

Liječenje dislipidemija

Treating Dyslipidemia

KRISTINA SELTHOFER-RELATIĆ

Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Osijek

SAŽETAK _____Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u Europi, s više od četiri milijuna smrtnih slučajeva godišnje. Aterosklerotska kardiovaskularna bolest glavni je uzrok tih smrti, a dislipidemija je ključni patofiziološki čimbenik u njezinu razvoju. Ateroskleroza je kronična bolest koja nastaje oštećenjem endotela, aktivacijom upalnih procesa, akumulacijom LDL kolesterola, proliferacijom glatkih mišićnih stanica te stvaranjem aterosklerotskih plakova. Procjena aterosklerotskoga kardiovaskularnog rizika kategorizira pacijente u vrlo visoki, visoki, umjereni i niski rizik, što pomaže u usmjeravanju ciljeva liječenja. Liječenje dislipidemija temelji se na promjenama životnog stila i različitim terapijskim opcijama, prvenstveno statinima, uz dodatne lijekove poput ezetimiba i PCSK9 inhibitora. Statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri i povećavaju uklanjanje LDL kolesterola, dok ezetimib inhibira njegovu apsorpciju u crijevima. PCSK9 inhibitori blokiraju protein PCSK9 i posljedično povećavaju broj LDL receptora, te značajno smanjuju razinu LDL kolesterola i smanjuju kardiovaskularne događaje kod visokorizičnih pacijenata. Novije terapije, poput inkisiran, male interferirajuće molekule koja inhibira sintezu proteina PCSK9 i posljedično povećava broj LDLR-a, te bempedoatne kiseline koja inhibira sintezu kolesterola u jetri, dodatno doprinose snižavanju LDL kolesterola uz povoljan učinak na sigurnosni profil.

KLJUČNE RIJEČI: ateroskleroza, dislipidemije, kolesterol, statini, ezetimib, inkisiran, bempedoatna kiselina

SUMMARY _____Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Europe, with more than four million deaths per year. Atherosclerotic cardiovascular disease is the main cause of these deaths, and dyslipidemia is a key pathophysiological factor in its development. Atherosclerosis is a chronic disease that occurs due to endothelial damage, activation of inflammatory processes, accumulation of LDL cholesterol, proliferation of smooth muscle cells and formation of atherosclerotic plaques. The assessment of atherosclerotic cardiovascular risk categorizes patients into very high, high, moderate and low risk, which helps to guide treatment goals. Treatment of dyslipidemia is based on lifestyle changes and various therapeutic options, primarily statins, with additional drugs such as ezetimibe and PCSK9 inhibitors. Statins reduce cholesterol synthesis in the liver and increase the clearance of LDL cholesterol, while ezetimibe inhibits its absorption in the intestine. PCSK9 inhibitors block the PCSK9 protein and consequently increase the number of LDL receptors, significantly reducing LDL cholesterol levels and reducing cardiovascular events in high-risk patients. New therapies, such as Inclisiran, small interfering molecules that inhibit PCSK9 protein synthesis and consequently increase the number of LDLRs, and Bempedoic acid that inhibits cholesterol synthesis in the liver, further contribute to lowering LDL cholesterol with a favorable safety profile.

KEY WORDS: atherosclerosis, dyslipidemia, cholesterol, statins, ezetimibe, Inclisiran, Bempedoic acid



Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) odgovorne su za više od 4 milijuna smrti u Europi svake godine. Aterosklerotska kardiovaskularna bolest (ATSKVB) glavni je predstavnik KVB-a gdje jedan od ključnih patofizioloških mehanizama predstavlja dislipidemija. Prevalencija KVB-a sa smrtnim ishodom češća je u žena (2,2 milijuna vs. 1,8 milijuna kod muškaraca), no muškarci češće umiru prije 65. godine, što ukazuje na rani početak bolesti kod muškaraca (1).

Zahvaljujući boljem razumijevanju epidemiologije, patofiziologije i kliničke prezentacije ATSKVB-a, te primjenama mjera edukacije, prevencije i mogućnostima liječenja posljednjih desetljeća očekivalo se zaustavljanje epidemije ATSKVB-a. Suprotno očekivanome, povećana je stopa ATSKVB-a koja predstavlja glavni uzrok morbiditeta, mortaliteta i smanjene kvalitete života (2, 3). U eri moderne kardiologije više pacijenata preživljava svoj prvi kardiovaskularni neželjeni događaj, no pod velikim su rizikom recidiva (1). Dislipidemije mogu biti primarne, genetski uzrokovane obi-

teljske dislipidemije, ili sekundarne, uzrokovane stanjima poput šećerne bolesti, pretilosti ili nezdravog načina života, pri čemu su sekundarne dislipidemije češće (4).

Aterosklerotski kardiovaskularni rizik

Ateroskleroza kao osnovni mehanizam ATSKVB-a razvija se dugotrajno posljedično upalnoj reakciji stijenke arterije na ozljedu endotela koja dovodi do povećane vaskularne permeabilnosti i adhezije leukocita. Ključan događaj je akumulacija LDL kolesterola, s posljedičnom aktivacijom monocita i trombocita, proliferacijom glatkih mišićnih stanica, proliferacijom ekstracelularnog matriksa, i konačno stvaranjem fibrinske kape (5). Multifaktorijalnost procesa aterogeneze koji uključuje individualni odgovor funkcije endotela u regulaciji hemostaze i tromboze, specifičnu vaskularnu biologiju, lokalni vaskularni tonus, imunološku reakciju, odgovor glatkih mišićnih stanica, genetsku predispoziciju, mehaničke i hemodinamske efekte ovisne o tlaku, reološkim svojstvima krvi te geome-

triji fibrozne kape određuje i dugoročne ishode liječenja ATSKVB-a (6 – 10).

Prema važećim smjernicama za liječenje dislipidemija Europskoga kardiološkog društva iz 2019., kategorije kardiovaskularnog rizika podijeljene su u sljedeće kategorije:

- **VRLO VISOKI RIZIK:** Dokumentirani ATSKVB (slikovnom metodom ili prethodni akutni koronarni sindrom, stabilna angina pectoris, koronarna revaskularizacija, moždani udar i tranzitorna ishemijska ataka, periferna arterijska bolest), šećerna bolest s oštećenjem ciljnih organa ili najmanje tri velika čimbenika rizika ili rani početak šećerne bolesti dugog trajanja (više od 20 godina), teški stupanj kronične bubrežne bolesti ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), SCORE $> 10 \%$ za 10-godišnji rizik od smrti KVB-a, FH (engl. *familial hypercholesterolemia*, obiteljska hiperkolesterolemija) s ASCVD-om ili s drugim velikim čimbenikom rizika.
- **VISOKI RIZIK:** Izrazito povišeni pojedinačni čimbenici rizika, posebno TG $> 8 \text{ mmol/L}$, LDL-K $> 4,9 \text{ mmol/L}$, BP $\geq 180/110 \text{ mmHg}$. Bolesnici s FH-om bez drugih važnih čimbenika rizika, sa šećernom bolesti bez oštećenja ciljnih organa, a sa šećernom bolesti trajanja ≥ 10 godina ili drugih dodatnih faktora rizika, umjereno oštećena bubrežna funkcija ($\text{eGFR } 30 - 59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), SCORE $\geq 5 \%$ i $< 10 \%$ za 10-godišnji rizik fatalnoga KVB-a.
- **UMJERENI RIZIK:** Mladi pacijenti (šećerna bolest tip 1 < 35 godina; šećerna bolest tip 1 < 50 godina) s trajanjem šećerne bolesti < 10 godina, bez drugih čimbenika rizika, SCORE $\geq 1 \%$ i $< 5 \%$ za 10 godina rizik od KVB-a sa smrtnim ishodom.
- **NIZAK RIZIK:** SCORE $< 1 \%$ za 10-godišnji rizik od KVB-a sa smrtnim ishodom.

SCORE SUSTAV procjenjuje kod naizgled zdravih osoba KV rizik kod kojih je rizik za KVB najčešće posljedica višestrukih čimbenika rizika koji međusobno djeluju. U muškaraca treba razmotriti probir faktora rizika uključujući lipidni profil u dobi > 40 godina, a kod žena > 50 godina ili u postmenopauzi. Sustav procjene rizika kao što je SCORE može pomoći u donošenju logičnih upravljačkih odluka i započinjanju pravodobnog liječenja (1).

Biologija lipida

Lipoproteini u plazmi prenose lipide u tkiva za iskorištavanje energije, taloženje lipida, proizvodnju steroidnih hormona i stvaranje žučne kiseline. Lipoproteini se sastoje od esterificiranih i neesterificiranih kolesterola, triglicerida, fosfolipida i proteinske komponente imenovane apolipoproteini koji djeluju kao strukturne komponente, ligandi za stanično vezanje na receptore i aktivatore ili inhibitore enzima. Postoji šest glavnih lipoproteina u krvi: hilomikroni, lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteini srednje gustoće (IDL), LDL, Lp(a) i HDL (1).

LDL-K u plazmi je mjera mase kolesterola koju prenosi LDL čestica, daleko najbrojnijih lipoproteina koji sadrže ApoB, i procjena je koncentracije cirkulirajućeg LDL-a. Klinička korist snižavanja LDL-k određena je smanjenjem cirkulirajućih LDL čestica prema procjeni ApoB, što se obično ogleda u smanjenju količine i sastava kolesterola koji prenose te čestice (11, 12).

Preporuke za ciljeve liječenja LDL-K

U sekundarnoj prevenciji za pacijente s vrlo visokim rizikom, smanjenje LDL-K za $\geq 50 \%$ od početne vrijednosti i ciljni LDL-K $< 1,4 \text{ mmol/L}$.

U primarnoj prevenciji za osobe s vrlo visokim rizikom, ali bez FH-a, smanjenje LDL-K za $\geq 50 \%$ u odnosu na početnu vrijednost i ciljni LDL-K $< 1,4 \text{ mmol/L}$.

U primarnoj prevenciji za osobe s FH-om s vrlo visokim rizikom, smanjenje LDL-C za $\geq 50 \%$ od početne vrijednosti i ciljni LDL-K $< 1,4 \text{ mmol/L}$.

Za bolesnike s ASCVD-om koji dožive drugi vaskularni događaj unutar 2 godine (ne nužno isti tip kao prvi događaj) tijekom uzimanja maksimalno podnošljive terapije bazirane na statinima, ciljni LDL-K $< 1,0 \text{ mmol/L}$.

U bolesnika s visokim rizikom smanjenje LDL-C za $\geq 50 \%$ u odnosu na početnu vrijednost i LDL-K $< 1,8 \text{ mmol/L}$.

U osoba s umjerenim rizikom treba razmotriti ciljni LDL-K $< 2,6 \text{ mmol/L}$.

Kod osoba s niskim rizikom može se razmotriti ciljni LDL-K $< 3,0 \text{ mmol/L}$ (1).

Terapijske opcije za liječenje dislipidemije

Prehrambene navike i stil života

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost, a osobito visceralni tip pridonose dislipidemiji. Cilj je smanjiti unos kalorija i povećati potrošnju energije. Smanjenje tjelesne mase pozitivno utječe na lipidni status i na druge kardiovaskularne čimbenike, no nije u konačnici jasan učinak na kardiovaskularne smrtne ishode (13, 14).

Način kombinirane intervencije uključuje smanjenje unosa zasićenih masti i trans masti, povećanje unosa nezasićenih masti, povećanje unosa vlaknaste hrane, smanjenje unosa jednostavnih i ugljikohidrata te konzumnog šećera, ograničenje unosa soli i alkohola, prestanak pušenja, optimalnu i prilagođenu fizičku aktivnost (15).

Statini

Statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri kompetitivnom inhibicijom enzima HMG-CoA reduktaze, koji ograničava brzinu biosinteze kolesterola. Smanjenje intracelularnoga kolesterola potiče povećanu ekspresiju LDL receptora (LDLR) na površine hepatocita, što zauzvrat rezultira povećanim unosom LDL-K iz krvi i smanjene koncentracije LDL-K u plazmi (1).

Stupanj smanjenja LDL-K razlikuje se ovisno o dozi i izboru statina. Režim visokog intenziteta definira se kao doza statina koja u prosjeku smanjuje LDL-C za $\geq 50\%$, dok se terapija umjerenog intenziteta definira kao doza za koju se očekuje da će smanjiti LDL-K za $30 - 50\%$. Značajno je da postoje značajne interindividualne varijacije u smanjenju LDL-C s istom dozom lijeka (14). Osim glavnog učinka statina na vrijednost LDL-K, važni su i pleiotropni protuupalni i antioksidativni učinci statina relevantni za prevenciju KVB-a (16, 17). Statini su djelotvorni u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KVB-a, smanjuju kardiovaskularnu smrtnost u ATSKVB-a za $20 - 30\%$ u visoko rizičnoj populaciji (1). Predstavnicima visokointenzitetnih statina su atorvastatin koji u dozi od 80 mg reducira LDL-K za $50 - 60\%$ i rosuvastatin u dozi od 40 mg reducira LDL-K za $55 - 60\%$ (1). Nuspojave statina mogu biti mišićne etiologije (mijalgija, miozitis, rabdomioliza), učinak na jetrenu funkciju s povećanjem jetrenih enzima, metabolički efekt i povećan rizik od šećerne bolesti tip 2, gastrointestinalni simptomi i rijetki neurološki poremećaji (18).

Inhibitori apsorpcije kolesterola

Ezetimib inhibira unos kolesterola iz hrane i žuči u crijevima bez utjecaja na apsorpciju hranjivih tvari topivih u mastima. Inhibicijom apsorpcije kolesterola, ezetimib smanjuje količinu kolesterola koja se transportira u jetru i posljedično se pojačava ekspresija LDLR-a, što zauzvrat dovodi do povećanog uklanjanja LDL-a iz krvi. U kliničkim studijama ezetimib u monoterapiji od 10 mg/dan smanjuje LDL-K u bolesnika s hiperkolesterolemijom za $15 - 22\%$ s relativno visokom interindividualnom varijacijom. Ezetimib dodan terapiji statinima prosječno smanjuje razinu LDL-K za dodatnih 15% i prema rezultatima IMPROVE-IT studije posljedično smanjuje kardiovaskularne neželjene ishode (1). Nuspojave ezetimiba su rijetke i manifestiraju se gastrointestinalnim smetnjama, glavoboljom i umorom (19).

Protein konvertaza subtilizin/keksin inhibitori tipa 9

PCSK9 (engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) inhibitori su monoklonska antitijela (mAb) koja blokiraju protein PCSK9. Ovaj protein smanjuje broj LDL receptora na površini hepatocita pa njegova inhibicija povećava broj LDLR-a i time pojačava uklanjanje LDL-K iz krvi. Trenutno odobreni PCSK inhibitori su dva potpuno ljudska mAb, alirokumab i evolokumab. Liječenje statinima povećava cirkulirajuće razine PCSK9 u serumu, stoga je najbolji učinak ovih mAbs pokazan u kombinaciji s primjenom statina (1, 16).

U kliničkim ispitivanjima alirocukumab i evolokumab, samostalno ili u kombinaciji sa statinima i/ili drugim terapijama za snižavanje lipida, smanjuju razinu LDL-K u prosjeku za 60% , ovisno o dozi. Čini se da je učinkovitost uvelike neovisna o bilo kojoj osnovnoj terapiji. Oba mAb učinkovito snižavaju ra-

zine LDL-K kod pacijenata s visokim KV rizikom, uključujući one sa šećernom bolesti s posljedičnom redukcijom kardiovaskularnih događaja (1, 20). Nuspojave su rijetke i manifestiraju se lokalnom reakcijom na mjestu injekcije, respiratornim smetnjama i simptomima nalik na prehladu (21).

Inklisiran

Inklisiran je mala interferirajuća RNK (siRNA) koja inhibira sintezu proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) u hepatocitima. Vezivanjem za PCSK9 mRNA, inklisiran izaziva njezinu degradaciju putem RISC kompleksa, čime se sprječava sinteza PCSK9 proteina. Smanjenjem PCSK9 koncentracije, povećava se broj LDLR-a na površini stanica jetre, što omogućava efikasnije uklanjanje LDL-K iz krvi.

Za razliku od drugih hipolipemika, efekti inklisirana traju duže zahvaljujući njegovu mehanizmu djelovanja na nivou sinteze proteina, što omogućava doziranje samo dva puta godišnje nakon inicijalne faze.

U kliničkim ispitivanjima (npr. ORION-10, ORION-11) inklisiran je maksimalno smanjio koncentraciju LDL-K za $52,6\%$ na dan 180. Pokazao je dobru podnošljivost i stabilan dugoročni učinak, što ga čini pogodnim za pacijente sa visokom rezidualnom kardiovaskularnom rizičnošću koji ne postižu ciljne vrijednosti LDL-C-a standardnim terapijama (3, 22). Nuspojave su rijetke i mogu se manifestirati lokalnom reakcijom na mjestu injekcije, respiratornim smetnjama, umorom, glavoboljom (23).

Bempedoatna kiselina

Bempedoatna kiselina je lijek za snižavanje LDL-K putem inhibicije sinteze kolesterola u jetri. Za razliku od statina, bempedoatna kiselina je prolijeke koji se aktivira isključivo u jetri, čime se potencijalno smanjuje rizik od mišićnih nuspojava koje su česte kod statinske terapije. Bempedoatna kiselina inhibira ATP-citrat liazu (ACL) – ključni enzim u sintezi kolesterola, koji djeluje prije od HMG-CoA reduktaze (mjesta djelovanja statina). Inhibicijom ACL-a dolazi do smanjene sinteze LDL-K u jetri, povećanja broja LDLR-a, pojačanoga klirensa LDL-K iz krvi. Snižava LDL-K za $17 - 28\%$, ovisno primjenjuje li se monoterapija ili kombinacija lijekova. Smanjuje rizik od velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata netolerantnih na statine (CLEAR Outcomes studija). Moguće nuspojave uz primjenu lijeka su mijalgija, respiratorne infekcije gornjega dišnog sustava, povišenje mokraćne kiseline, povišenje jetrenih enzima (24).

Fibrati

Fibrati su klasa lijekova koji se koriste za liječenje dislipidemija, naročito kada su povišeni trigliceridi i/ili snižen HDL kolesterol. Najčešće se koriste kod hipertrigliceridemije, mješovite dislipidemije i u prevenciji pankreatitisa kod jako

visokih triglicerida. Klinički učinci na profile lipida razlikuju se među članovima fibrata klase, ali se procjenjuje da dostižu redukciju 50 % vrijednosti triglicerida, a ≤ 20 % smanjenje razine LDL-K. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne smetnje, povišenje jetrenih enzima, miopatije ili mijalgije (1, 25).

Zaključak

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest ostaje vodeći uzrok kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta unatoč napretku u razumijevanju patofiziologije i dostupnosti učinkovitih terapija. Dislipidemija, posebno povišeni LDL-kolesterol, prepoznata je kao ključni čimbenik u razvoju aterosklerotске kardiovaskularne bolesti, zbog čega je pravovremeno prepoznavanje i adekvatno liječenje dislipidemija ključno za prevenciju kardiovaskularnih događaja.

Suvremeni pristup liječenju temelji se na individualnoj procjeni kardiovaskularnog rizika te postizanju ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola kroz kombinaciju promjena načina života i farmakološke terapije. Statini ostaju temelj liječenja, a u slučaju nedovoljne učinkovitosti ili netolerancije koriste se dodatni lijekovi poput ezetimiba, PCSK9 inhibitora, inkli-sirana i bempedoatne kiseline.

Unatoč širokom spektru terapijskih opcija izazovi ostaju u prepoznavanju i liječenju rizičnih pacijenata, kao i u postizanju optimalne adherencije na terapiju. Integrirani pristup, koji uključuje ranu identifikaciju rizičnih osoba, edukaciju, promicanje zdravog načina života i dosljednu primjenu smjernica, ključan je za dugoročno smanjenje tereta kardiovaskularnih bolesti.

LITERATURA

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L i sur; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826.
- Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis: Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):531-4. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308334.
- Jang AY, Lim S, Jo SH, Han SH, Koh KK. New Trends in Dyslipidemia Treatment. *Circ J*. 2021 May 25;85(6):759-768. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1037.
- Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Oct;18(10):689-700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4.
- Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL i sur. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. 2019 Jan 3. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G i sur, urednici. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2019.
- Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of Coronary Artery Disease. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):564-78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306566.
- Cybulsky MI, Cheong C, Robbins CS. Macrophages and Dendritic Cells: Partners in Atherogenesis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):637-52. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306542.
- Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
- Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat ML, Caligiuri G, Daemen MJ, Davies PF i sur Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3013-20, 3020a-3020d. doi: 10.1093/eurheartj/ehu353.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E i sur. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ i sur. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019 Jan 29;321(4):364-373. doi: 10.1001/jama.2018.20045.
- Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S i sur. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016 Oct;17(10):1001-11. doi: 10.1111/obr.12433.
- Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M i sur. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1212914. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1866.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH i sur; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-3025. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 22;66(24):2812.
- Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Apr 1;5(2):257-64. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144. Erratum in: *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Jun;5(3):e27.
- Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017 Jan 6;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. Erratum in: *Circ Res*. 2018 Sep 28;123(8):e20. doi: 10.1161/RES.0000000000000228.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK i sur; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1;36(17):1012-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P i sur; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hyper-

- cholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:273-93. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA i sur; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
22. Dyrbus K, Gąsior M, Penson P, Ray KK, Banach M. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol.* 2020 Jan-Feb;14(1):16-27. doi: 10.1016/j.jacl.2019.11.001.
23. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ i sur; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
24. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP i sur; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
25. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther.* 2010 Jun;126(3):314-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.01.008.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Kristina Selthofer-Relatić, dr. med.
Zavod za bolesti srca i krvnih žila
Klinički bolnički centar Osijek
Ul. Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek
e-mail: kristina.selthofer-relatic@kbco.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

19. svibnja 2025./May 19, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. lipnja 2025./June 17, 2025

