiči koji su fokusirani na PZZ, i odnose se na prevenciju šloga kod atrijalne fibrilacije, lečenje srčane insuficijencije i stimulaciju promene ponašanja kako bi se smanjio KV rizik (vidi ipccs.org). Vodiči za dijabetes i hipertenziju su u izradi.

### **Lečenje dislipidemije**

Dostupni su brojni lekovi koji snižavaju lipide, ali i smanjuju KV rizik, pa ipak mnogi ljudi ostaju sa povećanim rizikom za KVB. Tome doprinose različiti faktori, uključujući lošu terapijsku adherencu, nekada i zbog neželjenih efekata ove terapije ali i neadekvatne upotrebe postojećih terapija. U odgovoru pacijenata na lečenje

postoji velika varijabilnost. Naučni naponi idu u smeru individualizacije medicine; veliki podaci pomažu da se stekne bolji uvid u to kako obezbediti pravi tretman za pravu osobu, u pravo vreme. Jedan od najvećih izazova za kliničare je potreba da se rezultati randomiziranih kliničkih ispitivanja (RKI) pretoče u lečenje individualnih pacijenata.

Svi ovi aspekti biće prodiskutovani u ovom dokumentu, koji ima za cilj da bude vodič izabranom lekaru i drugim lekarima u PZZ kako da leče povišene lipide. Ovaj dokument je baziran na skupu dokaza o lipidima i njihovoj modifikaciji, a koji je predstavljen na godišnjem samitu EPCCS, 2018, i na diskusiji koja je usledila na ovom skupu između lekara iz PZZ, iz različitih evropskih zemalja. On daje kratak naučni osvrt i praktičan vodič, fokusirajući se na izazove sa kojima se srećemo u kliničkoj praksi.

## **Dokazi koji pokazuju da snižavanje lipida smanjuje KV rizik**

### **LDL holesterol je važan faktor rizika**

Holesterol i trigliceridi cirkulišu krvnom plazmom vezani za proteine, u vidu lipoproteina. Povišeni lipidi su među najvažnijim faktorima rizika za KVB, pri čemu se najveća pažnja pridaje LDL-u, koji je glavni nosilac holesterola u plazmi. U širokom spektru plazma koncentracije holesterola, jaka i graduisana pozitivna asocijacija postoji između i ukupnog i LDL holesterola, i rizika za KVB (3). Baza dokaza koja pokazuje da je LDL aterogena čestica povezana sa KVB, je ogromna (3).

Npr, INTERHEART studija (4) ispitivala je faktore rizika povezane sa akutnim infarktom miokarda (IM). INTERHEART studija je jedna od najvećih u KV medicini i uključila je preko 30.000 pacijenata sa IM iz 52 zemlje. Procena rizika bila je prilagođena po godištu, polu i geografskom regionu. Podaci su pokazali da su pušenje, dijabetes, hipertenzija i abdominalna gojaznost značajni faktori rizika sa stepenom verovatnoće u opsegu od 2 do 4. Odnos LDL/HDL pokazao je najveći stepen verovatnoće, čineći ga na taj način najvažnijim faktorom rizika za razvoj akutnog infarkta miokarda u INTERHEART studiji. Na drugoj strani spektra, studija je pokazala kardioprotektivni efekat konzumiranja voća i povrća, fizičke aktivnosti i umerenog konzumiranja alkohola. Ova poslednja dva su više bila od značaja za žene, nego za muškarce (4).

Veliki broj interventnih studija, sa većinom podataka koji se odnose na terapiju statinima, pokazuju da snižavanje LDL holesterola bitno smanjuje KV događaje (23% smanjenje rizika za KV događaje, 21% za KV plus šlog, za svaki mmol smanjenja LDL-a)(5) ali je ovo smanjenje i proporcionalno, bez obzira kakav je bio početni LDL. Iako će praktično svi ljudi imati smanjenje relativnog rizika ako koriste statine, bez obzira na početnu vrednost LDL, apsolutno smanjenje rizika će najviše koristiti onima sa većim rizikom. S toga, uzimajući u obzir isplativost i da bi se izbeglo lečenje većine odrasle populacije, većina zemalje je definisala pragovnu LDL vrednost koja "zahteva" lečenje. U većini evropskih zemalja LDL vrednost od 2.6 mmol/l (100 mg/dl) je pragovna vrednost koja zahteva lečenje za pacijente sa povećanim rizikom za KV događaje, ali ova vrednost je još niža za pacijente sa vrlo visokim rizikom (npr. posle KV događaja) i ide na 1.8 mmol/l (70 mg/dl). Zato su preporuke o ciljanim vrednostima pri lečenju različite, kao što će u daljem tekstu biti pokazano.

Kao što je važno naglasiti da je smanjenje LDL važno da bi se smanjio KV rizik, važno je i shvatiti da je povećan LDL faktor rizika, a ne dijagnoza. S toga je korisno tragati za skrivenim zdravstvenim problemom, npr. genetski uzrok hiperholesterolemije ili hipotireoidizam. Pacijente sa genetskim dislipidemijama treba uputiti na specijalistički pregled. Kod hipotireoze, lečenje osnovne bolesti može poboljšati hiperlipidemiju, bez potrebe za terapijom za snižavanje lipida.

### Drugi lipidi i lipoproteini kao markeri rizika

Uz LDL, Mendelianove randomizirane studije ne pridaju veliku ulogu preostalom holesterolu (= ukupni holesterol - (LDL + HDL)) u aterogenezi. Visoki trigliceridi su takođe nezavisni faktor rizika, ali je veza između hipertrigliceridemije i KVB slabija nego ona sa hiperholesterolemijom (6). Zbog ograničenih dokaza iz randomiziranih kliničkih studija nisu definisane ciljane vrednosti za trigliceride. Vrednosti triglicerida naše koji su veći od 1.7 mmol/l (150 mg/dl) se trenutno smatraju markerom povećanog rizika. Vrednosti ispod ove, međutim nisu na dokazima bazirane ciljane vrednosti koje bi zahtevale uzimanje terapije kako bi bile dostignute.

Nizak nivo HDL holesterola je drugi nezavisni i važan faktor rizika za KVB (7). U studijama koje su ispitivale farmakološku pomoć u povećanju novog HDL, samo povećanje nivoa HDL nije se moglo jasno povezati sa

kliničkom korišću. Vrednost HDL zato treba posmatrati kao marker rizika, pre nego faktor rizika. Mendelianova randomizirana studija je nedavno uočila da HDL nije uobičajeni faktor rizika za KVB (8). Zato je nizak nivo HDL marker rizika, ali ne i terapijski cilj, mada fizička aktivnost i drugi zdravi životni stilovi ostaju važni u povećanju nivoa HDL (2).

Merenja drugih lipida i lipoproteina, pored LDL-a, nekada se koriste kako bi se suptilnije proračunao rizik (2). Lipoprotein A je drugi snažan i nezavisni faktor rizika za KVB. Njegove vrednosti su mahom genetski determinisane i za sada terapijsko targetiranje LpA nije preporučeno (2,9).

ApoB vrednosti izgleda imaju sličnu prediktivnu vrednost za KVB kao i LDL (10). Naročito kod osoba sa hipertrigliceridemijom (> 3.4 mmol/l ili >300 mg/dl) merenje apoB je tačnije nego merenje LDL (11). Vrednosti apoB nisu do sada uvrštene u postojeće preporučene kalkulatorne rizika. S toga LDL ostaje najvažniji parametar čiju ciljanu vrednost treba dostići kako bi se smanjio KV rizik.

### LDL holesterol kao terapijski cilj

Postoji veliki broj dokaza koji ukazuje da lekovi koji snižavaju lipide smanjuju i KV rizik. Veliki broj studija je pokazao da snižavanje nivoa LDL holesterola smanjuje KV rizik (12). Preciznije, meta analiza preko 174.000 učesnika u 27 studija sa statinima otkrila je dozno zavisno relativno smanjenje KV rizika sa smanjenjem LDL i to tako da svako smanjenje LDL za 1mmol/l smanjuje relativni rizik za KV mortalitet i nefatalni infarkt miokarda za oko 20-25% (5,13). Ovaj efekat koji ima smanjenje LDL bio je konzistentan u svim studijama i za pacijente sa istorijom ranijih KV bolesti i sličan je i za žene i za muškarce (13). Štaviše, veća doza statina bila je efikasnija u smanjenju broja KV događaja kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću, nego niža doza (atorvastatin 80 mg naspram 10 mg)(14). Slično IDEAL studija (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) pokazala je veću efikasnost visoke doze statina u poređenju sa nižim dozama, kada je u pitanju sekundarna prevencija kod pacijenata posle infarkta miokarda (15).

## Poruke koje treba zapamtiti

Ogroman broj dokaza pokazuje da je LDL holesterol aterogena čestica i glavni faktor rizika za KVB.

Snižavanje LDL holesterola znatno i konzistentno smanjuje broj KV događaja.

Ostali lipidi i lipoproteini, osim LDL-a, mogu poslužiti kao markeri rizika, ali trenutno LDL je jedini lipidni faktor rizika (snižavanje markera rizika modifikuje bolest) i važan cilj u lečenju kako bi se smanjio KV rizik.

## Procena KV rizika

Većina randomiziranih kliničkih studija koje su se bavile snižavanjem LDL holesterola poredile su različite režime lečenja i doze lekova, pre nego kliničke efekte specifičnih ciljeva lečenja. Većina vodiča ipak preporučuju započinjanje lečenja iznad određenog praga LDL kod pacijenata sa povećanim rizikom za KV događaje. Zbog nedostatka dokaza iz randomiziranih kliničkih studija o benefitima postizanja ovih ciljeva u lečenju, oni se uglavnom baziraju na konsenzusu. Različite ciljne vrednosti su definisane za različite nivoe rizika; razlika je napravljena između niskog i srednjeg (LDL < 3.0 mmol/l ili 115 mg/dl), visokog (LDL < 2.6 mmol/l ili 100 mg/dl) i vrlo visokog rizika (LDL < 1.8 mmol/l ili 70 mg/dl).

Dostupni su alati za procenu višestrukog KV rizika kako bi pomogli u odluci kojim pacijentima, bez dijagnostikovanih KVB treba ponuditi lečenje. Određeni pacijenti sa određenim bolestima, kao što je bubrežna insuficijencija ili dijabetes melitus mogu se klasifikovati direktno u kategoriju visokog rizika, a bez prethodne procene KV rizika. Za druge, ESC vodiči preporučuju upotrebu SCORE tabele, da bi se izračunao desetogodišnji rizik od prvog fatalnog aterosklerotičnog događaja i ona uključuje odnos ukupnog i HDL holesterola, starost, pol, pušački status i sistolni krvni pritisak (2,16). Drugi odobreni alati za proračunavanje KV rizika uključuju Framingamsku tablicu rizika, za izračunavanje desetogodišnje incidence KVB ili smrti (17) i britansku QRISK2 tablicu za izračunavanje desetogodišnjeg rizika za incidencu KVB i smrti (18). SMART skor (Second Manifestations of Arterial Disease) je odobren za upotrebu kod pacijenata sa vaskularnim bolestima (19). Izračunavanje KV rizika može biti vodič za donošenje odluke o lečenju i na taj način prevenira i nedovoljno lečenje ali i prelečivanje. Treba zapaziti da je

rizik od nefatalnih događaja veći nego rizik od fatalnih događaja, kada se vrši procena po SCORE tablicama. Studija bazirana na podacima iz Holandije pokazuje da je ukupan KV rizik oko četiri puta veći nego rizik od fatalnih KVB kod muškaraca, a kod žena množilac SCORE rezultat je oko četiri. Za starije osobe množilac je manji od 3, jer je za njih verovatnije da prvi događaj bude i fatalan (20).

### Posebne grupe pacijenata

Kada se koriste SCORE tablice rizika i mlađi i stariji pojedinci zahtevaju posebnu pažnju. Mlađe osobe mogu imati niži apsolutni rizik po SCORE tabeli, ali njihov relativni rizik može biti visok kao posledica visokog stepena faktora rizika koji zahtevaju promenu životnog stila. U razgovoru o riziku može se ilustrativno govoriti o njihovom riziku i kakav je on u odnosu na druge osobe njihove dobi, ili izračunati njihova rizična dob ili životni rizik ili životna dobrobit, izražene kao godine života koje će proživeti bez bolesti. Promene u životnom stilu mogu bitno da smanje relativni rizik, ali i da umanje povećanje rizika koje nastaje sa starenjem. Prema SCORE tabeli svi ljudi od 65. godine pa naviše imaju visok ili vrlo visok rizik. To bi moglo da znači da većina starijih osoba treba da koristi lekove za snižavanje lipida. Diskutabilno je da li je to dobra strategija jer SCORE tabela ne uzima u obzir kompetitivne rizike (kompetitivni rizik je događaj koji uklanja subjekat, tako da ne bude u riziku od ishoda koji se istražuje). U stvari, distribucija rizika kod starijih (≥70 godina) je vrlo široka prema studiji koja je analizirala podatke PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) i ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) istraživanja (21). Ova studija je pokazala da oko 25% starijih, bez vaskularnih bolesti, ima desetogodišnji rizik manji od 20% za MACE (MI, stroke and vascular death – infarkt miokarda, šlog i vaskularna smrt). Kod onih bez vaskularnih bolesti, srednji rizik je bio 26.4%. Kod starijih sa vaskularnim bolestima samo 1.4% pacijenata ima desetogodišnji rizik manji od 10%, a srednji rizik od MACE je 46.9%. S toga, zbog visokog rizika od rekurentnih KV događaja, za sekundarnu prevenciju MACE, lečenje svih starijih pacijenata farmakoterapijom je korisnije nego lečenje bazirano na predviđanju. U stvari ista studija je pokazala da je srednje desetogodišnje apsolutno smanjenje rizika (ASR) u MACE-u 7.8% (interkvartilni raspon, IQR: 6.8-8.6). Kod starijih bez vaskularnih bolesti srednje desetogodišnje ASR je bilo 2.9% (IQR: 2.3-3.6%) (21). Opisano je da snižavanje lipida smanjuje KV rizik u proseku za 20% (22) i ovome uglavnom doprinose oni

sa istorijom vaskularnih bolesti. S toga, kod starijih bez istorije KV događaja manje je jasno da li će imati koristi od upotrebe statina u primarnoj prevenciji. Naročito kod krhkih i /ili starijih pacijenata polifarmacija ( $\geq 5$  supstanci) komplikuje lečenje KV rizika. Pošto terapija za snižavanje lipida uglavnom targetira proračunati desetogodišnji rizik, treba uzeti u obzir očekivanu dužinu trajanja života pacijenta i izvagati je naspram neželjenih efekata intenzivne terapije za snižavanje lipida.

U zaključku, KV rizik se često precenjuje kod starijih. Upravljanje KV rizikom kod starijih može biti od koristi samo ako se koriste kalkulatori rizika posebno napravljeni za ovu podgrupu pacijenata (23), naročito onaj koji uzima kompetivni rizik u obzir (21).

### Poruke koje treba zapamtiti

Različite ciljane vrednosti lipida su definisane za različite nivoe rizika; što viši rizik, to niža vrednost lipida

Alati za procenu KV rizika mogu pomoći u donošenju odluka u lečenju i spreče nedovoljno lečenje ili prelečivanje

SCORE tablice mogu da potcene rizik kod mlađih osoba, a precene kod starijih. Kod mlađih je ilustrativnije govoriti o riziku koji se poredi sa rizikom koji imaju njihovi vršnjaci, ili rizičnom dobu ili životnom riziku. Za starije treba koristiti kalkulator rizika koji je posebno dizajniran za ovu populaciju.

## Opcije lečenja za hiperholesterolemiju

### Nefarmakološka kontrola plazma holesterola

Kod osoba sa niskim ili srednjim rizikom treba ciljati na vrednost ispod 3 mmol/l, bez upotrebe lekova. Promene u životnom stilu su efikasne ne samo za lipidni profil pojedinca, već se smatraju efikasnim i u smanjenju opšteg KV rizika, mada u umerenom stepenu (2,24). Umereni efekat je posledica činjenice da je nizak rizik već povezan sa intervencijama u dijeti i životnom stilu. Štaviše, dodatni povoljni efekti doprinose sniženju KV rizika, npr. kontrola telesne težine, sistemske inflamacije i insulinske senzitivnosti. Opšte promene životnog stila mogu sniziti LDL holesterol za 6-10%.

#### Masne kiseline iz hrane i holesterolemija

Dostupni podaci ukazuju da konzumiranje zasićenih i trans masnih kiselina ima tendenciju da povećava ukupan i LDL holesterol. Suprotno, polinezasićene, cis-

masne kiseline (tj. one iz n-6 serije, kao što je linoleinska kiselina) dovode do suprotnog efekta. Mono nezasićene masne kiseline, kao što je oleinska, takođe snižavaju ukupan i LDL holesterol, mada u manjoj meri nego n-6 polinezasićene kiseline (25). Unos masti od 30-35% od dnevnog ukupnog kalorijskog unosa je verovatno adekvatan da bi se kontrolisao ukupan i LDL holesterol u zapadnim zemljama. Unos zasićenih masti treba ograničiti na manje od 10%, dok unos trans masnih kiselina treba ograničiti samo na one iz mlečnih proizvoda i one treba da čine manje od 1% dnevnog energetskog unosa.

#### Holesterol iz hrane i holesterolemija

Tačna uloga i uticaj holesterola iz hrane (holesterol je prisutan samo u namirnicama životinjskog porekla) na holesterolemiju i aterogenezu se još uvek diskutabilan, ali je dokazano da holesterol iz hrane povećava LDL. Međutim uticaj holesterola iz hrane na nivo LDL-a je mnogo manje izražen nego uticaj zasićenih i trans masnih kiselina.

Skorašnji dokazi dovode ulogu holesterola iz hrane i njegov uticaj na nivo holesterola u krvi, u sasvim novu poziciju. Ipak savetuje se da ne treba unositi više od 300 mg holesterola dnevno.

#### Hranljiva vlakna i holesterolemija

Hranljiva vlakna imaju značajan uticaj na nivo lipida i lipoproteina u krvi. Ovaj efekat je izraženiji za rastvorljiva i vlakna koja formiraju gelaste strukture, npr. pektini, guma, beta glikani, sluzave supstance i hemiceluloza, kojih ima u žitaricama kao što su ječam i ovas i leguminoze. Konzumacija rastvorljivih vlakana 5-10 g/dan, kao što su beta glikani, glikomanan, guar i psilium, snižava nivo LDL holesterola za 5% (26). Meta analiza (27) je došla do zaključka da svaki gram rastvorljivog vlakna smanjuje ukupni holesterol za 2 mg/dl, a LDL za 2.5 mg/dl, sa malim varijacijama zbog grupa i doza koje su ispitivane. Vlakna smanjuju apsorpciju holesterola do ileuma i povećavaju fekalnu ekskreciju. Nasuprot tome, rastvorljiva vlakna ne utiču značajno na plazma koncentracije triacilglicerola i HDL holesterola.

Dnevni unos vlakana od 25-30 g može imati značajnu ulogu u snižavanju holesterola; rastvorljiva i gelasta vlakna su efikasnija, nego nerastvorljiva i povećanje njihovog unosa za 5 g/dan može da smanji ukupnu i LDL holesterolemiju.

## Promena telesne težine i holesterolemija

Promene u lipidnom profilu sreću se kod osoba sa povećanom težinom i gojaznih. Smanjenje telesne težine je povezano sa skromnim ali statistički značajnim smanjenjem ukupnog i LDL holesterola u plazmi. Efekat na trigliceride je još izraženiji. Promene u HDL-u variraju (6).

### Fizička aktivnost i kontrola holesterolemije

Redovna fizička aktivnost je korisna za mnoge faktore rizika, tako što poboljšava lipidni profil i može da pomogne, npr u kontroli telesne težine i hipertenzije (28). Opservacione studije ukazuju da je uticaj fizičke aktivnosti na lipidne frakcije najveći za HDL, koji ima tendenciju da se poveća i za trigliceride koji imaju tendenciju da se snize kod fizički aktivnih pojedinaca, kada se porede sa neaktivnim kontrolama. Nasuprot tome promene u ukupnom i LDL plazma holesterolu su manje konzistentne.

Promena životnog stila, uključujući tu i zdravu ishranu, vežbanje, prekid pušenja treba sa pacijentom razmotriti i ohrabriti ga, imajući na umu činjenice gore navedene. Izabrani lekari su u dobroj poziciji da uoče koje intervencije u životnom stilu treba preduzeti, kako bi bile od koristi pacijentu, ali dešava se i da ne znaju uvek kako da ove promene i stimulišu kod svojih pacijenata. Drugi EPCCS vodič za PZZ je sumirao dokaze o tome koji su to sastojci koji su potrebni za uspešnu strategiju promene ponašanja i motivacionih razgovora, kao i to koja rizična ponašanja i klinički ishodi mogu biti poboljšani sa različitim tipovima strategija (vidi: ipccs.org).

### Po vodiču preporučene farmakološka opcije

Vrlo kratko, za najrizičnije kategorije, kada je farmakološka terapija neophodna da bi se postigle ciljne vrednosti, ESC vodiči o prevenciji KVB (2) preporučuju statine kao terapiju prve linije. Statine treba propisati u najvećoj preporučenoj ili tolerisanoj dozi kako bi se postigao cilj. Ako se cilj ne ostvari, statini se mogu kombinovati sa ezetimibom i/ili sekvestrantima žučnih kiselina. Ove lekove treba uzeti u obzir kod pacijenata koji ne tolerišu statine (biće detaljnije prodiskutovano kasnije). Kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom, i perzistentno povećanim LDL holesterol, uprkos maksimalno tolerisanoj terapiji statinima u kombinaciji sa ezetimibom, treba razmotriti dodatnu terapiju sa PCSK9 inhibitorima (2).

## Poruke koje treba zapamtiti

Promena životnog stila može sniziti LDL holesterol i smatra se efikasnom za smanjenje opšteg KV rizika, ali u skromnom stepenu.

- Unos masnih kiselina iz hrane treba ograničiti na 30-35% ukupnog kalorijskog unosa, a zasićenih i trans masnih kiselina na manje od 10% tj. 1% dnevnog kalorijskog unosa.
- Efekat holesterola iz hrane je manje jasan, ali manje izražen nego onaj od zasićenih i trans masnih kiselina.
- Dijetetska vlakna (25-30 g/dan, uglavnom rastvorljiva) mogu sniziti nivo ukupnog i LDL holesterola.
- Kontrolom telesne težine može se smanjiti nivo ukupnog i LDL holesterola i triglicerida, naročito kod gojaznih osoba.
- Redovna fizička aktivnost uglavnom povećava HDL i snižava trigliceride.

Nakon promene životnog stila, statini, u najvišoj dozi koja se može tolerisati, su prva linija lečenja, kako bi se snizio LDL holesterol kod visoko rizičnih pacijenata, kod kojih je LDL veći od 3 mmol/l. Ako se ne postignu terapijski ciljevi mogu se dodati drugi lekovi za snižavanje lipida.

## Trenutno dostupni lekovi za snižavanje lipida

### Statini

Statini su prvi lekovi izbora u terapiji snižavanja povećanog LDL holesterola. Oni blokiraju sintezu holesterola u jetri. Sinteza holesterola se uglavnom odvija noću, tako da statine sa kratkim polu životom treba uzimati uveče. Imaju različitu potentnost, najjači su rosuvastatin i atorvastatin (i dugodelujući), dok simvastatin, lovastatin, pravastatin i fluvastatin imaju manju potentnost.

Crveni pirinač je poznat po tome da prirodno sadrži statin i suplementi ovog porekla su dostupni u apotekama. Međutim njihova upotreba se ne preporučuje jer tačna koncentracija u ovim suplementima nije podvrgnuta kontroli kvaliteta, te zato nije poznata i/ili varira.

### Fibrati i sekvestranti žučnih kiselina

Fibrati snižavaju trigliceride i u manjem stepenu i LDL holesterol. Fibrati aktiviraju peroksizom proliferator-aktivirane receptore (PPAR), klasu jedarnih receptora koji menjaju transkripciju gena uključenih u metabolizam ugljenih hidrata i masti. Fibrati se mogu koristiti samostalno ili u kombinaciji sa statinima, mada se upozorenja o sigurnosti i efikasnosti kombinacija odnose na većinu statina. Mada fibrati generalno povećavaju nivo HDL holesterola, kod nekih pacijenata koji koriste fenofibrate dolazi do smanjenja HDL-a. Zato se preporučuje da se nivoi HDL prate po uvođenju fibrata i da se eventualno ukinu ako preterano snize HDL.

Sekvestranti žučnih kiselina takođe snižavaju LDL holesterol. Pošto se loše tolerišu i mogu povećati nivo triglicerida njihova upotreba se ne preporučuje u rutinskom snižavanju lipida.

### Dodatna terapija za snižavanje lipida: ezetimibe i PCSK9 inhibitori

Pre nego što se donese odluka da se doda drugi nestatinski lek postojećoj statinskoj terapiji, bitno je prethodno dati maksimalnu tolerišuću dozu statina i osigurati da se pacijent pridržava redovnog uzimanja terapije.

Da bi se postigli preporučeni terapijski ciljevi nekada se mora dodati i drugi lek. Dalje sniženje LDL holesterola kod KV pacijenata se može postići sa inhibitorom resorpcije holesterola- ezetimibom i proprotein konvertaza subtilizin/kexin tip 9 inhibitorom (PCSK9), uz terapiju statinima (29,30). Kod pacijenata bez poznatih KV bolesti, upotreba PCSK9 inhibitora se ne preporučuje u cilju smanjanja rizika, jer ovi lekovi nisu ispitivani u ovoj grupi pacijenata.

Važno je uočiti da se klinička korist kombinovane terapije pokazala samo kod lečenja ezetimibom i statinima (29) i za PCSK9 inhibitore uz statine, sa ili bez ezetimiba (30,31). IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorian Efficacy International Trial) studija je pokazala da je dodavanje ezetimiba statinskoj terapiji kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS), deset dana pre uključivanja u studiju, smanjilo srednju vrednost LDL nakon godinu dana, na 53.2 mg/dl (1.4 mmol/l) u simvastatin-ezetimibe grupi, u poređenju sa 69.9 mg/dl (1.8 mmol/l) u grupi koja je bila samo na simvastatinu, time dajući dodatno smanjenje LDL za 24% (razlika

od 16.7 mg/dl ili 0.43 mmol/l) u grupi sa dodatim ezetimibom ( $P < 0.001$ ). Nakon 7 godina, Kaplan Majerov procenat događaja za primarni ishod u vidu KV smrti, nefatalnog IM, nestabilne angine koja zahteva ponovnu hospitalizaciju, koronarne revaskularizacije ( $\geq 30$  dana od randomizacije) i nefatalnog šloga je bila 32.7% u grupi sa kombinovanim terapijom u poređenju sa 34.7% u grupi na monoterapiji (SR:0.936, 95%IP: 0.89-0.99,  $P=0.016$ ) (29).

Evolocumab, monoklonsko antitelo za PCSK9, koji se primenjuje u vidu subkutane injekcije svake dve nedelje procenjan je u FOURIER studiji (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 inhibition in Subjects With Elevated Risk). Evolokumab je doveo do dodatnog smanjenja LDL-a od 59%, uz statine, u poređenju sa placebo, kod pacijenata sa aterosklerotskim KVB (od srednje početne vrednosti od 92 mg/dl ili 2.4 mmol/l na 30 mg/dl ili 0.78 mmol/l,  $P < 0.001$ ). Lečenje evolokumabom je takođe smanjilo rizik od primarnog zbirnog ishoda za KV smrt, šlog, hospitalizaciju za nestabilnu anginu i koronarnu revaskularizaciju za 15% u odnosu na placebo (9.8% naspram 11.3%) tokom 2.2 godine praćenja (15). Sekundarna, ad hoc analiza FOURIER studije poredila je randomizirano lečenje u dve grupe pacijenata, klasifikovanih na startu LDL  $< 70$  ili najmanje 70 mg/dl i po jačini statinske terapije. Evolokumab je smanjio rizik od primarnog ishoda u sličnom stepenu, u obe grupe, u odnosu na početni nivo LDL-a. Nije bilo statistički značajne interakcije između efekta lečenja i toga da li su pacijenti uzimali maksimalno potentan statin na početku. Nisu primećeni bitni problemi u sigurnosti lečenja u bilo kojoj od grupa (32).

Rezultati drugog monoklonskog anti-PCSK9 antitela, alirokumaba, procenjavani su u ishodima ODYSSEY studije (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) i prezentovani su na 67. godišnjoj naučnoj sesiji Američkog koledža za kardiologiju (31), ali još uvek nisu publikovani. Lečenje alirokumabom procenjavano je kod pacijenata koji su skoro preležali AKS. Rizik od bitnih KV događaja (MACE: infarkt miokarda, ishemični šlog, smrt od koronarne arterijske bolesti ili nestabilne angine koja zahteva hospitalizaciju), smanjen je za 15% nakon primene alirokumaba, u poređenju sa placebo, uz dodatak maksimalno tolerisane doze statina. Nominalno značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 15% je takođe zapaženo pri lečenju alirokumabom (obratite

pažnju da ovo nije bio primarni ishod)(31).

### **Korist od terapije za snižavanje lipida u spektru vrednosti LDL holesterola**

Kada se iskombinuju podaci iz svih istraživanja, koja se tiču snižavanja LDL-a, može se videti jasna veza između smanjenja LDL-a i proporcionalnog smanjenja bitnih KV događaja, nezavisno od izabrane strategije za snižavanje lipida (33). Velika meta-regresiona analiza procenjivala je vezu između snižavanja LDL i relativnog smanjenja KV rizika, koristeći različite statinske ili nestatinske terapije. Lekovi koji deluju tako što povećavaju regulaciju ekspresije LDL receptora, kako bi smanjili nivo LDL, a to su i statini i nestatini, bili su povezani sa sličnim smanjenjem relativnog rizika za velike vaskularne događaje zbog promene u LDL-u, i to tako da je smanjenje LDL za 1 mmol/l značilo smanjenje od 23% u pojavi KV događaja. Terapija fibratima pokazala je mnogo veće smanjenje rizika nego što se očekivalo na osnovu stepena smanjenja LDL u ovim istraživanjima, ali ipak nisu preporučeni ni u jednom vodiču. Holesteril ester transfer protein inhibitori ( CETP) pokazali su manju redukciju rizika nego što se očekivalo. Do današnjeg dana, samo terapija anacetrapibom pokazala je rezultate u skromnom smanjenju KV događaja, a drugi CETP inhibitori su povezani sa sigurnosnim problemima (34). Zapaženi relativni rizici od terapije niacinom (uklonjeni su iz preporuka zbog sigurnosnih problema) i PCSK9 inhibicije nisu se značajno razlikovali od očekivanih relativnih rizika (35).

Što je još važnije, mnogo niži nivoi LDL se sada mogu postići upotrebom PCSK9 inhibitora nego što se ranije postizalo konvencionom terapijom za snižavanje lipida. Studija koja je procenjivala lečenje aliokumabom (srednje vreme korišćenja leka 1.5 godina) kod preko 5.000 pacijenata je pokazala da su se nivoi LDL <25 mg/dl (< 0.65 mmol/l) dobro tolerisali; nije bilo značajnog disbalansa u neurokognitivnim, neurološkim, muskuloskeletnim, oftalmološkim i hepatičnim događajima između onih kod kojih je LDL bio manji od 25 mg/dl, pa čak i 15 mg/dl (0.39 mmol/l) i onih kod kojih je LDL bio viši. Incidenca katarakte je bila nešto viša u grupi u kojoj je LDL bio manji od 25 mg/dl (2.6% nasparam 0.8%)(36).

Vrlo niski nivoi LDL, koji su viđeni u evolokumab studiji bili su dobro tolerisani i pacijenti sa vrlo niskim nivoima LDL-a nisu ispoljili kognitivna oštećenja u EBBING-

HAUS studiji (37), uprkos pažljivoj proceni kognitivnih promena, pri čemu je korišćena baterija automatskih neuropsiholoških testova iz Kembridža. Ovi testovi su veoma senzitivni na uticaj lekova na kogniciju i u smislu negativnih, ali i pozitivnih efekata (38,39).

Dugoročnu sigurnost vrlo niskog LDL-a tek treba utvrditi. Dokazi ukazuju da je korisno snižavanje LDL, čak i ispod ciljanih vrednosti koje trenutno preporučuju vodiči.

### **Poruke koje treba zapamtiti**

Statini su prvi lekovi izbora u terapiji snižavanja povišenog LDL holesterola, kako bi se smanjio KV rizik i treba ih titrirati do najveće tolerisane doze, pre nego se doda nestatinski lek.

Dalje snižavanje LDL može se postići dodavanjem drugih lekova za snižavanje lipida, ali je klinička korist kombinovane terapije pokazana samo u kombinaciji ezetimiba i statina i PCSK9 inhibitora uz statine, sa ili bez ezetimiba.

Uticaj snižavanja LDL na smanjenje broja bitnih vaskularnih događaja sličan je u čitavom spektru LDL vrednosti.

Vrlo niske vrednosti LDL (<25 mg/dl), koje se postižu uz PCSK9 inhibitore, pokazale su se sigurnim, mada dugoročnu sigurnost tek treba utvrditi.

## **Izazovi u kliničkoj praksi**

Mada među alatima koje lekari danas poseduju postoji više efikasnih terapija za snižavanje lipida, mnogi pacijenti sa visokim KV rizikom ipak ne postignu preporučene vrednosti lipida. U sledećem odeljku diskutovaćemo o nekoliko faktora rizika koji doprinose suboptimalnoj kontroli KV rizika.

### **Pridržavanje vodiča**

U svakodnevnoj praksi mnogo faktora doprinosi da se pacijenti ne pridržavaju optimalne terapije i ne dostignu preporučene vrednosti lipida. Panevropska studija EUROASPIRE IV (40) dala je podatke o pridržavanju pacijenata terapiji za snižavanje lipida, kod pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću. Učestvovalo je 79 centara, iz 24 evropske zemlje, od maja 2012. do aprila 2013., uključujući pacijente koji su imali koronarni baj pas (CABG), perkutanu koronarnu intervenciju (PCI), akutni infarkt miokarda ili akutnu miokardnu ishemiju,



u poslednjih 6-36 meseci, pre standardizovanog intervjuja. Jedna analiza iz EUROASPIRE-a se fokusirala na statinsku terapiju (ali i intenzitet terapije), po otpuštanju iz bolnice i u vreme kada je rađen intervju. U proseku, 52.7% pacijenata je bilo na statiniam niskog ili srednjeg intenziteta, na otpustu, 37.6% su dobili statin velike jačine, a 9.6% nisu dobili statin uopšte. U vreme intervjuja, u proseku 53.2% su bili na statinu niske ili srednje jačine, 32.7% na jačem statinu, a 14.0% nisu uzimali statine uopšte. Pomak u smeru manjeg propisivanja statina je bio statistički značajan u vremenu između otpusta iz bolnice i intervjuja, najmanje 6 meseci kasnije. Smanjenje korišćenja statina bilo je posledica toga što su ljudi prekidali da ih koriste, ali i zato što su lekari smanjivali doziranje. Primećene su i razlike između pojedinih zemalja. Taj obrazac se ne može objasniti razlikama u prihodima, društveno ekonomskom situacijom i razlikama u nadoknadi troškova (40).

U ovoj EUROASPIRE analizi, 10% muškaraca i 6% žena, koji nisu bili na statinima, imali su LDL našte manji od 1.8 mmol/l u vreme intervjuja, što je ciljane vrednost za ove pacijente po evropskim preporukama. Osamnaest posto muškaraca i 16% žena, na statinima slabog ili srednjeg intenziteta i 29% muškaraca i 20% žena na statinima visokog intenziteta postigli su ciljane vrednosti (40).

Ovi obrasci u lečenju su viđani bez obzira na evropske i nacionalne preporuke o korisnosti statinske terapije. Zabrinjavajuće je da većina pacijenata sa koronarnom srčanom bolešću ne dobijaju adekvatnu statinsku terapiju. Lekari u PZZ mogu imati važnu ulogu u tome da osiguraju da pacijent dobije i zadrži dovoljnu dozu leka za snižavanje lipida: ne samo da ohrabri pacijenta da nastavi da uzima propisani lek, već i da inicira ili poveća učešće visoko potentnih statina, ako pacijent nema statinsku terapiju ili ako je na otpustu sa bolničkog lečenja dobio statine niske potentnosti (40).

### **Intolerancija na statine – činjenice i rešenja**

Najčešći razlog da pacijenti prekinu terapiju statinima su problemi sa mišićima. Konsenzus panel Evropskog aterosklerotskog društva je objavio koristan dokument o sa statinima povezanim mišićnim problemima, koji pruža savete kako se ponašati prema pacijentima sa takvim problemima (41). Dokument uključuje grafikon, sa koracima koje treba preduzeti ako pacijent ima potencijalni problem povezan sa statinima: preporuka je ponovo ga upotrebiti. Statin koji je trenutno u upotrebi

treba prekinuti dve nedelje, nakon čega se može dati isti statin u manjoj dozi ili uvesti novi statin. Ako se to ne pokaže uspešnim može se ponoviti isto sa drugim statinom ili dozom, sa ili bez ezetemiba (41).

Ova preporuka je poduprta čvrstim dokazima dobijenim iz retrospektivne studije koja je uključila preko 100.000 odraslih pojedinaca u SAD, kojima je propisana terapija statinima između 1. januara 2000. i 31. decembra 2008 (42). Od 107.835 pacijenata, 57.292 (53%) je prekinulo terapiju statinima, makar i privremeno. Informacije o razlozima za prekid terapije dobijene su kombinacijom podataka iz elektronskih kartona pacijenata i analize podataka elektronskog provajdera, validnim softverom. Događaji povezani sa statinima prijavljeni su kod 18.788 (17.4%) pacijenata. Kod 11.124 statin je isključen bar privremeno, a kod 6.579 (59.1%) pacijenata statin je ponovo uveden tokom sledeće godine. Većina pacijenata kojima je ponovo uveden statin, tačnije 92.2% su još uvek koristili statin 12 meseci nakon sa statinim povezanog događaja. Zanimljivo, među 2.721 pacijentom koji su vraćeni na isti statin, sa kojim se i desio neželjeni događaj, 1.295 je nastavilo da uzima isti statin i godinu dana kasnije, a od njih 996 čak i u većoj dozi (41).

I zato, iako su neželjeni događaji sa statinima česti i razlog su za prekid uzimanja statina, ponovno uvođenje druge doze ili drugog statina je uspešna strategija. Prava intolerancija na statine je retka i verovatno povezana sa genetskim varijacijama metabolizma statina u mišićima. Za većinu pacijenata, da li su efekti na mišiće psihološki ili ne, je nebitno jer lekari moraju da se nose sa neuzimanjem lekova od strane pacijenta, uz objašnjenje da su statini sigurni i efikasni lekovi koji pacijentu snižavaju KV rizik. Ali bilo kakva odluka o lečenju mora biti zajednička i zasnovana na dogovoru izabranog lekara i pacijenta.

Konsenzus panel Evropskog aterosklerotskog udruženja nedavno je objavio drugi koristan izveštaj, koji sumira i kritički pregleda dostupne dokaze o neželjenim efektima koje daju statini (43). On razmatra efekte na homeostazu glukoze, efekte na kogniciju, renalnu i hepaticnu funkciju, hemoragijski šlog i kataraktu. Bazirano na objektivnoj proceni dostupne literature, Konsenzus panel je zaključio da je lečenje statinima vrlo sigurno. Lečenje statinima nosi umeren rizik od nastanka dijabetesa, ali po jednom slučaju dijabetesa izbegne se 5 KV događaja. Zato Konsenzus panel kaže da kliničari treba da budu razuvereni, što se tiče dugoročne sigurnosti statina i niskog rizika klinički

značajnih neželjenih efekata. Zaključuju da korist od terapije statinima u mnogome nadmašuje rizik od neželjenih efekata (43).

### **Medijsko praćenje statina utiče na adherencu**

Druga barijera u adherenci je negativna medijska konotacija povezana sa rizicima lečenja. Neke studije bavile su se efektima vesti iz medija, koje su se bavile statinima (44,45). Npr. Nielsen i Nordestgaard prijavljuju da posle negativnih priča o statinima u danskim medijima, više ljudi je prekinulo svoju terapiju. Autori su takođe primetili i veći rizik od IM i smrti od KVB povezanih sa prekidom uzimanja statina. Takođe, objavljene su i pozitivne priče o statinima, što je dovelo do toga da više pacijenata započne terapiju statinima (44). Skorašnja studija procenjivala je brojne veb sajtove, koji su se bavili neželjenim efektima statina, na maternjem jeziku 13 zemalja, normalizovan na ukupan broj veb sajtova u toj zemlji u odnosu na prevalencu statinske intolerancije. Autori opisuju jaku pozitivnu korelaciju (Pirsonov  $r=0.868$ ) između dve varijable. U zemljama engleskog govornog područja bio je najveći procenat veb sajtova koji su se bavili neželjenim efektima, tako da su stanovnici ovih zemalja imali najveće šanse da se sretnu sa ovakvom vrstom informacija. Ove zemlje su takođe imale i najveću prevalencu statinske intolerancije (46).

Negativne priče o statinima su, pokazalo se, uticale i na uzimanje lekova za hipertenziju. Tako, negativna medijska kampanja ima efekte koji prevazilaze lečenje hiperholesterolemije; ona utiče na prevenciju KV rizika u širem smislu reči. I zaista, opisan je 26% veći rizik od KV događaja posle negativne medijske kampanje o statinima (44). U pismu European Heart Journal (Evropski časopis za srce)(47) Nordestgaard preporučuje da kliničari koriste medije kako bi pozitivno govorili o statinima i snižavanju lipida. S obzirom da veliki broj ljudi uzima statine, treba da prihvatimo da će mediji nastaviti da govore o njima. I umesto da se frustriraju negativnim pričama, lekari bi mogli da iskoriste medije u svoju i korist svojih pacijenata, govoreći o pozitivnim stranama (47).

### **Individualne razlike u terapijskom odgovoru**

Pacijenti mogu da pitaju koliko će intenziviranje terapije za snižavanje lipida smanjiti njihov rizik od rekurentnih događaja posle AKS. Većina dokaza iz dostupnih studija odslikava prosečne efekte lečenja. U stvari, u rezultatima randomiziranih kliničkih studija, podaci sa velikom inter-individualnom varijabilnošću karakteristika pacijenata i

ishodima lečenja su stisnuti u nekoliko sažetih statističkih podataka. Ovi sumirani ishodi studije se primenjuju na širok opseg različitih pacijenata u kliničkoj praksi. Zato se mnogo informacija izgubi ovakvom praksom. Bilo bi dobro kada bi podaci o individualnim razlikama iz studije bili od koristi u ordinaciji lekara.

I zaista, analiza podataka iz TNT studije (Treating to New Targets,  $n=10.001$ ) i IDEAL studije ( $n=8.888$ ) pokazala je širok opseg rizika na početku studija, kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, bazirano na 13 kliničkih prediktora koje je bilo lako odrediti, kao i širokoj distribuciji efekata lečenja visoke, naspram uobičajene doze statina (48). Model koji je razvijen u ovoj studiji omogućava identifikaciju visoko rizičnih pacijenata koji imaju koristi od intenzivirane terapije za snižavanje lipida. Drugi pacijenti neće imati mnogo dodatne koristi dodavanjem lekova ili intenziviranjem lečenja (48). Druga studija procenjivala je individualnu korist od PCSK9 inhibitor tretmana sa evolokumabom, kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću, koji su bili na visokoj dozi statinima, bazirno na individualnoj redukciji rizika (LDL snižavanje) i individualnoj prognozi za KVB. Potencijalna dodatna korist od PCSK9 inhibicije pokazala je veliku varijabilnost među pacijentima, varirajući od nekoliko meseci do nekoliko godina produženja trajanja života, bez rekurentnog šloga ili infarkta. Mlađi pacijenti (starosti između 40-60 godina) sa teretom visokog rizika i visokim LDL-om očekuje se da će imati najveću korist od ovog lečenja (49). Takve procene takođe mogu pomoći u odabiru pacijenata koji će imati korist od ovog relativno skupog lečenja.

Koristeći metode velikih podataka, sada se čine napori da se pacijenti preciznije kategorišu, kako bi se skrojile terapije prema njihovim individualnim karakteristikama i rizicima. Štaviše, neke od ovih metoda (npr. U-Prevent, neobjavljeni podaci, započinanje rada U-Prevent.com u avgustu 2018) imaju za cilj da predvide korist koja se može postići uvođenjem ili intenziviranjem terapije kod pojedinca, a ne samo fokusiranje na rizične kategorije. Ovo može da olakša komunikaciju između lekara i pacijenata i omogući zajedničko donošenje odluka, bazirano na predviđanju godina koje će pacijent proživeti bez bolesti i povezanom riziku. Primeri korisnih evropskih sajtova za procenu rizika i komunikaciji o riziku su dati u tabeli 1.

**Table 1 | Useful websites for risk assessment and risk communication**

Evropa	HeartScore	<a href="http://www.heartscore.org">http://www.heartscore.org</a>
Velika Britanija	QRISK	<a href="https://www.qrisk.org/three/">https://www.qrisk.org/three/</a>
	JBS3	<a href="http://www.jbs3risk.com/pages/risk_calculator.htm">http://www.jbs3risk.com/pages/risk_calculator.htm</a>
	NHS Heart Age	<a href="http://www.nhs.uk/tools/pages/heartage.aspx">www.nhs.uk/tools/pages/heartage.aspx</a>
Nemačka	ARRIBA	<a href="https://www.arriba-hausarzt.de">https://www.arriba-hausarzt.de</a>
	PROCAM	<a href="http://www.drkewitz.de/Praxis/diabetes-und-co/interaktive-tests/procam-risiko-rechner/">http://www.drkewitz.de/Praxis/diabetes-und-co/interaktive-tests/procam-risiko-rechner/</a>
Holandija	U-Prevent	<a href="http://www.U-prevent.com">www.U-prevent.com</a>
Španija	ReGiCor	<a href="https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1">https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1</a>
Italy	Cuore.exe	<a href="http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp">http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp</a>

Zato ove nove metode mogu predstavljati veliki korak napred ka personalizovanoj medicini i KV prevenciji. Bilo bi informativnije da se može proceniti životni rizik, nego desetogodišnji rizik, jer cilj lečenja nije ograničen samo na narednu dekadu. Štaviše, pacijentima bi bilo jasnije kada bi se govorilo o koristi za ceo život u smislu godina koje bi proživeli bez bolesti. Idealno, pojaviće se modeli za specifične grupe pacijenata, uključujući i one sa dijabetes melitusom ili vaskularnim bolestima ili starijima, koji će imati korist od individualnih podataka iz studija u kojima su sakriveni iza sumiranih ishoda. Nadamo se da će ovi komunikacioni alati poboljšati adherencu lečenja.

## Poruke koje treba zapamtiti

Ovaj EPCCS dokument ima za cilj da vodi izabrane lekare kroz lečenje povišenih lipida, u PZZ, bazirano na dokazima koji govore o značaju modifikacije nivoa lipida, a uz sve to uzimajući u obzir izazove sa kojima se srećemo u svakodnevnoj praksi. Sve poruke koje treba zapamtiti su date u odeljku 1. Nedostaci u dokazima koji su ovde diskutovani dati su u tabeli 2.

### Poruke koje treba zapamtiti

Većina pacijenata koji treba da koriste terapiju za snižavanje lipida se ne leči adekvatnom dozom statina.

Statini su vrlo sigurni lekovi. U slučaju (zapažene) intolerancije na statine ponovno uvođenje drugog statina ili istog statina u manjoj dozi je dobra strategija.

Negativna medijaska kampanja o statinima može da utiče na terapijsku adherencu, ali se i suprotno odnosi na pozitivnu kampanju. Lekare treba podstaći da koriste medije, zbog njihove, ali i koristi njihovih pacijenata time što će se pozitivno izjašnjavati o statinima.

Metode velikih podataka omogućavaju preciznije kategorisanje pacijenata i krojenje terapije prema potrebama i rizicima pojedinca. Neke metode omogućavaju predviđanje očekivane koristi uvođenjem ili intenziviranjem terapije.

## Odeljak 1. Poruke koje treba zapamtiti

### TERAPIJA ZA SNIŽAVANJE LIPIDA SNIŽAVA KV RIZIK

- Ogroman broj dokaza pokazuje da je LDL holesterol aterogena čestica i glavni faktor rizika za KVB.
- Snižavanje LDL holesterola znatno i konzistentno smanjuje broj KV događaja.
- Vrednosti lipida i lipoproteina, osim LDL-a, mogu poslužiti kao markeri rizika, ali trenutno, LDL je jedini lipidni faktor rizika (snižavanje markera rizika modifikuje bolest) i važan cilj u lečenju kako bi se smanjio KV rizik.

### PROCENA KV RIZIKA

- Različite ciljane vrednosti lipida su definisane za različite nivoe rizika; što viši rizik, to niža vrednost lipida.
- Alati za procenu KV rizika mogu pomoći u donošenju odluka u lečenju i spreče nedovoljno lečenje ili prelečivanje.
- SCORE tablice mogu da potcene rizik kod mlađih osoba, a precene kod starijih. Kod mlađih je ilustrativnije govoriti o riziku koji se poredi sa rizikom koji imaju njihovi vršnjaci, ili rizičnom dobu ili životnom riziku. Za starije treba koristiti kalkulator rizika koji je posebno dizajniran za ovu populaciju.

### LEČENJE HIPERHOLESTEROLEMIJE PO PREPORUKAMA IZ VODIČA

- Promena životnog stila može sniziti LDL holesterol i smatra se efikasnom za smanjenje opšteg KV rizika, ali u skromnom stepenu.
- Unos masnih kiselina iz hrane treba ograničiti na 30-35% ukupnog kalorijskog unosa, a zasićenih i trans masnih kiselina manje od 10% tj. 1% dnevnog kalorijskog unosa.
- Efekat holesterola iz hrane je manje jasan, ali manje izražen nego onaj od zasićenih i trans masnih kiselina.
- Dijetetska vlakna (25-30 g/dan, uglavnom rastvorljiva) mogu sniziti nivo ukupnog i LDL holesterola.
- Kontrolom telesne težine može se smanjiti nivo ukupnog i LDL holesterola i triglicerida, naročito kod gojaznih osoba.
- Redovna fizička aktivnost uglavnom povećava HDL i snižava trigliceride.
- Nakon promene životnog stila, statini, u najvišoj dozi koja se može tolerisati, su prva linija lečenja, kako bi se snizio LDL holesterol kod visoko rizičnih pacijenata, kod kojih je LDL veći od 3 mmol/l. Ako se ne postignu terapijski ciljevi mogu se dodati drugi lekovi za snižavanje lipida.

### TREKUTNO DOSTUPNI LEKOVI ZA SNIŽAVANJE LIPIDA

- Statini su prvi lekovi izbora u terapiji snižavanja povišenog LDL holesterola, kako bi se smanjio KV rizik i treba ih titrirati do najveće tolerisane doze, pre nego se doda nestatinski lek.
- Dalje snižavanje LDL može se postići dodavanjem drugih lekova za snižavanje lipida, ali je klinička korist kombinovane terapije pokazana samo u kombinaciji ezetimiba i statina i PCSK9 inhibitora uz statine, sa ili bez ezetimiba.
- Uticaj snižavanja LDL na smanjenje broja bitnih vaskularnih događaja sličan je u čitavom spektru LDL vrednosti.
- Vrlo niske vrednosti LDL (<25 mg/dl), koje se postižu uz PCSK9 inhibitore, pokazale su se sigurnim, mada dugoročnu sigurnost tek treba utvrditi.

### IZAZOVI SA KOJIMA SE SREĆEMO U KLINIČKOJ PRAKSI

- Većina pacijenata koji treba da koriste terapiju za snižavanje lipida se ne leči adekvatnom statinskom terapijom.
- Statini su vrlo sigurni lekovi. U slučaju (zapažene) intolerancije na statine ponovno uvođenje drugog statina ili istog statina u manjoj dozi je dobra strategija.
- Negativna medijaska kampanja o statinima može da utiče na terapijsku adherencu, ali se i suprotno odnosi na pozitivnu kampanju. Lekare treba podstaći da koriste medije, zbog njihove, ali i koristi njihovih pacijenata, time što će se pozitivno izjašnjavati o statinima.
- Metode velikih podataka omogućavaju preciznije kategorisanje pacijenata i krojenje terapije prema potrebama i rizicima pojedinca. Neke metode omogućavaju predviđanje očekivane koristi uvođenjem ili intenziviranjem terapije.

## Tabela 2. Nedostaci u dokazima

Koliko je efikasna upotreba alata za procenu rizika, u smislu terapijske adherence i ishoda?

Šta je najefikasnije u smislu kliničkih ishoda: targetiranje određenih vrednosti LDL-a ili "pucaj i zaboravi" strategija koja ima za cilj što veće sniženje LDL sa fiksnom dozom statina?

Koji je klinički relevantan prag kada se može reći da neko ima povišen životni rizik?

Koji se mehanizmi kriju iza toga da je HDL marker rizika u primarnoj prevenciji i da li je koristan kao terapijski cilj (u nekim slučajevima)?

Kada i kako se terapija za snižavanje lipida može uvesti kod vrlo starih?

## Literatura

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, Amarencu 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. Stoes 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. Dorresteijn 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.

### Mesto rada autora:

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](mailto: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.

## 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.

---