

Statinska terapija – DA ili NE: sigurna odluka u primarnoj i sekundarnoj prevenciji

Statin Therapy – YES or NO: Adequate Decision in Primary and Secondary Prevention

IRZAL HADŽIBEGOVIĆ^{1,2}

¹Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Osijek

²Odjel kardiologije, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod

SAŽETAK Liječenje dislipidemija jedan je od temelja prevencije kardiovaskularnih bolesti, s ponešto različitim strategijama liječenja ovisno o tome radi li se o primarnoj ili sekundarnoj prevenciji. Uz preporuke o adekvatnom načinu života i prehrane u liječenju dislipidemija, današnje smjernice daju vrlo jasne i nedvosmislene preporuke o liječenju statinima. Cilj je ovog članka, između ostaloga, istaknuti važnost pravilnog izbora i uporabe alata za procjenu kardiovaskularnog rizika kod svakog individualnog pacijenta koji će povećati vjerojatnost ispravne indikacije za uvođenje statina. Predstavljani su dostupni alati za procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika, razlike između europskih i američkih smjernica u liječenju dislipidemija te izbor vrste i intenziteta terapije statinima u hrvatskoj praksi. Također su prikazane opcije u liječenju pacijenata s neadekvatnim odgovorom na statine ili s intolerancijom na njih. Informacije prikazane i potkrijepljene relevantnom novijom literaturom u ovom članku olakšat će donošenje ispravnih odluka u vezi s liječenjem statinima pacijenata s vrlo visokim ili visokim kardiovaskularnim rizikom.

KLJUČNE RIJEČI: prevencija, kardiovaskularne bolesti, ukupni kardiovaskularni rizik, dislipidemija, statini

SUMMARY The treatment of dyslipidemia is one of the cornerstones of cardiovascular disease prevention, with somewhat different treatment strategies depending on whether it is primary or secondary prevention. Along with recommendations on appropriate lifestyle and diet in the treatment of dyslipidemia, recent guidelines give very clear and unambiguous recommendations on statin therapy. The aim of this article is to highlight the importance of proper selection and use of tools to assess total cardiovascular risk in each individual patient in order to increase the probability of accurate indications for statin treatment. Featured cardiovascular risk assessment tools, the difference between European and American guidelines for dyslipidemia management, and the choice of the type and intensity of statin therapy in Croatian practice is presented. It also displays options for the treatment of patients with inadequate response to statins or with statin intolerance. The information presented here, and supported by relevant recent literature, will facilitate proper decision-making regarding statin treatment in patients with very high or high cardiovascular risk.

KEY WORDS: prevention, cardiovascular disease, total cardiovascular risk, dyslipidemia, statins

Uvod

→ Kardiovaskularne bolesti nastaju kao rezultat međudjelovanja višestrukih čimbenika rizika koji su, osim dobi, spola i genetske predispozicije, potencijalno promjenjivi i nadalje izazivaju veliko zanimanje kompleksnih preventivskih programa. Temeljem mnogih neovisnih epidemioloških, genetičkih i intervencijskih istraživanja danas se bez ikakve sumnje može potvrditi ključna uloga poremećaja metabolizma lipida (dislipidemija), a posebice hiperkolesterolemije, u nastanku kardiovaskularnih bolesti. Liječenje dislipidemija jedan je od temelja prevencije kardiovaskularnih bolesti, s ponešto različitim strategijama liječenja ovisno o tome radi li se o primarnoj ili sekundarnoj prevenciji. Vrlo nedavno objavljene, nove europske smjernice liječenja dislipidemija u sklopu prevencije kardiovaskularne bolesti spominju važnost pravilne prehrane, redovite tjelovježbe, smanjenja visceralnoga masnog tkiva i promjene ostalih životnih navika te daju vrlo jasne preporuke oko kojih nema većih prijepora među zdravstvenim djelatnicima i pacijentima (1). Uz navedene preporuke u liječenju dislipidemija, europske smjernice daju i vrlo nedvosmi-

slene preporuke o liječenju statinima. Iako su u smjernicama jasne preporuke o tome koji pacijenti imaju koristi od uvođenja terapije statinima u određenoj dozi, prijepori oko izbora započinjanja, doze održavanja i trajanja terapije statinima još se javljaju među pacijentima, ali i među zdravstvenim djelatnicima. Cilj je ovog članka, između ostaloga, istaknuti važnost pravilnog izbora i uporabe alata za procjenu kardiovaskularnog rizika kod svakog individualnog pacijenta koji će povećati vjerojatnost točne indikacije za uvođenje statina u ispravnoj dozi i smanjiti u najvećoj mogućoj mjeri neadekvatno liječenje, uzaludno liječenje, neželjene učinke terapije ili sumnju pacijenta u izbor načina liječenja.

Statini svima, ali ne nužno i svima potrebitima? Važnost ukupnoga kardiovaskularnog rizika

Pacijenti i zdravstveni djelatnici propisivači terapije zasigurno žele izbjeći primjenu statina ako za to ne postoji potreba, ali još je opasnije ako se statin ne primijeni u pacijenta kod kojeg je jasna potreba za liječenjem koje će dati pozitivne re-

TABLICA 1. Strategije liječenja ovisno o ukupnome kardiovaskularnom riziku i koncentraciji LDL-C u serumu prema smjernicama za liječenje dislipidemija Europskoga kardiološkog društva (3)

UKUPNI KARDIOVASKULARNI RIZIK (SCORE), %	Koncentracija LDL-C, mmol/L				
	< 1,8	1,8 do 2,49	2,5 do 3,99	4,0 do 4,89	> 4,9
< 1	Bez intervencije	Bez intervencije	Bez intervencije	Bez intervencije	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha
≥ 1 do < 5	Bez intervencije	Bez intervencije	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha
≥ 5 do < 10 ili visoki rizik	Bez intervencije	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah
≥ 10 ili vrlo visoki rizik	Promjena načina života, razmotri statin*	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah

* U bolesnika s infarktom miokarda statin je indiciran neovisno o koncentraciji LDL-C u serumu (3).
LDL-C = kolesterol niske gustoće lipoproteina

zultate. Mnogim kohortnim, prospektivnim istraživanjima i metaanalizama nedvosmisleno je dokazana nužnost statina u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti (2). To znači da svaki pacijent koji je već liječen zbog srčanog ili moždanog udara, kao i onaj koji ima dokazanu i/ili liječenu koronarnu, perifernu ili cerebrovaskularnu bolest, šećernu bolest s dokazanim oštećenjem ciljnih organa (npr. mikroalbuminurija), rezistentnu nekontroliranu arterijsku hipertenziju ili kroničnu bubrežnu insuficijenciju spada u skupinu vrlo visokog rizika i mora biti trajno liječen statinima u dozi koja dovodi do ciljnih vrijednosti serumskog kolesterola niske gustoće lipoproteina (LDL-C) ili najvišoj dozi koju tolerira (3). Svi ostali pacijenti trebaju procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika prije odluke o započinjanju terapije statinima u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Odabir za liječenje statinom u primarnoj prevenciji rezultat je analize ukupnoga kardiovaskularnog rizika, gdje je serumska analiza lipida u krvi samo jedan od čimbenika. Europske su smjernice u tu svrhu donijele tablice SCORE čiji rezultat dijeli pacijente u dobi od 40 do 65 godina na četiri skupine ukupnoga kardiovaskularnog rizika:

- vrlo visoki rizik (SCORE ≥ 10% ili 10-godišnja vjerojatnost kardiovaskularne bolesti jednaka ili veća od 10%)
- visoki rizik (SCORE ≥ 5% i < 10%)
- umjereni rizik (SCORE ≥ 1% i < 5%) i
- niski rizik (SCORE < 1%).

Tablice SCORE Europskoga kardiološkog društva za procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika u europskim regijama visokog rizika dostupne su na adresi: <http://www.escardio.org/>. Tako će npr. 50-godišnja ženska osoba s razinom ukupnog kolesterola od 7,5 mmol/L imati 8 puta manji ukupni kardiovasku-

larni rizik od 50-godišnjeg muškarca koji puši, ima sistolički arterijski tlak 180 mmHg i razinu ukupnog kolesterola 5 mmol/L. Navedena pacijentica neće biti liječena statinom u primarnoj prevenciji, ali drugi pacijent kandidat je za trenutačno uvođenje statina ako ima LDL-C viši od 2,5 mmol/L. Inače, može se prvo pokušati s promjenama životnih navika te naknadno razmotriti uvođenje terapije (tablica 1.).

Pri uporabi tablica SCORE mora se uzeti u obzir regija u kojoj se obavlja procjena (postoje različite tablice za niskorizične i visokorizične regije, u koje spada i Hrvatska), dodatna procjena relativnog rizika u mlađih od 40 godina i utjecaj razine kolesterola visoke gustoće lipoproteina (HDL-C) na ukupni SCORE – treba pogledati posebne tablice s utjecajem dobi i HDL-C (3). Ako je zadovoljen kriterij za uvođenje terapije statinom, nema jasne preferencije određene skupine lijekova, a intenzitet terapije primarno ovisi o postignutim ciljnim vrijednostima LDL-C. Nove europske smjernice iz 2016. ponovo preporučuju točno specificirane ciljne vrijednosti, i to samo LDL-C u vođenju terapije, a uporaba ukupnog kolesterola može biti dopuštena samo ako LDL-C nije dostupan. Ciljne vrijednosti HDL-C ili triglicerida ne preporučuju se u vođenju i određivanju intenziteta terapije statinima (1, 3).

Američke smjernice upotrebljavaju gotovo identičnu procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika i donose jasno definirane četiri skupine pacijenata kod kojih je jasna korist terapije statinima:

1. klinički izražena kardiovaskularna bolest,
2. bilo koje primarno povišenje LDL-C veće od 5 mmol/L,
3. šećerna bolest u dobi između 40 i 75 godina s LDL-C između 2 i 5 mmol/L u primarnoj prevenciji i
4. dob od 40 do 75 godina u primarnoj prevenciji sa šećernom bolesti ili bez nje s 10-godišnjim rizikom od kardiovaskularne bolesti većim od 7,5% (4).

Propisivanje statina u sekundarnoj prevenciji u bitnom se ne razlikuje od europskih smjernica te se statini u visokom intenzitetu preporučuju svim pacijentima s bilo kojom klinički dokazanom kardiovaskularnom bolesti. Za procjenu rizika u primarnoj prevenciji ostalih pacijenata koji ne spadaju u jednu od gore navedene četiri skupine upotrebljava se kalkulator ASCVD dostupan na web-stranicama American College of Cardiology/American Heart Association: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator> (slika 1). Kalkulator je nešto jednostavniji i brži za uporabu od tablica SCORE, jer nema različitih regija, dodatnoga relativnog rizika, a osim podataka o dobi i pušenju, vrijednosti ukupnog kolesterola i arterijskog tlaka traži vrijednosti HDL-C i podatke o rasi, liječenju šećerne bolesti te liječenju arterijske hipertenzije. Rezultat je procjena 10-godišnjeg rizika od kardiovaskularne bolesti, doživotnog rizika od kardiovaskularne bolesti za mlade od 65 g. te jasna preporuka o opravdanosti terapije statinom i intenzitetu terapije njime ako je indiciran.

SLIKA 1. On-line kalkulator ASCVD za procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika American College of Cardiology/American Heart Association

Izvor: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>.

Intenzitet odabrane terapije dijeli se na:

- visoki (sekundarna prevencija u svih u dobi između 40 i 75 godina, primarna dislipidemija s LDL-C višim od 5 mmol/L i šećerna bolest s 10-godišnjim rizikom od kardiovaskularne bolesti višim od 7,5%)
- umjereni (šećerna bolest u primarnoj prevenciji, sekundarna prevencija za starije od 75 godina te ostali pacijenti u primarnoj prevenciji s rizikom višim od 7,5%) i
- niski intenzitet (razmotriti za pacijente u primarnoj prevenciji s povišenim ukupnim rizikom i dobi većom od 75 g. ili kod intolerancije statina).

U tome je i jedina bitna razlika između europskih i američkih smjernica, jer američke smjernice umjesto ciljnih vrijednosti LDL-C predlažu jedan od tri različita intenziteta terapije ovisno o rizičnom profilu pacijenta, bez potrebe

praćenja ciljnih vrijednosti. Takvu preporuku potkrepljuju činjenicom da u randomiziranim istraživanjima nema jasne koristi od ciljanja određene brojčane ciljne vrijednosti LDL-C u sekundarnoj ili u primarnoj prevenciji. Također, forsiranje određene ciljne vrijednosti moglo bi dovesti do neopravdane primjene doza viših od toleriranih u određenim skupinama i tako uzrokovati potencijalnu štetu (npr. smanjenu suradljivost zbog mialgija, drugih nuspojava ili novonastale šećerne bolesti), ali i zadovoljenje nižom dozom u visokorizičnih pacijenata koji su postigli ciljne vrijednosti nižim intenzitetom terapije, a trebali bi biti na intenziviranoj terapiji statinima (4).

Mnogi skeptici u vezi s opravdanosti primjene statina u primarnoj prevenciji ističu znatne razlike u preporukama o započinjanju, izboru i trajanju terapije statinima između posljednjih europskih i američkih smjernica za liječenje dislipidemija i dovode to u vezu s pritiscima raširenije uporabe statina u općoj populaciji. Analizom smjernica u oba dokumenta zapaža se naglasak na važnosti pravilnog odabira pacijenta visokorizičnog profila kod kojeg će statinska terapija u primarnoj prevenciji nedvosmisleno pokazati više dobrobiti od potencijalnih nuspojava. Stoga i jedne i druge smjernice naglašavaju nužnost liječenja svih pacijenata u sekundarnoj prevenciji i visokorizičnih pacijenata na temelju ukupnoga kardiovaskularnog rizika, a ne liječenja određene vrijednosti ukupnoga, LDL ili HDL-kolesterola. Nedavna istraživanja pokazala su da pravilna uporaba tablica SCORE i kalkulatora ASCVD u europskoj i američkoj populaciji sličnih karakteristika ne dovodi do većih razlika u propisivanju terapije statinima u sekundarnoj, ali ni u primarnoj prevenciji (5). Za raspravu ostaje jedino razlika u vođenju liječenja pacijenata, odnosno usporedba preporučenih ciljnih vrijednosti LDL-C koje, još i u novim smjernicama iz 2016. godine, propagiraju europske smjernice u odnosu prema američkoj preporuci procjene intenziteta statinske terapije ovisno o riziku bez praćenja ciljnih vrijednosti iz 2013. godine. Iako kao članovi europske kardiološke zajednice trebamo slijediti europske smjernice, jednostavne američke preporuke o razini intenziteta statinske terapije ovisno o visini ukupnog rizika, bez potrebe praćenja ciljnih vrijednosti i titriranja doze ako nema nuspojava, potencijalno olakšavaju dugotrajno liječenje pacijenata te mogu biti prihvatljive i u europskoj praksi.

Odabir statina i primjerene doze

U tablici 2. prikazane su mogućnosti odabira statina na hrvatskom tržištu, podijeljenih prema intenzitetu terapije indicirane u različitim kliničkim situacijama (4) i raspoređenih prema ekvivalentnim dozama. Nakon pravilne procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika i indikacije za statinsku terapiju odabir statina i doze mogao bi biti lakši ako se rabi ova tablica i neke od prije spomenutih preporuka europskih i američkih smjernica.

TABLICA 2. Ekvipotentne doze statina i fiksnih kombinacija statina i ezetimiba dostupnih na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje krajem srpnja 2016. godine i intenzitet njihova djelovanja

Intenzitet djelovanja	Lijek, doza u mg					
	atorvastatin	rosuvastatin	simvastatin	fluvastatin	simvastatin + ezetimib	atorvastatin + ezetimib
Niski	/	/	10	/	/	/
	10	/	20	80	/	/
Umjereni	20	5	40	/	10/10	/
	30	/	/	/	/	/
	40	10	80	/	20/10	10/10
	60	15	/	/	/	/
Visoki	80	20	/	/	40/10	20/10
	/	30	/	/	/	/
	/	40	/	/	/	40/10

Tako npr. bolesnik s preboljelim srčanim infarktom kojemu je učinjena perkutana koronarna intervencija treba primati statinsku terapiju visokog intenziteta neovisno o koncentraciji LDL-C ako ju tolerira i nema nuspojava. U još jednom primjeru, muškarac u dobi od 60 godina koji puši, ima arterijsku hipertenziju i dislipidemiju rezistentnu na promjene životnih navika trebao bi biti liječen statinom umjerenog intenziteta, uz mogućnost titracije i povišenja doze ako se ne postignu ciljne vrijednosti ili pak dodatno poraste kardiovaskularni rizik sa starenjem, razvojem šećerne bolesti ili klinički evidentne kardiovaskularne bolesti. Uporaba navedenih alata u procjeni kardiovaskularnog rizika pokazuje i važnost praćenja pacijenata kojima se kardiovaskularni rizici mogu mijenjati s vremenom, odnosno s pojavom novih bolesti ili promjenom životnih navika i uvođenjem novih oblika liječenja.

Trajanje terapije

Ni u europskim ni u američkim smjernicama nema jasnih preporuka o trajanju terapije statinima. Za liječenje u sekundarnoj prevenciji prihvaćeno je stajalište trajne terapije, odnosno dok se terapija može tolerirati. Američke smjernice spominju odluku liječnika o opravdanosti nastavka terapije statinom u sekundarnoj prevenciji nakon navršene 75. godine života (4). Europske smjernice liječenja dislipidemija u primarnoj prevenciji uporabom tablica SCORE obuhvatile su pacijente u dobi od 40 do 65 godina, dok su američke smjernice povisile gornju dobnu granicu primjenjivosti smjernica u primarnoj prevenciji do 75 godina. Pri razmatranju dokaza o liječenju statinima pacijenata starijih od 75 godina nema većega prospektivnog istraživanja koje bi potvrdilo opravdanost njihove primjene u primarnoj prevenciji u tih pacijenata, dok istraživanja o sekundarnoj prevenciji u toj dobnoj skupini postoje (6). Europske smjernice za liječenje dislipidemija u sekundarnoj prevenciji ne prave razliku u propisivanju statinske terapije između pacijenata starijih i mlađih od 75 g. te se statini u tom slučaju strogo preporučuju svima s najjačom razinom dokaza (3). Za populaciju pacijenata stariju od 75 godina u primarnoj prevenciji preporučuje se razmatranje terapije statinima u slučaju prisutnosti i drugih važnih čimbenika rizika, poput

šećerne bolesti, neregulirane arterijske hipertenzije ili pušenja, ali razina dokaza o tome je slabija (3). S obzirom na stalno starenje populacije i sve veću zastupljenost osamdesetogodišnjaka u ambulantama primarne medicine, ali i u bolnicama koje aktivno liječe akutni srčani i moždani udar, dodatni podatci o korisnosti liječenja statinima u visokim dozama u dužem periodu toj bi dobnoj skupini bili dobrodošli.

Nedostatan odgovor na terapiju i intolerancija na statine

Nedostatan odgovor na terapiju statinom ne mora biti samo rezultat loše suradljivosti pacijenta. Neki pacijenti imaju metabolički profil zbog kojeg ne dolazi do odgovarajućeg sniženja LDL-C unatoč redovitom uzimanju primjerene doze statina. U tom slučaju dodavanje ezetimiba može dovesti do željenih vrijednosti, što je poznato već duže vrijeme iako su dokazi o učinkovitosti ezetimiba dodanom statinu u prevenciji kardiovaskularnih događaja u određenim visokorizičnim populacijama objavljeni tek nedavno (7). Također se u sekundarnoj prevenciji može razmotriti i supkutana primjena novih monoklonskih protutijela – inhibitora proteina PCSK9, od kojih je prvo službeno odobrenje od FDA nedavno dobio alirokumab. Istraživanja su još u tijeku, a za sada pokazuju obećavajuće rezultate u prevenciji ponovljenih kardiovaskularnih događaja među pacijentima s nedostatnim odgovorom na statine (8).

Intolerancija na statine također je definirana relativno nedavno i označava nemogućnost podnošenja njihove doze potrebne za dovoljno smanjenje kardiovaskularnog rizika zbog pojave boli u mišićima, glavobolje, poremećaja spavanja, dispepsije, mučnine, osipa, eozinofilije, ćelavosti, erektilne disfunkcije, ginekomastije ili artritisa. Prema istraživanjima, između 10 i 15% pacijenata na statinima ima određeni stupanj intolerancije, oko 5% ih ima mišićne simptome, a u manje od 1% razviju se teški oblici poput miopatije ili rhabdomiolize. U širem je smislu intolerancija statina i novootkrivena šećerna bolest nastala nakon uvođenja intenzivirane terapije statinom. Za sada se osim u slučajevima teške i potpune intolerancije (teške nuspojave na bilo koji oblik i dozu

statina) ne preporučuje ukidanje terapije u sekundarnoj prevenciji, čak ni pri novoj pojavi šećerne bolesti, već sniženje doze koja se tolerira ili promjena vrste statina. Za pacijente s potpunom intolerancijom u tijeku su istraživanja s alternativnim lijekovima za liječenje dislipidemije, poput oralnog preparata ETC-1002 (bempedoične kiseline) (9). Nužna je objektivna procjena težine intolerancije statina i izbjegavanje „nocebo“-efekta (podsvjesno pretjerivanje u doživljaju neželjenih učinaka lijeka zbog npr. neprihvatanja dugotrajnosti uzimanja terapije) radi prevencije neopravdanog prekida terapije kod pacijenata s većom koristi od njezina nastavka unatoč djelomičnoj intoleranciji (10).

Crvena riža i liječenje dislipidemija

Neki pacijenti s jasnom indikacijom za liječenje statinima zbog izloženosti neodgovarajućim informacijama zadiru od dugoročne primjene preporučene terapije ili ne uzimaju statin zbog određene razine intolerancije. Neki od njih umjesto propisanog statina uzimaju preparat crvene riže, koji je u nas jedan od najčešćih alternativnih lijekova. Međutim, preparat crvene riže nije alternativa sta-

tinu. Aktivna supstancija preparata crvene riže jest monakolin K – u ljekarništvu poznat i kao lovastatin. To znači da pacijenti unosom crvene riže unose statin niskog do srednjeg intenziteta djelovanja, ali nepoznate, promjenjive i neadekvatne doze u preparatu koji se stavlja na tržište kao prirodni dodatak prehrani, a zapravo sadržava medicinski neprovjeren statin. U tom slučaju uzimanje propisanog statina u preporučenoj dozi sigurnije je i učinkovitije, pogotovo ako se radi o slabijem stupnju intolerancije.

ZAKLJUČAK

Primarni cilj liječenja statinima nije sniženje koncentracije kolesterola u serumu, već smanjenje ukupnoga kardiovaskularnog rizika. Zdravstveni djelatnici trebaju se znati koristiti smjernicama i alatima uz čiju će pomoć sve pacijente u sekundarnoj prevenciji i visokorizične pacijente u primarnoj prevenciji adekvatno liječiti, i to ne samo uporabom statina u odgovarajućoj dozi s praćenjem učinaka i sigurnosti terapije već i ostalim nužnim mjerama smanjenja ukupnoga kardiovaskularnog rizika.

LITERATURA

1. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
3. The Task force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH i sur. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1–45.
5. Pavlovic J, Greenland P, Deckers JW i sur. Comparison of ACC/AHA and ESC guideline recommendations following trial evidence for statin use in primary prevention of cardiovascular disease: results from the population-based Rotterdam Study. *JAMA Cardiol* 2016;1:708–13. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1577.
6. Gransbo K, Melander O, Wallentin L i sur. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362–9.
7. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA i sur. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:353–61.
8. Robinson JG, Farnier M, Krempf M i sur. Efficacy and safety of aliocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–99.
9. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ i sur. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015;9:295–304.
10. Banach M, Rizzo M, Toth PP i sur. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015;11:1–23.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Irzal Hadžibegović, dr. med.
 Odjel kardiologije,
 Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Andrije Štampara
 42, 35000 Slavonski Brod
 e-mail: irzalh@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

7. 8. 2016. / August 7, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

3. 10. 2016. / October 3, 2016

