

Liječenje dislipidemije u bolesnika s bolešću perifernih arterija

Treating Dyslipidemia in Patients with Peripheral Arterial Disease

MISLAV VRSALOVIĆ^{1,2}, KARLO GOLUBIĆ^{1,3}

¹Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

³Medicinski fakultet Hrvatskoga katoličkog sveučilišta

SAŽETAK _____ Dislipidemija je ključni čimbenik rizika u razvoju aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, uključujući bolest perifernih arterija (PAD), koja je često podcijenjena i nedovoljno prepoznata u svakodnevnoj kliničkoj praksi. PAD često zahvaća donje ekstremitete i povezan je s visokom stopom kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, neovisno o prisutnosti simptoma. Bolesnici s PAD-om imaju izrazito velik rizik za srčani i moždani udar te zahtijevaju intenzivnu sekundarnu prevenciju, uključujući agresivnu kontrolu lipidnog profila. Liječnici obiteljske medicine igraju ključnu ulogu u ranom prepoznavanju i dugoročnom liječenju dislipidemije kod bolesnika s PAD-om. Cilj liječenja je postizanje niskih vrijednosti LDL-kolesterola < 1,4 mmol/L, sukladno smjernicama Europskoga kardiološkog društva (ESC). Temelj farmakološkog liječenja čine statini i ezetimib, a kod nedovoljnoga terapijskog odgovora dodaju se PCSK9 inhibitori. U posljednje vrijeme dostupne su i nove terapijske opcije, uključujući bempedoicnu kiselinu i inklisiran, koje dodatno proširuju mogućnosti liječenja. U članku se daje pregled patofizioloških mehanizama povezanosti dislipidemije i PAD-a, prikazuju se dijagnostičke i terapijske smjernice s posebnim naglaskom na praktičnu primjenu u obiteljskoj medicini te se naglašava važnost edukacije bolesnika i praćenja adherencije na terapiju. S obzirom na kompleksnost bolesnika s PAD-om, naglašava se potreba za individualiziranim pristupom i bliskom suradnjom s drugim specijalistima u okviru integriranog modela skrbi.

KLJUČNE RIJEČI: dislipidemija, aterosklerotska kardiovaskularna bolest, bolest perifernih arterija, statini, ezetimib, PCSK9 inhibitori, bempedoična kiselina, inklisiran

SUMMARY _____ Dyslipidemia is a key risk factor in the development of atherosclerotic cardiovascular diseases, including peripheral arterial disease (PAD), which is often underestimated and insufficiently recognized in everyday clinical practice. PAD frequently affects the lower extremities and is associated with a high rate of cardiovascular morbidity and mortality, regardless of the presence of symptoms. Patients with PAD are at an exceptionally high risk for heart attack and stroke and require intensive secondary prevention, including aggressive lipid profile management. Family medicine physicians play a critical role in the early identification and long-term management of dyslipidemia in patients with PAD. The goal of treatment is to achieve low LDL-cholesterol levels <1.4 mmol/L, in accordance with the latest guidelines from the European Society of Cardiology (ESC). The cornerstone of pharmacological treatment consists of statins and ezetimibe, with the addition of PCSK9 inhibitors in cases of insufficient therapeutic response. Recently, new therapeutic options, including bempedoic acid and inclisiran, have become available, further expanding treatment possibilities. This article provides an overview of the pathophysiological mechanisms linking dyslipidemia and PAD, presents diagnostic and therapeutic guidelines with a special emphasis on practical application in family medicine, and highlights the importance of patient education and monitoring adherence to therapy. Given the complexity of patients with PAD, the need for an individualized approach and close collaboration with other specialists within an integrated care model is emphasized.

KEY WORDS: dyslipidemia, atherosclerotic cardiovascular disease, peripheral arterial disease, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, bempedoic acid, inclisiran



Uvod

Dislipidemija je jedan od najvažnijih reverzibilnih čimbenika rizika za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, koja uključuje koronarnu bolest, cerebrovaskularnu bolest i bolest perifernih arterija (PAD) (1 – 3). Iako je svijest o važnosti liječenja dislipidemije u bolesnika s koronarnom bolesti srca relativno visoka, bolest perifernih arterija često ostaje podcijenjena (4). PAD je manifestacija sistemske ateroskleroze koja primarno zahvaća arterije donjih ekstre-

miteta, no često koegzistira s aterosklerotskim lezijama u drugim vaskularnim područjima. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, više od 200 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od PAD-a, a incidencija raste s dobi i prisutnošću drugih čimbenika rizika poput pušenja, šećerne bolesti, hipertenzije i dislipidemije (5 – 6). Uloga dislipidemije u razvoju i progresiji PAD-a jasno je potvrđena u brojnim epidemiološkim i intervencijskim studijama. Povišene razine LDL-kolesterola glavni su pokretač aterogeneze,

a snižavanje LDL-kolesterola dokazano smanjuje učestalost kardiovaskularnih događaja u ovoj populaciji (7). Međutim, u kliničkoj praksi velik broj bolesnika s PAD-om ne doseže preporučene ciljne vrijednosti lipida (8). Razlozi su višestruki i uključuju nedovoljnu dijagnozu PAD-a, suboptimalnu terapiju i nisku adherenciju na liječenje. Liječnici obiteljske medicine nalaze se na prvoj liniji prepoznavanja i liječenja dislipidemije te igraju ključnu ulogu u sveobuhvatnom zbrinjavanju bolesnika s PAD-om. S obzirom na kompleksnost bolesnika, često višestruko opterećenih komorbiditetima, važno je imati jasan, strukturiran i praktično primjenjiv terapijski pristup. Cilj ovog rada je pružiti pregled aktualnih smjernica i dostupnih terapijskih mogućnosti za liječenje dislipidemije, s posebnim fokusom na bolesnike s PAD-om. Naglasak je stavljen na ulogu liječnika obiteljske medicine u dijagnostici, započinjanju terapije, praćenju učinkovitosti liječenja i edukaciji bolesnika, u svrhu poboljšanja ishoda i smanjenja kardiovaskularnog rizika u ovoj visokorizičnoj populaciji.

Patofiziologija dislipidemije i njezina uloga u bolesti perifernih arterija

Ateroskleroza, koja je u podlozi PAD-a, kronični je upalni proces koji zahvaća velike i srednje arterije. Dislipidemija, osobito povišene razine lipoproteina niske gustoće (LDL-C), ključni je čimbenik u inicijaciji i progresiji aterosklerotskih plakova u perifernim arterijama (1). LDL-kolesterol igra središnju ulogu u razvoju ateroskleroze. Povišene koncentracije LDL-a omogućuju njegov ulazak u intimu arterijske stijenke, gdje dolazi do oksidacije i modifikacije LDL čestica. Oksidirani LDL inducira ekspresiju adhezijskih molekula i kemokina, što potiče migraciju monocita i njihovu transformaciju u pjenaste stanice (9). Ove stanice, zajedno s produktima upalne kaskade, tvore rani aterosklerotski plak. S vremenom dolazi do nakupljanja kalcija, kolesterola i nekrotičnog materijala unutar plaka, što može rezultirati suženjem arterije, trombozom ili embolijom. Uz LDL, sve više se prepoznaje važnost lipoproteina(a) (Lp(a)) koji posjeduje aterogena, protrombogena i proinflammatory svojstva. Povišena razina Lp(a) povezana je s povećanim rizikom za razvoj PAD-a, osobito u mlađih bolesnika i onih bez drugih klasičnih čimbenika rizika (9 – 11). Ateroskleroza je ne samo metabolička već i kronična upalna bolest. Endotelna disfunkcija (poremećena sposobnost endotela da regulira vaskularni tonus, protok i zgrušavanje) predstavlja ranu fazu ateroogeneze. U bolesnika s dislipidemijom dolazi do izražene oksidativne i upalne aktivnosti, koje dodatno pogoršavaju endotelnu funkciju (11, 12). Upalni citokini i proteini akutne faze (primjerice, C-reaktivni protein) doprinose destabilizaciji plaka, čime raste rizik od rupture i akutnih ishemijskih događaja. U PAD-u lokalna ishemija dodatno pojačava upalne procese zatvarajući začarani krug progresije bolesti. Za

razliku od koronarnih arterija, periferni vaskularni sustav izložen je većemu mehaničkom stresu i hemodinamskim varijacijama, što pogoduje razvoju ekscentričnih, fibrotičnih i kalcificiranih plakova. U distalnim dijelovima arterijskoga sustava (primjerice, poplitealna, tibijalna arterija), kolateralna cirkulacija može kompenzirati suženje pa bolest dugo ostaje asimptomatska. Ipak, prisutnost PAD-a ukazuje na difuznu ateroskleroza i značajno povećava ukupni kardiovaskularni rizik (4). Genetska predispozicija (primjerice, obiteljska hiperkolesterolemija) može znatno povećati rizik od rane manifestacije PAD-a. Osim toga, metabolički sindrom i inzulinska rezistencija doprinose aterogenom lipidnom profilu s povišenim trigliceridima, sniženim HDL kolesterolom i povećanim brojem aterogenih malih LDL čestica, što dodatno pojačava rizik (11).

Dijagnostički pristup

Pravovremeno dijagnosticiranje dislipidemije ključno je za smanjenje kardiovaskularnog rizika. S obzirom na dostupnost i mogućnost praćenja bolesnika, liječnici obiteljske medicine igraju presudnu ulogu u inicijalnoj dijagnostici. Prema smjernicama Europskoga kardiološkog društva (ESC) i Europskoga društva za ateroskleroza (EAS), procjena lipidnog statusa preporučuje se kod svih odraslih osoba svakih pet godina, a kod osoba s čimbenicima rizika (hipertenzija, dijabetes, pušenje, obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti, pretilost) i češće (13). Lipidni profil uključuje ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceride. Iako se tradicionalno provodi natašte, recentne smjernice dozvoljavaju određivanje i nakon obroka, osim kod sumnje na hipertrigliceridemiju (13). LDL-kolesterol se najčešće izračunava Friedewaldovom formulom, no u slučaju povišenih triglicerida ($> 4,5$ mmol/L) preporučuje se direktno mjerenje ili korištenje alternativnih algoritama (primjerice, Martin-Hopkinsova formula) (13). Procjena ukupnoga kardiovaskularnog rizika temelj je odluke o intenzitetu liječenja dislipidemije. U Europi se koristi SCORE2 sustav, koji uzima u obzir dob, spol, vrijednosti krvnog tlaka, pušenje i razine kolesterola kako bi se procijenio 10-godišnji rizik od fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja (14). Bolesnici s PAD-om automatski se klasificiraju kao vrlo visokorizični, neovisno o drugim čimbenicima, što znači da imaju preporučeni cilj LDL-C $< 1,4$ mmol/L, a idealni $< 1,0$ mmol/L ako je moguće (15).

PAD često ostaje neprepoznat jer su simptomi, poput intermitentnih klaudikacija, nespecifični i bolesnici ih nerijetko pripisuju starenju ili osteoartritisu. Liječnici primarne zaštite trebaju aktivno tražiti znakove PAD-a kod bolesnika s čimbenicima rizika. Klinički simptomi uključuju: bol u listovima tijekom hodanja, koja prolazi u mirovanju, hladnoća u stopalima, promjene boje kože, usporeno cijeljenje rana te smanjene ili odsutne periferne pulzacije. Osnovna

dijagnostička metoda dostupna u ordinaciji je mjerenje pedobrahijalnog indeksa (engl. *Ankle-brachial index*, ABI) (16). Vrijednosti < 0,90 smatraju se dijagnostičkima za PAD, a niže vrijednosti povezane su s višim stupnjem bolesti i rizikom za određene neželjene kardiovaskularne događaje (17 – 18). ABI se određuje kao omjer sistoličkog tlaka na gležnju i nadlaktici s pomoću ručnog doplera i tlakomjera. Pregled je brz, neinvazivan i može se provoditi već u ordinaciji primarne zdravstvene zaštite. U osoba s dijabetesom ili kalcifikacijom arterija (primjerice, kronično bubrežno zatajenje, stariji bolesnici), vrijednosti ABI-ja mogu biti lažno povišene (> 1,3) pa se preporučuju dodatne metode (primjerice, oscilometrija ili Doppler) (15). Osim lipidnog profila, kod sumnje na sekundarne dislipidemije potrebno je procijeniti i funkciju štitnjače (TSH), glukozu i HbA1c, jetrene enzime i bubrežnu funkciju. U specifičnim slučajevima (primjerice, osobe s osobnom ili obiteljskom anamnezom prijevremene kardiovaskularne bolesti, bolesnici s poznatom aterosklerotskom bolešću bez jasnih tradicionalnih čimbenika rizika, bolesnici s povišenim LDL-kolesterolom unatoč terapiji, obiteljska hiperkolesterolemija) preporučuje se odrediti lipoprotein(a) ili apolipoproteine (10, 14).

Terapijski pristup dislipidemiji s naglaskom na bolesnike s PAD-om

Liječenje dislipidemije kod bolesnika s PAD-om zahtijeva agresivan pristup jer se radi o skupini s vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom. Smanjenje razine LDL-kolesterola proporcionalno smanjuje rizik od velikih vaskularnih događaja, a učinak je izraženiji u bolesnika s PAD-om nego u onih bez te dijagnoze (19). Prema smjernicama ESC-a/EAS-a iz 2019., svi bolesnici s PAD-om klasificirani su kao vrlo visokorizični i preporučena terapija dislipidemije treba biti usmjerena na postizanje sljedećih ciljeva (13): LDL-C < 1,4 mmol/L i smanjenje LDL-C za ≥ 50 % u odnosu na početnu vrijednost.

Statini

Statini su prva linija liječenja u svih bolesnika s dislipidemijom, uključujući i PAD. Mehanizam djelovanja uključuje inhibiciju 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, čime se smanjuje sinteza kolesterola u jetri, a povećava ekspresija LDL-receptora. Najčešće korišteni su atorvastatin i rosuvastatin, koji omogućuju postizanje visokog stupnja sniženja LDL-C-a (19, 20). Studija HPS (engl. *Heart Protection Study*) pokazala je da simvastatin značajno smanjuje vaskularne događaje u bolesnika s PAD-om, čak i u onih bez poznate koronarne bolesti (21).

Ezetimib

Ezetimib inhibira apsorpciju kolesterola u crijevu i koristi se kao dodatna terapija kada ciljne vrijednosti LDL kolesterola

nisu postignute statinom. Kombinacija statina i ezetimiba rezultira dodatnim smanjenjem LDL kolesterola za 15 – 20 % (22). Studija IMPROVE-IT dokazala je korist te kombinacije u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, no primjenjiva je i na bolesnike s PAD-om. Rezultati analize podskupina, s brojčano većim apsolutnim smanjenjem rizika, uočeni su u bolesnika s polivaskularnom bolešću, uključujući 1 005 bolesnika s PAD-om (23). Noviji podatci upućuju na potencijalne koristi u slučaju kritične ishemije ekstremiteta i progresije bolesti koja dovodi do revaskularizacije.

PCSK9 inhibitori

PCSK9 inhibitori (evolokumab, alirokumab) su monoklonska protutijela koja povećavaju recikliranje LDL-receptora i omogućuju vrlo učinkovito sniženje LDL kolesterola (do 60 %). Primjenjuju se supkutano jednom svaka 2 – 4 tjedna. Studije FOURIER i ODYSSEY dokazale su da dodatak PCSK9 inhibitora na optimalnu terapiju značajno smanjuje ishemijske događaje u podskupinama s PAD-om (24, 25). Preporučuju se kod bolesnika koji ne postižu ciljne vrijednosti LDL kolesterola usprkos maksimalno podnošljivoj terapiji statinom ± ezetimib.

Bempedoična kiselina

Bempedoična kiselina inhibira ATP-citrat liazu, enzima uključenog u sintezu kolesterola, koji se aktivira isključivo u jetri, što smanjuje rizik od miopatije. Koristi se kod statinske intolerancije ili kao dodatak kod suboptimalne kontrole lipida (26). Bempedoična kiselina značajno smanjuje učestalost kombiniranoga kardiovaskularnog ishoda, uključujući bolesnike s PAD-om, koji su pod visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, a ne mogu ili ne žele uzimati statine (27).

Inklisiran

Inklisiran je lijek temeljen na malim interferirajućim RNA molekulama (siRNA) koji smanjuje sintezu PCSK9 u hepatocitima. Primjenjuje se supkutano svakih šest mjeseci, što omogućuje visoku adherenciju. Studija ORION pokazuje učinkovitost u snižavanju LDL kolesterola i potencijalnu korist kod visokorizičnih populacija (28). Povišeni Lp(a) identificiran je kao neovisni čimbenik rizika za PAD.

Ostali hipolipemici

Trenutno, u rutinskoj primjeni, ne postoji specifična terapija za snižavanje Lp(a), no određeni učinak imaju PCSK9 inhibitori. U tijeku su klinička ispitivanja novih lijekova, uključujući antisense oligonukleotide (29). Koristi drugih dostupnih terapija za snižavanje lipida, poput niacina i fibrata, ispitivane su u populaciji bolesnika s PAD-om, ali nije nađena značajna redukcija kardiovaskularnih događaja kod bolesnika s PAD-om koji su već uzimali statine.

Nefarmakološke mjere liječenja bolesnika s aterosklerotskom bolešću

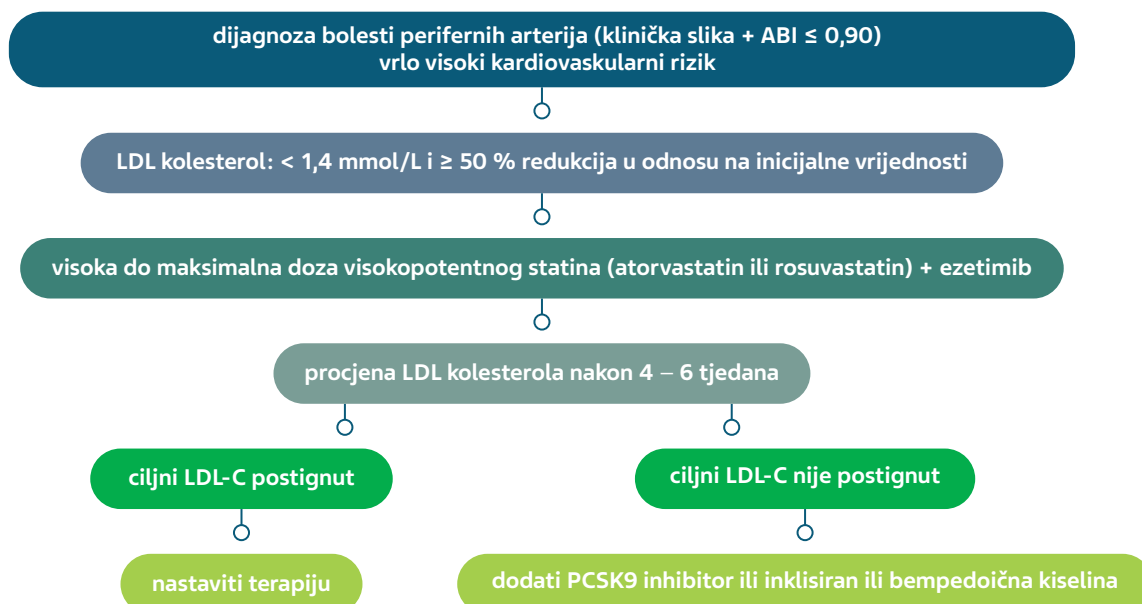
Nefarmakološke mjere predstavljaju temelj sveukupnog liječenja bolesnika s aterosklerotskom bolešću, uključujući i PAD (15). Preporučuje se prehrana siromašna zasićenim mastima, uz poseban naglasak na mediteransku dijetu, koja je povezana s povoljnim učincima na kardiovaskularno zdravlje. Redovita tjelesna aktivnost, primjerice 30 minuta umjerenе aktivnosti većinu dana u tjednu, doprinosi poboljšanju cirkulacije i ukupnoga kardiometaboličkog profila. Prestanak pušenja ključna je intervencija, osobito kod bolesnika s PAD-om, jer pušenje značajno pogoršava tijek bolesti. Također je važno održavati adekvatnu tjelesnu masu i dobru kontrolu glikemije, osobito kod bolesnika s dijabetesom, kako bi se smanjio rizik od progresije bolesti i pojave komplikacija. Navedene intervencije mogu dovesti do smanjenja LDL kolesterola, povećanja HDL kolesterola i poboljšanja endotelne funkcije, osobito kod ranih oblika PAD-a, ali se nažalost premalo koriste (30). Praćenje adherencije na terapiju i redovito kontroliranje lipidnog profila nužni su za postizanje terapijskih ciljeva. Kod bolesnika s PAD-om preporučuje se kontrola lipida 4 – 6 tjedna nakon inicijacije ili modifikacije liječenja, a zatim svakih 6 – 12 mjeseci nakon stabilizacije (14 – 15) (slika 1.). Liječnici obiteljske medicine trebaju koristiti podsjetnike, edukativne materijale i motivacijske razgovore kako bi povećali suradljivost bolesnika.

Uloga liječnika obiteljske medicine u dugoročnom zbrinjavanju bolesnika s PAD-om

Liječnici obiteljske medicine ključni su u dugoročnoj skrbi bolesnika s PAD-om, osobito s obzirom na prirodu bolesti

koja zahtijeva trajni nadzor, multidisciplinarni pristup i kontinuirano prilagođavanje terapije. Osim što često prvi prepoznaju bolest, obiteljski liječnici imaju jedinstvenu poziciju za provedbu sveobuhvatne prevencije, edukacije i praćenja terapijskih ciljeva. Uloga obiteljskog liječnika započinje aktivnim traženjem znakova PAD-a, osobito u bolesnika s više kardiovaskularnih čimbenika rizika. Osobe starije od 65 godina, bolesnici s dijabetesom, kroničnim bubrežnim bolestima, pušači i oni s poznatom aterosklerotskom bolešću drugoga vaskularnog teritorija trebaju biti redovito pregledavani za simptome poput klaudikacija, ishemijskih promjena na koži ili gubitka perifernih pulseva (31). Jedan od temeljnih aspekata skrbi uključuje kontinuiranu edukaciju bolesnika i članova obitelji. Liječnici trebaju jasno objasniti prirodu bolesti, važnost kontrole rizika, učinke terapije i očekivane koristi. Učinkovita komunikacija povećava adherenciju, osobito kad se koriste alati poput kratkih strukturiranih intervencija, motivacijskog intervjua i individualiziranih planova liječenja. Redovito praćenje lipidnog profila, krvnog tlaka, glikemije i tjelesne mase nužno je kako bi se održali terapijski ciljevi. Preporučuje se kontrola lipida svakih 3 – 6 mjeseci do postizanja ciljeva, potom jednom godišnje. Također je važno redovito pratiti simptome klaudikacija i funkcionalni status pacijenata, npr. kroz test hodanja ili ABI, kako bi se uočile promjene u tijeku bolesti (15). Bolesnici s PAD-om često imaju više komorbiditeta – primjerice, koronarnu bolest, cerebrovaskularnu bolest, dijabetes i kroničnu bubrežnu bolest. Liječnik obiteljske medicine mora voditi brigu o integraciji liječenja svih ovih stanja kako bi se izbjegle kontraindikacije, interakcije lijekova i povećao terapijski učinak. Koordinacija s kardiologom, angiologom ili vaskularnim kirurgom važna

SLIKA 1. Klinički postupnik liječenja dislipidemije u bolesnika s bolesti perifernih arterija



je u slučaju progresije simptoma ili potrebe za intervencijom.

Farmakoterapija dislipidemije može biti praćena nuspojavama, primjerice, miopatijom kod statina, gastrointestinalnim smetnjama kod ezetimiba ili reakcijama na mjestu aplikacije kod PCSK9 inhibitora. Obiteljski liječnik ima ulogu u ranom prepoznavanju tih problema i odabiru alternativnih lijekova ili doza. Također, važno je prepoznati statinsku intoleranciju i ne zamijeniti je s nocebo efektom (32).

Optimalna skrb zahtijeva suradnju više zdravstvenih profesionalaca: medicinskih sestara, nutricionista, fizioterapeuta, diabetologa i specijalista vaskularne medicine. Liječnik obiteljske medicine često ima ulogu koordinatora tog tima. Uloga sestara u edukaciji i praćenju adherencije može značajno poboljšati ishode liječenja, posebno u ruralnim sredinama (33). Telemedicina, aplikacije za praćenje lipida, elektronički podsjetnici za uzimanje lijekova i digitalne platforme za edukaciju mogu biti korisni alati u dugoročnom liječenju bolesti. Liječnici mogu preporučiti personalizirane alate bolesnicima koji su digitalno pismeni, čime se povećava angažiranost i odgovornost za vlastito zdravlje (34).

PAD je kronična bolest s izraženim utjecajem na kvalitetu života, osobito u uznapredovalim stadijima (35 – 39). Liječnik obiteljske medicine pruža kontinuitet skrbi, što omogućuje ne samo klinički nadzor nego i emocionalnu podršku. Uloga liječnika nije samo u liječenju bolesti, nego i u njegovanju odnosa povjerenja, razumijevanja i suosjećanja, osobito kod starijih i ranjivih skupina bolesnika.

Zaključak i kliničke preporuke

Dislipidemija predstavlja ključnu komponentu aterosklerotskoga kardiovaskularnog rizika. Bolesnici s PAD-om pripadaju skupini vrlo visokoga kardiovaskularnog rizika i zahtijevaju osobito agresivan terapijski pristup u svrhu snižavanja LDL-kolesterola i sprječavanja novih aterotrombotskih događaja. Liječnici obiteljske medicine imaju ključnu ulogu u svim fazama liječenja ove bolesti, od ranog prepoznavanja i dijagnostike do dugoročne kontrole i edukacije bolesnika. Zahvaljujući svojoj poziciji u sustavu, omogućuju pravovremeno otkrivanje dislipidemije, ciljano provođenje probira na PAD, uvođenje i prilagodbu farmakološke terapije, praćenje nuspojava te kontinuiranu motivaciju bolesnika za promjene životnog stila. Uvođenje suvremenih lijekova, poput ezetimiba, PCSK9 inhibitora, bempedoične kiseline i inkisirana, proširilo je mogućnosti postizanja terapijskih ciljeva, čak i kod najtežih bolesnika. Međutim, uz dostupnost terapije, ishodi ovise i o adherenciji, kvaliteti praćenja, individualiziranom pristupu i uključenosti bolesnika, aspektima u kojima liječnici primarne zdravstvene zaštite imaju nezamjenjivu ulogu.

Lipidni profil kod odraslih osoba preporučuje se redovito mjeriti svakih pet godina, a češće u prisutnosti kardiovaskularnih čimbenika rizika. U bolesnika s potvrđenim PAD-om treba automatski primijeniti terapijski pristup primjeren visokorizičnim bolesnicima, s ciljem sniženja LDL kolesterola ispod 1,4 mmol/L te postizanja relativnog smanjenja vrijednosti LDL kolesterola za $\geq 50\%$. Temelj liječenja čine statini, a u slučaju da se ciljne vrijednosti ne postignu, terapiji se dodaje ezetimib te po potrebi i PCSK9 inhibitor. Kod kliničke sumnje na PAD preporučuje se mjerenje ABI u ordinaciji. Riječ je o jednostavnoj, neinvazivnoj i lako dostupnoj metodi probira koja može značajno pomoći u ranom otkrivanju bolesti. U procesu liječenja važno je aktivno uključiti bolesnika kroz edukaciju, savjetovanje i motivaciju za promjenu životnih navika, čime se poboljšava suradljivost i dugoročna kontrola bolesti. Adherenciju na terapiju i eventualne nuspojave potrebno je redovito pratiti te pristup individualizirati prema potrebama svakog bolesnika. U slučajevima progresije bolesti ili potrebe za invazivnim intervencijama nužna je pravovremena suradnja s drugim specijalistima kako bi se osigurao optimalan ishod liječenja. Cilj nije samo liječenje bioloških parametara već i dugoročna skrb usmjerena na funkcionalnu sposobnost, kvalitetu života i očuvanje dostojanstva bolesnika. U tom kontekstu, liječenje dislipidemije kod osoba s PAD-om prelazi granice farmakoterapije i postaje primjer integrirane i personalizirane medicine.

LITERATURA

1. Tunstall-Pedoe H, Peters SAE, Woodward M, Struthers AD, Belch JJF. Twenty-Year Predictors of Peripheral Arterial Disease Compared With Coronary Heart Disease in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 18;6(9):e005967. doi: 10.1161/JAHA.117.005967. Erratum in: *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 23;6(12):e004215. doi: 10.1161/JAHA.117.004215.
2. 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.
3. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Aug;7(8):e1020-e1030. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30255-4.
4. Jansen S, de Borst GJ, Hinchliffe R, Teraa M. Peripheral Artery Disease: Underappreciated Impact and Residual Cardiovascular Risk Despite Revascularization. *Clin Ther*. 2023 Nov;45(11):1019-1022. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.09.021.
5. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015 Apr 24;116(9):1509-26. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.303849. Erratum in: *Circ Res*. 2015 Jun 19;117(1):e12. doi: 10.1161/RES.0000000000000059.
6. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, i sur. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350. Epub 2015 Dec 16. Erratum in: *Circulation*. 2016 Apr 12;133(15):e599. doi: 10.1161/CIR.0000000000000409.
7. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;2007(4):CD000123. doi: 10.1002/14651858.CD000123.pub2.
8. Dopheide JF, Papac L, Schindewolf M, Baumgartner I, Drexel H. Poor attainment of lipid targets in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Clin Lipidol*. 2018 May-Jun;12(3):711-717. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.013.
9. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ i sur. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020 Jun 21;41(24):2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.
10. Thompson GR, Seed M. Lipoprotein(a): the underestimated cardiovascular risk factor. *Heart*. 2014 Apr;100(7):534-5. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304902.
11. Rizzo M, Pernice V, Frasheri A, Berneis K. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2008 Mar;197(1):237-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.034.
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C i sur. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
13. 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.
14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M i sur. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.
15. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann

- M i sur. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3538-3700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179.
16. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C i sur. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec 11;126(24):2890-909. doi: 10.1161/CIR.0b013e-318276fbc. Epub 2012 Nov 16. Erratum in: *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e264.
 17. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208. doi: 10.1001/jama.300.2.197.
 18. Grenon SM, Vittinghoff E, Owens CD, Conte MS, Whooley M, Cohen BE. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med*. 2013 Aug;18(4):176-84. doi: 10.1177/1358863X13493825.
 19. Belch JJF, Brodmann M, Baumgartner I, Binder CJ, Casula M, Heiss C i sur. Lipid-lowering and anti-thrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease. *Vasa*. 2021 Nov;50(6):401-411. doi: 10.1024/0301-1526/a000969.
 20. Belur AD, Shah AJ, Virani SS, Vorla M, Kalra DK. Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. *J Clin Med*. 2022 Aug 19;11(16):4872. doi: 10.3390/jcm11164872.
 21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
 22. 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.
 23. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park JG i sur. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Dec;6(12):934-943. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30290-0.
 24. 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.
 25. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R i sur. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
 26. Bonaca M, Canonico ME, Li N, Sasiela W, Nissen S, Lincoff A, Nicholls S. Bempedoic Acid and Limb Outcomes in Statin-Intolerant Patients with Peripheral Artery Disease [abstract]. *Circulation*. 2024;150(Suppl 1):Abstract 4139186. Presented at: American Heart Association 2024 Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium; November 16-17 2024; Chicago, IL. Dostupno na: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.150.suppl_1.4139186, Pristupljeno: 20.5.2025.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E i sur. AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):244-255. doi: 10.1056/NEJMoa1905239.
 30. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of Prevention and Lifestyle Counseling in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 9;69(18):2293-2300. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.064.
 31. Tummala S, Scherbel D. Clinical Assessment of Peripheral Arterial Disease in the Office: What Do the Guidelines Say? *Semin Intervent Radiol*. 2018 Dec;35(5):365-377. doi: 10.1055/s-0038-1676453.

32. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5. Epub 2016 Sep 8. Erratum in: *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31468-4.
33. Berardinelli D, Conti A, Hasnaoui A, Casabona E, Martin B, Campagna S i sur. Nurse-Led Interventions for Improving Medication Adherence in Chronic Diseases: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2024 Nov 22;12(23):2337. doi: 10.3390/healthcare12232337.
34. Gandapur Y, Kianoush S, Kelli HM, Misra S, Urrea B, Blaha MJ i sur. The role of mHealth for improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016 Oct 1;2(4):237-244. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw018.
35. Vrsalovic M, Vucur K, Jelakovic B. Atrial Fibrillation Predicts Cardiovascular Outcome in Hypertensive Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease and Preserved Ejection Fraction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Sep;18(9):953-4. doi: 10.1111/jch.12815.
36. Vrsalovic M, Vucur K. Diabetes and Critical Limb Ischemia: The Deadly Duo in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Acta Clin Croat*. 2016 Jun;55(2):240-6.
37. Vrsalovic M, Aboyans V. Antithrombotic Therapy in Lower Extremity Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(3):215-222. doi: 10.2174/1570161117666190206230516.
38. Vrsalovic M, Vrsalovic Presecki A, Aboyans V. Cardiac troponins predict mortality and cardiovascular outcomes in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis of adjusted observational studies. *Clin Cardiol*. 2022 Feb;45(2):198-204. doi: 10.1002/clc.23776.
39. Vrsalovic M, Heimark S, Søråas CL, Mehllum MH, Kjeldsen SE, Mancia G i sur. Cardiovascular Outcomes in Hypertension-Treated Patients With Peripheral Artery Disease: The VALUE Trial. *Hypertension*. 2024 Jul;81(7):1628-1636. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.124.22832.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Mislav Vrsalović, FESC
Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Sestre
milosrdnice
Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb
e-mail: mislav.vrsalovic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

1. lipnja 2025./June 1, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

16. srpnja 2025./July 16, 2025

