

Препоръки на ESC/EAS 2019 за поведение при дислипидемии: модификация на липидите с цел намаляване на сърдечносъдовия риск

Работна група по поведение при дислипидемии на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейското дружество по атеросклероза (EAS)

Автори/членове на работната група: François Mach* (председател) (Швейцария), Colin Baigent* (председател) (Обединено кралство), Alberico L. Catapano* (председател) (Италия), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Manuela Casula¹ (Италия), Lina Badimon (Испания), M. John Chapman¹ (Франция), Guy G. De Backer (Белгия), Victoria Delgado (Нидерландия), Brian A. Ference (Обединено кралство), Ian M. Graham (Ирландия), Alison Halliday (Обединено кралство), Ulf Landmesser (Германия), Borislava Mihaylova (Обединено кралство), Terje R. Pedersen (Норвегия), Gabriele Riccardi¹ (Италия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marc S. Sabatine (САЩ), Marja-Riitta Taskinen¹ (Финландия), Lale Tokgozoglu¹ (Turkey), Olov Wiklund¹ (Швеция)

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• **BAYER** • Actavis • **BERLIN-CHEMIE** • NOVARTIS • Boehringer Ingelheim •
• RECORDATI BULGARIA • **AMGEN** • **SERVIER** • SANOFI • AstraZeneca •

Тримата председатели имат еднакъв принос към тези препоръки.

* Авторы за кореспонденция: François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, 4 Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva, Switzerland. Tel: +41 223 727 192, Fax: +41 223 727 229, Email: francois.mach@hcuge.ch. Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom. Tel: +44 1865 743 741, Fax: +44 1865 743 985, Email: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk. Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS, Milan, Italy. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, Email: alberico.catapano@unimi.it.

Комитет по практически препоръки (CPG) на ESC, рецензенти на препоръките от национални кардиологични дружества и авторите/присъединени членове на работната група: дадени в приложението.

Комитет по практически препоръки (CPG) на ESC, рецензенти на препоръките от национални кардиологични дружества: дадени в Приложението.

¹ Представител на EAS

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциации: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Съвети: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Работни групи: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

Съдържанието на тези препоръки на ESC се публикува с цел лична и образователна употреба. Не се разрешава комерсиална употреба. Никаква част от препоръките на ESC не може да се превежда или възпроизвежда под каквато и да е форма без писмено разрешение на ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на *European Heart Journal*, и до страната упълномощена да борави с такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC и EAS представят вижданията на ESC и EAS и са създадени след внимателно съобразяване с научните и медицинските знания, както и с доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC и EAS не носят отговорност в случай на противоречие, несъгласие и/или двусмисленост между препоръките на ESC/EAS и други официални препоръки или насоки издадени от съответните здравни служби, особено във връзка с доброто приложение на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC/EAS, когато правят клинична преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; препоръките на ESC/EAS обаче не отменят никога и по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти при вземането на подходящи и точни решения съобразени със здравното състояние на всеки пациент и след обсъждане с него, а когато е подходящо и/или необходимо с лицето полагащо грижи за него. Препоръките на ESC/EAS също така не освобождават здравните специалисти от пълно и внимателно съобразяване със съответните официални актуални препоръки или насоки издадени от компетентните служби по обществено здраве с цел подпомагане към всеки отделен случай съответно на научно приетите данни свързани с етичните им и професионални задължения. Здравните специалисти са задължени и да проверяват приложимите правила и наредби отнасящи се до лекарствата и медицинските устройства, валидни към момента на предписването им.

© Европейско дружество по кардиология и Европейско дружество по атеросклероза 2019.

Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Рецензенти: Рецензенти: Christian Mueller (координатор от ESC) (Швейцария), Heinz Drexel (координатор от EAS) (Австрия), Victor Aboyans (Франция), Alberto Corsini¹ (Италия), Wolfram Doehner (Германия), Michel Farnier (Франция), Bruna Gigante (Швеция), Meral Kayikcioglu¹ (Турция), Goran Krstacic (Хърватия), Ekaterini Lambrinou (Кипър), Basil S. Lewis (Израел), Josep Masip (Испания), Philippe Moulin¹ (Франция), Steffen Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Xavier Pinto¹ (Испания), Lorenz Räber (Швейцария), Kausik K. Ray¹ (Обединено кралство), Zeljko Reiner¹ (Хърватия), Walter F. Riesen (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Jean-Paul Schmid (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Erik Stroes¹ (Нидерландия), Isabella Sudano (Швейцария), Alexandros D. Tselepis¹ (Гърция), Margus Viigimaa¹ (Естония), Cecile Vindis (Франция), Alexander Vonbank (Австрия), Michal Vrablik¹ (Чешка република), Mislav Vrsalovic (Хърватия), Josep Luis Zamorano Gomez (Испания), Jean-Philippe Collet (ESC CPG контрол) (Франция)

Декларациите за интереси на всички експерти участващи в разработката на тези препоръки са достъпни в уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines

SD За Допълнителните данни, които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, послужили като база за препоръките, вижте <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz455#supplementary-data>

Редактор: проф. д-р Арман Постаджиян, дм – Клиника по кардиология УМБАЛ „Света Анна“, София.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 31 август 2019 г.

Ключови думи Препоръки • дислипидемии • холестерол • триглицериди • липопротеини с ниска плътност • липопротеини с дисока плътност • аполипопротеин В • липопротеин (а) • липопротеинови остатъци • тотален сърдечносъдов риск • лечение (начин на живот) • лечение (лекарства) • лечение (придържане) • липопротеини с много ниска плътност • фамилна хиперхолестеролемия

Съдържание

Съкращения и акроними	5
1. Предисловие.....	7
2. Увод.....	8
2.1. Какво е ново в препоръките 2019	9
3. Какво е превенция на сърдечносъдовите заболявания?	9
3.1. Дефиниция и обосновка.....	9
3.2. Разработване на препоръки от съвместната работна група по поведение при дислипидемии	9
4. Тотален сърдечносъдов риск.....	9
4.1. Количествена оценка на тоталния сърдечносъдов риск.....	9
4.1.1. Основания за оценка на тоталния сърдечносъдов риск	9
4.1.2. Как се използват таблиците за оценка на риска	15
4.2. Рискови нива	16
4.2.1. Роля на неинвазивните сърдечносъдови образни методи за оценка на тоталния риск от сърдечносъдови заболявания	17
4.2.2. Базиращи се на риска стратегии за намеса... ..	18
5. Липиди и липопротеини.....	19
5.1. Биологична роля на липидите и липопротеините.....	19
5.2. Роля на липидите и липопротеините в патофизиологията на атеросклерозата.....	19
5.3. Доказателства за каузалните ефекти на липидите и липопротеините върху риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания.....	19
5.3.1. Холестерол в липопротеините с ниска плътност и риск от атеросклероза	19
5.3.2. Богати на триглицериди липопротеини и риск от атеросклероза	20
5.3.3. Холестерол в липопротеините с висока плътност и риск от атеросклероза	20
5.3.4. Липопротеин (а) и риск от атеросклероза.....	20

5.4. Лабораторни изследвания на липиди и липопротеини.....	21
5.4.1. Изследване на липопротеини.....	21
5.4.2. Изследване на липиди	21
5.4.3. На гладно или не на гладно?	21
5.5. Препоръки за изследване на липидите и липопротеините за оценка на риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания.....	22
6. Прицелни стойности и цели на лечението.....	23
7. Промени в начина на живот с цел подобряване на плазмения липиден профил.....	23
7.1. Влияние на начина на живот върху нивата на общия холестерол и на холестерола в липопротеините с ниска плътност.....	26
7.2. Влияние на начина на живот върху нивата на триглицеридите	26
7.3. Влияние на начина на живот върху нивата на липопротеините с висока плътност	27
7.4. Препоръки за начин на живот с цел подобряване на плазмения профил на липидите	27
7.4.1. Телесно тегло и физическа активност.....	27
7.4.2. Мазнини в храната.....	27
7.4.3. Въглехидрати и фибри в храната.....	27
7.4.4. Алкохол.....	28
7.4.5. Тютюнопушене.....	28
7.5. Хранителни добавки и функционални храни за лечение на дислипидемии.....	28
7.5.1. Фитостероли.....	28
7.5.2. Монаколин и ориз с червена мая	28
7.5.3. Хранителни фибри	28
7.5.4. Соя.....	28
7.5.5. Поликозанол и берберин	28
7.5.6. n-3 ненаситени мастни киселини.....	29
8. Лекарства за лечение на дислипидемии.....	29
8.1. Статини	29
8.1.1. Механизъм на действие.....	29
8.1.2. Ефекти върху липидите.....	29

8.1.2.1.	Холестерол в липопротеини с ниска плътност.....	29	8.11.3.	Нови подходи за увеличаване на холестерола в липопротеините с висока плътност.....	37
8.1.2.2.	Триглицериди.....	29	8.11.4.	Нови подходи за понижаване на нивата на липопротеин (а).....	37
8.1.2.3.	Холестерол в липопротеини с висока плътност.....	29	8.12.	Стратегии за контрол на плазмения холестерол.....	37
8.1.2.4.	Липопротеин (а).....	29	8.13.	Стратегии за контрол на плазмените триглицериди.....	40
8.1.3.	Други ефекти на статините.....	29	9.	Подход към дислипидемията в различни клинични ситуации.....	40
8.1.3.1.	Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.....	29	9.1.	Фамилни дислипидемии.....	40
8.1.4.	Нежелани реакции и взаимодействия на статините.....	30	9.1.1.	Фамилна комбинирана хиперлипидемия.....	40
8.1.4.1.	Мускулни нежелани реакции.....	30	9.1.2.	Фамилна хиперхолестеролемия.....	40
8.1.4.2.	Чернодробни нежелани реакции.....	31	9.1.2.1.	Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.....	40
8.1.4.3.	Повишен риск от поява на захарен диабет.....	31	9.1.2.2.	Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.....	42
8.1.4.4.	Повишен риск от хеморагичен инсулт.....	31	9.1.2.3.	Фамилна хиперхолестеролемия при деца.....	43
8.1.4.5.	Нежелани реакции върху бъбречната функция.....	31	9.1.3.	Фамилна дисбеталипопротеинемия.....	43
8.1.4.6.	Взаимодействия.....	31	9.1.4.	Генетични причини за хипертриглицеридемия.....	43
8.2.	Инхибитори на холестероловата резорбция.....	31	9.1.4.1.	Действия за превенция на остър панкреатит при тежка хипертриглицеридемия.....	43
8.2.1.	Механизъм на действие.....	31	9.1.5.	Други генетични нарушения на липопротеинния метаболизъм.....	44
8.2.2.	Ефекти върху липидите.....	32	9.2.	Жени.....	44
8.2.3.	Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.....	32	9.2.1.	Ефекти на статините за първична и вторична превенция.....	44
8.2.4.	Нежелани реакции и взаимодействия.....	32	9.2.2.	Нестатинови липидопонижаващи лекарства.....	44
8.3.	Секвестранти на жлъчната киселина.....	32	9.2.3.	Хормонална терапия.....	44
8.3.1.	Механизъм на действие.....	32	9.3.	По-възрастни хора.....	45
8.3.2.	Ефекти върху липидите.....	32	9.3.1.	Ефекти на статините за първична и вторична превенция.....	45
8.3.3.	Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.....	33	9.3.2.	Нежелани реакции, взаимодействия и придържане.....	45
8.3.4.	Нежелани реакции и взаимодействия.....	23	9.4.	Диабет и метаболитен синдром.....	45
8.4.	Пропроутеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 инхибитори.....	33	9.4.1.	Специфични особености на дислипидемията при инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2.....	46
8.4.1.	Механизъм на действие.....	33	9.4.2.	Доказателства за липидопонижаващата терапия.....	46
8.4.2.	Ефекти върху липидите.....	33	9.4.2.1.	Холестерол в липопротеини с ниска плътност.....	46
8.4.2.1.	Холестерол в липопротеини с ниска плътност.....	33	9.4.2.2.	Триглицериди и холестерол в липопротеини с висока плътност.....	47
8.4.2.2.	Триглицериди и холестерол в липопротеини с висока плътност.....	33	9.4.3.	Захарен диабет тип 1.....	47
8.4.2.3.	Липопротеин (а).....	33	9.4.4.	Подход към дислипидемия при бременни жени с диабет.....	47
8.4.3.	Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.....	33	9.5.	Пациенти с остри коронарни синдроми и пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция.....	48
8.4.4.	Нежелани реакции и взаимодействия.....	34	9.5.1.	Липидопонижаваща терапия при пациенти с остри коронарни синдроми.....	48
8.5.	Ломитапид.....	34	9.5.1.1.	Статини.....	48
8.6.	Мипомерсен.....	34	9.5.1.2.	Езетимиб.....	49
8.7.	Фибрати.....	35	9.5.1.3.	Пропроутеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 инхибитори.....	49
8.7.1.	Механизъм на действие.....	35	9.5.1.4.	п-3 полиненаситени масти киселини.....	49
8.7.2.	Ефекти върху липидите.....	35	9.5.1.5.	Инхибитори на холестероловите естер трансферен протеин.....	49
8.7.3.	Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.....	35	9.5.2.	Липидопонижаваща терапия при пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция.....	49
8.7.4.	Нежелани реакции и взаимодействия.....	35	9.6.	Инсулт.....	50
8.8.	п-3 мастни киселини.....	35	9.7.	Сърдечна недостатъчност и клапни заболявания.....	50
8.8.1.	Механизъм на действие.....	35			
8.8.2.	Ефекти върху липидите.....	36			
8.8.3.	Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.....	36			
8.8.4.	Безопасност и взаимодействия.....	36			
8.9.	Никотинова киселина.....	36			
8.10.	Инхибитори на холестероловите естер трансферен протеин.....	36			
8.11.	Бъдещи перспективи.....	37			
8.11.1.	Нови подходи за понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност.....	37			
8.11.2.	Нови подходи за понижаване на богатите на триглицериди липопротеини и техните остатъци.....	37			

9.7.1.	Превенция на настъпване на сърдечна недостатъчност при пациенти с коронарна артериална болест	50
9.7.2.	Хронична сърдечна недостатъчност	50
9.7.3.	Клапни сърдечни заболявания	51
9.8.	Хронична бъбречна недостатъчност	51
9.8.1.	Липопротеинов профил при хронична бъбречна недостатъчност	51
9.8.2.	Доказателства за намаляване на риска с базираща се на статин терапия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност	51
9.8.3.	Безопасност на повлияването на липидите при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност	52
9.9.	Трансплантация	52
9.10.	Периферни артериални заболявания	53
9.10.1.	Артериална болест на долните крайници	53
9.10.2.	Каротидна артериална болест	53
9.10.3.	Съдова болест на ретината	53
9.10.4.	Вторична превенция при пациенти с абдоминална аортна аневризма	53
9.10.5.	Реноваскуларна атеросклероза	54
9.11.	Други специални популации с повишен риск от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания	54
10.	Възпаление	54
11.	Мониторирание на липидите и ензимите при пациенти на липидопонижаваща терапия	55
12.	Рентабилност на превенцията на сърдечносъдовите заболявания чрез липидна модификация	57
13.	Стратегия за насърчаване на възприемането на здравословни промени в начина на живот и придържане към липидомодифициращи терапии	59
14.	Основни послания	59
15.	Недостатъчни доказателства	60
16.	Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките	61
17.	Допълнителни данни	63
18.	Приложение	63
19.	Източници	64

Таблицы на препоръки

Препоръки за образна сърдечносъдова диагностика с цел оценка на риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания	18
Препоръки за оценка на риска от сърдечносъдови заболявания	18
Препоръки за изследвания на липиди с цел оценка на риска от сърдечносъдови заболявания	22
Препоръки за цели на лечението на холестерола в липопротеините с ниска плътност	24
Препоръки за фармакологично понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност	38
Препоръки за лекарствено лечение при пациенти с хипертриглицеридемия	40
Препоръки за откриването и лечение на пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия	42
Препоръки за лечение на дислипидемии при по-стари хора (на възраст >65 години)	45
Препоръки за лечение на дислипидемии при захарен диабет	48
Препоръки за липидопонижаваща терапия при много високорискови пациенти с остри коронарни синдроми	50

Препоръки за липидопонижаваща терапия при много високорискови пациенти подлежащи на перкутанна коронарна интервенция	50
Препоръки за липидопонижаваща терапия с цел превенция на усложнения на атеросклеротични сърдечносъдови заболявания при пациенти с прекаран исхемичен инсулт	50
Препоръки за лечението на дислипидемии при хронична сърдечна недостатъчност или клапни сърдечни заболявания	51
Препоръки за подход към липидите при пациенти с умерена до тежка (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative стадии 3–5) хронична бъбречна недостатъчност	52
Препоръки за понижаване на липопротеините с ниска плътност при пациенти с трансплантация на солиден орган	53
Препоръки за липидопонижаващи лекарства при пациенти с периферни артериални заболявания (включително каротидна артериална болест)	54

Списък на таблиците

Таблица 1. Клас на препоръките	7
Таблица 2. Ниво на доказателственост	8
Таблица 3. Нови препоръки и нови и ревизирани концепции	10
Таблица 4. Категории сърдечносъдов риск	16
Таблица 5. Стратегии за намеса в зависимост от тоталния сърдечносъдов риск и нелекуваните нива на холестерола в липопротеините с ниска плътност	17
Таблица 6. Физични и химични характеристики на човешките плазмени липопротеини	19
Таблица 7. Прицелни стойности и цели на превенцията на сърдечносъдовите заболявания	24
Таблица 8. Влияние на специфични промени в начина на живот върху липидните нива	25
Таблица 9. Избор на храни за намаляване на холестерола в липопротеините с ниска плътност и подобряване на липопротеиновия профил като цяло	26
Таблица 10. Лекарства взаимодействащи потенциално със статини метаболизирани от цитохром P450 3A4, което води до повишен риск от миопатия и рабдомиолиза	31
Таблица 11. Генетични нарушения на липопротеинния метаболизъм	41
Таблица 12. Диагностични критерии за фамилна хиперхолестеролемия на Dutch Lipid Clinic Network	41
Таблица 13. Обобщение на препоръките за мониториране на липидите и ензимите при пациенти преди и на фона на липидопонижаваща терапия	56

Списък на фигурите

Фигура 1. Таблица за систематична оценка на коронарния риск в европейски популации с висок риск от сърдечносъдови заболявания	13
Фигура 2. Таблица за систематична оценка на коронарния риск в европейски популации с нисък риск от сърдечносъдови заболявания	14
Фигура 3. Очаквана клинична полза от терапии понижавачи холестерола в липопротеините с ниска плътност	38

Фигура 4. Лечебни цели и алгоритъм за понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност в зависимост от риска от сърдечносъдови заболявания.....	39
Фигура 5. Пирамида на здравословните въздействия	57
Фигура 6. Абсолютна редукция на големи съдови усложнения със статина терапия	58

Списък на каретата

Каре 1. Как се използват таблиците за оценка на риска.....	15
Каре 2. Таблицы за оценка на риска в различни страни.....	15
Каре 3. Определения	15
Каре 4. Фактори модифициращи систематичните оценки на коронарния риск.....	16
Каре 5. Оценка на риска: основни послания.....	16
Каре 6. Подход към дислипидемията при жени	44
Каре 7. Обобщение на дислипидемията при метаболитен синдром и захарен диабет тип 2.....	46
Каре 8. Основни послания.....	58
Каре 9. Липсващи доказателства	58
Каре 10. Методи за подобряване на придържането към промените в начина на живот.....	59

Съкращения и акроними

ABI	Ankle-brachial index Индекс глезен-мишница
ACCELERATE	Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACS	Acute coronary syndrome Остър/ри коронарен/ни синдром/и
ALT	Alanine aminotransferase Аланин аминотрансфераза
ANGPTL3	Angiopoietin-like protein 3 Ангиопоетин-подобен протеин 3
Apo	Apolipoprotein Аполипопротеин
ART	Antiretroviral treatment Антиретровирусно лечение
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease Атеросклеротична/и сърдечносъдова/и болест/и
ASSIGN	CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network
AURORA	A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events
b.i.d.	Twice a day (bis in die) Два пъти дневно
BIOSTAT-CHF	BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention
BMI	Body mass index Индекс на телесната маса

BP	Blood pressure Кръвно (артериално) налягане
CABG	Coronary artery bypass graft surgery Коронарен артериален байпас графт (хирургия)
CAC	Coronary artery calcium Коронарен артериален калций
CAD	Coronary artery disease Коронарна артериална болест
CANTOS	Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study
CETP	Cholesteryl ester transfer protein Холестерилов естер трансферен протеин
CHD	Coronary heart disease Коронарна сърдечна болест
CI	Confidence interval Доверителен интервал
CIID	Chronic immune-mediated inflammatory diseases Хронични имуно-медирирани възпалителни заболявания
CIRT	Cardiovascular Inflammation Reduction Trial
CK	Creatine kinase Креатин киназа
CKD	Chronic kidney disease Хронична бъбречна недостатъчност
COM-B	Capability, Opportunity and Motivation Способности, възможности и мотивация
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
CPG	Committee for Practice Guidelines Комитет по практически препоръки
CT	Computed tomography Компютърна томография
CTT	Cholesterol Treatment Trialists Изпитатели на лечението с холестерол
CV	Cardiovascular Сърдечносъдов/а/о/и
CVD	Cardiovascular disease Сърдечносъдови заболявания
CYP	Cytochrome P450 Цитохром P450
4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
dal-OUTCOMES	Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension Диетични подходи за спиране на хипертонията
DGAT-2	Diacylglycerol acyltransferase-2 Диацилглицерол ацилтрансфераза-2
DHA	Docosahexaenoic acid Докоза-хексанова киселина
DM	Diabetes mellitus Захарен диабет
EAPC	European Association of Preventive Cardiology Европейска асоциация по превантивна кардиология
EAS	European Atherosclerosis Society Европейско дружество по атеросклероза
EBBINGHAUS	Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects
eGFR	Estimated glomerular filtration rate Изчислена (скорост на) гломерулна филтрация
EMA	European Medicines Agency Европейска агенция за лекарства

EPA	Eicosapentaenoic acid Ейкоза-пентанова киселина	KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ESC	European Society of Cardiology Европейско кардиологично дружество	LCAT	Lecithin cholesterol acyltransferase Лецитин холестерол ацилтрансфераза
EVOLVE	EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs	LDL	Low-density lipoprotein Липопротеин с ниска плътност
EVOPACS	EVOLocumab for early reduction of LDLcholesterol levels in patients with Acute Coronary Syndromes	LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol Холестерол в липопротеини с ниска плътност
FCH	Familial combined hyperlipidaemia Фамилна комбинирана хиперлипидемия	LDLR	Low-density lipoprotein receptor Рецептор на липопротеини с ниска плътност
FCS	Familial chylomicronaemia syndrome Синдром на фамилна хиломикронемия	LEAD	Lower extremity arterial disease Артериална болест на долните крайници
FDA	US Food and Drug Administration Хранителна и лекарствена администрация на САЩ	LEADER	Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction
FH	Familial hypercholesterolaemia Фамилна хиперхолестеролемия	LPL	Lipoprotein lipase Липопротеин липаза
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes	Lp(a)	Lipoprotein(a) Липопротеин (a)
FOCUS	Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention	mAb	Monoclonal antibody Моноклонално анти тяло
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk	MACE	Major adverse cardiovascular events Големи неблагоприятни сърдечносъдови събития
GFR	Glomerular filtration rate Скорост на гломерулна филтрация	MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
GI	Gastrointestinal Гастроинтестинален/а/о/и	MetS	Metabolic syndrome Метаболитен синдром
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico	MI	Myocardial infarction Миокарден инфаркт
HbA1c	Glycated haemoglobin Гликиран хемоглобин	mRNA	Messenger RNA Месинджър РНК (рибокси-нуклеинова киселина)
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolaemia Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия	MTP	Microsomal triglyceride transfer protein Микрозомен триглицерид трансферен протеин
HDL	High-density lipoprotein Липопротеин/и с висока плътност	NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease Неалкохолна чернодробна стеатоза
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol Холестерол в липопротеини с висока плътност	NNT	Number needed to treat Необходим брой за лечение
HF	Heart failure Сърдечна недостатъчност	NPC1L1	Niemann-Pick C1-like protein 1 Niemann-Pick C1-подобен протеин 1
HHS	Helsinki Heart Study	NSTE-ACS	Non-ST elevation acute coronary syndrome Остър коронарен синдром без ST-елевация
HIV	Human immunodeficiency virus Човешки имунодефицитен вирус	o.d.	Once a day (omni die) Веднъж дневно
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A Хидроксиметилглутарил-коензим А	ODYSSEY Outcomes	Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolaemia Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия	PAD	Peripheral arterial disease Периферна артериална болест
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events	PCI	Percutaneous coronary intervention Перкутанна коронарна интервенция
HR	Hazard ratio Коефициент на риск	PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 Протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9
HTG	Hypertriglyceridaemia Хипертриглицеридемия	PPAR-a	Peroxisome proliferator-activated receptor-a Пароксизомен пролифератор-активиран рецептор-a
IDEAL	Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering	PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea
IDL	Intermediate-density lipoproteins Липопротеини с междинна плътност	PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster Study
IL	Interleukin Интерлевкин	PROMINENT	Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN PatiENTS With DiabeTes
ILLUMINATE	Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events	PUFA	Polyunsaturated fatty acid Полиненаситена мастна киселина
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial	PURE	Prospective Urban Rural Epidemiology Проспективна градска епидемиология на селски райони
IPD	Individual participant data Данни за отделни участници	RA	Rheumatoid arthritis Ревматоиден артрит
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin		

RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано изпитване
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with EPA- Intervention Trial
REVEAL	Randomized EValuation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification
RR	Relative risk Релативен риск
RYS	Red yeast rice Ориз с червена мая
SAMS	Statin-associated muscle symptoms Мускулни симптоми във връзка със статин
SBP	Systolic blood pressure Систолно кръвно налягане
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation Систематична оценка на коронарния риск
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SECURE-PCI	Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization
SFA	Saturated fatty acid Наситена мастна киселина
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
siRNA	Small interfering RNA Малка намесваща се РНК
SMI	Severe mental illness Тежки психически заболявания
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
STAREE	STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly
STEMI	ST-elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт с ST-елевация
STRENGTH	Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatientTs with Hypertriglyceridemia TC Total cholesterol Общ холестерол
T1DM	Type 1 diabetes mellitus Захарен диабет тип 1
T2DM	Type 2 diabetes mellitus Захарен диабет тип 2

TGs	Triglycerides Триглицериди
TIA	Transient ischaemic attack Транзиторна исхемична атака
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNF	Tumour necrosis factor Туморо-некротичен фактор
TNT	Treating to New Targets Лечение до нови таргети
TRL	Triglyceride-rich lipoprotein Липопротеин богат на триглицериди
ULN	Upper limit of normal Горна граница на нормата
VA-HIT	Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial
VITAL	ViTamin D and Omega-3 Trial
VLDL	Very low-density lipoprotein Липопротеин с много ниска плътност
WHO	World Health Organization ветовна здравна организация (C3O)
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study

1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват наличните доказателства с цел да се помогне на здравните специалисти да предложат най-добрите стратегии за поведение при конкретен пациент с дадено състояние. Препоръките и указанията в тях трябва да улеснят вземането на решения от здравните специалисти в ежедневието им практика. Окончателните решения по отношение на конкретния пациент обаче трябва да бъдат взети от лекуващия/те здравен/и специалист/и след обсъждане с пациента, а при нужда и с лицето полагащо грижи за него.

В последните години бяха публикувани голям брой препоръки от Европейското кардиологично дружество (ESC) и неговите партньори, като Европейското дружество по атеросклероза (EAS), както и от други дружества и организации. Поради значението им за клиничната практика, бяха изработени качествени критерии за разработване на препоръки с

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
<i>Клас IIa</i>	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
<i>Клас IIb</i>	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

цел да направят всички решения прозрачни за потребителя. Указанията за формулиране и публикуване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESCGuidelines>). Препоръките на ESC представляват официална позиция на ESC по дадена тема и подлежат на редовна актуализация.

ESC води редица регистри, които имат решаващо значение за оценката, диагностичните/терапевтични процеси, използването на ресурсите и придържането към препоръките. Тези регистри целят да осигурят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и в целия свят, базиращо се на данни събрани по време на рутинната клинична практика.

Препоръките се разработват едновременно с производни образователни материали, насочени към културни и професионални нужди на кардиолозите и сътрудниците им. Събирането на висококачествени обсервационни данни през подходящи интервали след публикуването на препоръки на ESC ще помогне за оценка на нивото на възприемане на препоръките, чрез приоритетна проверка на ключовите крайни резултати дефинирани от препоръките на ESC и участващите образователни комитети и членове на работни групи.

Членовете на тази работна група бяха подбрани от ESC и EAS, включително и представителство на съответната група подспециалности в ESC, с цел да представляват специалностите участващи в медицинските грижи при пациенти с тази патология. Избраните експерти в областта от двете дружества направиха изчерпателен преглед на публикуваните доказателства за поведението при дадено състояние в съответствие с политиката на комитета по практически препоръки (CPG) на ESC. Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включваща оценка на рентабилността. Нивото на доказателственост и силата на препоръките за дадени видове поведение бяха преценени и степенувани по предварително определени от ESC скали, които са посочени в Таблицы 1 и 2.

Експертите от работната и ревизиращата групи представиха стандартни декларации за интересиотнасящи се за всички връзки, които могат да бъдат възприемани като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Тези бланки бяха събрани в един файл и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Всички промени в декларираните интереси, които са се появили по време на написването на препоръките, бяха съобщени на председателите на ESC и EAS и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова помощ от ESC и EAS, без никакво участие на здравната индустрия.

CPG на ESC надзирава и координира подготовката на нови препоръки. Комитетът отговаря и за процеса на одобрение на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на подробен преглед от CPG и външни експерти. След подхо-

дящи ревизии препоръките се одобряват от всички експерти включени в работната група. Окончателният документ е одобрен от CPG и EAS за публикуване в *European Heart Journal* и *Atherosclerosis Journal*. Препоръките бяха разработени след старателно съобразяване с научните и медицинските знания и доказателствата налични към датата на създаването им.

Задачата за разработване на препоръки на ESC/EAS включва и създаване на образователни инструменти и програми за внедряване на препоръките, включително сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи слайдове, брошури с основни послания, обобщени карти за неспециалисти и електронна версия за дигитални приложения (смартфони и т.н.) Тези версии са съкратени и поради това, за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да използва пълната текстуална версия на препоръките, която е свободно достъпна чрез уебсайта на ESC и EAS и се намира в уебсайта на техните списания (*EHJ* и *Atherosclerosis Journal*). Националните дружества членуващи в ESC се насърчават да възприемат, превеждат и прилагат всички препоръки на ESC. Необходими са внедрителни програми, тъй като е доказано, че изходът от заболяването може да бъде повлиян благоприятно при цялостно приложение на клиничните препоръки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC/EAS, когато правят клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC/EAS обаче не отменят по никакъв начин личната отговорност на здравните специалисти при вземане на правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на всеки конкретен пациент и след обсъждане с пациента или, когато е подходящо и/или необходимо, с лицето полагащо грижи за пациента. Здравният специалист носи отговорност и за спазване на правилата и наредбите приложими във всяка страна за лекарствата и медицинските устройства към момента на предписването им.

2. Увод

Предишните препоръки за липиди на ESC/EAS бяха публикувани през август 2016.¹ Появата на значително количество доказателства през последните години доведе до необходимост от нови актуализирани препоръки.

Нови данни потвърдиха, че основното инициращо събитие на атерогенезата е задръжката на холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL, LDL-C) и на другия богат на холестерол апополипротеин (Apo) B-съдържащ липопротеин вътре в артериалната стена.² Няколко скорошни плацебо-контролирани клинични проучвания показаха, че добавянето на езетимиб или на анти-пропротеин конвертаза

субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) моноклонални антитела (mAbs) към статина терапия осигурява допълнителна редукция на риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания (ASCVD), която е в пряка и положителна корелация с постигнатата допълнителна абсолютна редукция на LDL-C. Нещо повече, тези клинични изпитвания показваха ясно, че колкото по-ниски са постигнатите стойности на LDL-C, толкова по-нисък е рискът от бъдещи сърдечносъдови (CV) усложнения, без долна граница за стойностите на LDL-C или „J“-крива ефект. Допълнително, проучванията върху клиничната безопасност на постигнатите много ниски стойности на LDL-C са успокояващи, въпреки че е необходимо проследяване за по-дълги периоди от време. Що се отнася до холестерола в липиди с висока плътност (HDL, HDL-C), скорошни проучвания показваха, че засега наличните терапии не намаляват риска от ASCVD. В заключение, проучвания с менделова рандомизация при хора показваха решаващата роля на LDL-C и на други богати на холестерол АпоВ-съдържащи липопротеини за образуването на атеросклеротична плака и последващите съответни CV събития. И така, вече не съществува „LDL-C хипотеза“, а потвърдени факти, че повишените стойности на LDL-C са свързани каузално с ASCVD и че възможно най-голямото намаляване на LDL частиците и на други АпоВ-съдържащи липопротеини ограничава CV усложнения.

С цел да бъдат в крак с тези нови данни, членовете на работната група на ESC/EAS написали тези препоръки предлагат нови прицелни стойности на LDL-C, както и ревизирана стратификация на CV риск, които са особено необходими при пациенти с висок и много висок риск.

Тези обновени препоръки върху липидите на ESC/EAS предоставят важни нови съвети за подход към пациента, които ще дадат възможност на повечето клиницисти да редукцират ефикасно и безопасно CV риск чрез липидна модификация.

2.1. Какво е ново в препоръките 2019

Нови препоръки, както и нови и ревизирани концепции са представени в Таблица 3.

3. Какво е превенция на сърдечносъдовите заболявания?

3.1. Дефиниция и обосновка

Сърдечносъдовите заболявания (CVD), главен компонент на които са ASCVD, са отговорни за >4 милиона смъртни случаи в Европа всяка година. Те убиват повече жени (2.2 милиона), отколкото мъже (1.8 милиона), въпреки че случаите на CV смърт във възрастта под 65 години са по-чести при мъже (490 000 vs. 193 000).³ Профилактиката се дефинира като координиран набор от действия, на популационно или индивидуално ниво, целящи елиминиране или минимизиране на влиянието на CV болести и свързаната с тях инвалидност. Повече пациенти преживяват първото си усложнение на CVD и са с висок риск от рецидиви. Освен това, честотата на някои рискови фактори, особено диабет (DM) и затлъстяване, нараства. Значението на превенцията на ASCVD остава неоспоримо и трябва да се показва на цялото население

чрез популяризиране на здравословен начин на живот,⁴ както и на индивидуално ниво чрез противопоставяне на нездравословни начини на живот и чрез редукция на повишените нива на каузални CV рискови фактори, като нивата на LDL-холестерол или кръвното налягане (BP).

3.2. Разработване на препоръки от съвместната работна група по поведение при дислипидемии

Настоящите препоръки представляват консенсус на базата на доказателства на европейската работна група включваща представители на ESC и EAS.

Оценявайки сегашните доказателства и уточнявайки оставащата липса на научни доказателства за овладяване на дислипидемии, работната група формулира препоръки за прилагане на действия в клиничната практика целящи превенция на ASCVD чрез модификация на плазмените липидни нива.

Този документ беше разработен за здравните специалисти с цел улесняване на информирания личен контакт с хората относно CV риск и ползите от възприемане и поддържане на здравословен начин на живот, както и от ранна модификация на техния свързан с липидите CV риск. Освен това, препоръките осигуряват предназначени за здравните специалисти средства за популяризация на съвременни стратегии за намеса, интегриране на тези стратегии в национални или регионални превантивни структури и внедряването им в локално осъществявани здравни услуги, в съответствие с препоръките в доклада на Световната здравна организация (WHO) за глобалното състояние на незаразните заболявания (Global Status Report on Noncommunicable Diseases) през 2014 година.⁵

Трябва да се вземе предвид поведение към CV риск през целия живот.¹ Това означава, че – освен подобряване на здравните навици и намаляване на нивото на рисковите фактори при пациенти с установени ASCVD и при тези с повишен риск от развитие на ASCVD – хората от всички възрасти трябва да бъдат насърчавани да възприемат и поддържат здравословен начин на живот.

4. Тотален сърдечносъдов риск

4.1. Количествена оценка на тоталния сърдечносъдов риск

CV риск в контекста на тези препоръки означава вероятност за развитие на атеросклеротично CV усложнение за определен период от време. Тоталният риск от CVD е израз на комбиниран ефект от редица рискови фактори върху рисковата оценка. В тези препоръки ние се занимаваме с липидния принос към тоталния CV риск и овладяването му на клинично ниво.

4.1.1. Основания за оценка на тоталния сърдечносъдов риск

Всички настоящи насоки по превенцията на ASCVD в клиничната практика препоръчват оценка на тоталния риск от CVD. Превенцията на ASCVD при дадено лице трябва да зависи от неговия тотален CV риск: колкото по-висок е този риск, толкова по-интензивна трябва да бъде намесата.

Таблица 3: Нови препоръки и нови и ревизирани концепции

Нови препоръки	
Сърдечносъдова образна диагностика с цел оценка на риска от ASCVD	
Оценката на обременяването с артериални плаки (каротидни и/или феморални) при артериална ултрасонография трябва да се вземе предвид като модификатор на риска при лица с нисък или умерен риск	
Сърдечносъдова образна диагностика с цел оценка на риска от ASCVD	
Скорът за САС при СТ трябва да се вземе предвид като модификатор на риска в оценката на CV риск при безсимптомни лица с нисък или умерен риск.	
Липидни изследвания за изчисляване на риска от CVD	
Най-малко веднъж в живота на всеки възрастен човек трябва да се вземе предвид изследване на Lp(a) с цел идентификация на лица с много високи наследствени нива на Lp(a) >180 mg/dL (>430 nmol/L), които могат да имат доживотен риск от ASCVD еквивалентен на риска свързан с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.	
Лекарствени терапии при пациенти с хипертриглицеридемия	
При високорискови (или още по-рискови) пациенти с TGs въпреки статиново лечение между 1.5 и 5.6 mmol/L (135–499 mg/dL), трябва да се вземат предвид n-3 PUFA(сикозапент етил 2 x 2g/ден) в комбинация със статини.	
Лечение при пациенти с хетерозиготна FH	
При лица с FH и много висок риск, като първична превенция трябва да се взема предвид понижаване на LDL-C ≥50% спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL).	
Лечение на дислипидемии при по-стари хора	
Лечение със статини като първична превенция се препоръчва при по-стари хора на възраст ≤75 г. според нивото на риска.	
Лечение на дислипидемии при по-стари хора	
Инициране на статиново лечение може да се вземе предвид като първична превенция при по-стари хора на възраст >75 г., ако са с висок или още по-голям риск.	
Лечение на дислипидемии при DM	
При пациенти със T2DM с много висок риск се препоръчва понижаване на LDL-C ≥50% спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.4 mmol/L (<55mg/dL). При пациенти със T2DM с висок риск се препоръчва понижаване на LDL-C ≥50% спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL). При пациенти със T1DM с висок или много висок риск се препоръчват статини.	
Лечение на дислипидемии при DM	
Преди включване на комбинирана терапия трябва да се вземе предвид интензификация на статиновата терапия. Ако целта не е постигната, трябва да се вземе предвид комбинация на статин с езетимиб.	
Лечение на дислипидемии при DM	
При пред-менопаузални пациентки със DM, които планират бременност или не използват подходяща контрацепция, не се препоръчва статинова терапия.	
Липидопонижаваща терапия при пациенти с ACS	
При пациенти с картина на ACS, чиито нива на LDL-C не са достигнали прицелна стойност, въпреки прилагания вече прием на максимално толерирана статинова доза и езетимиб, трябва да се вземе предвид ранно добавяне на PCSK9 инхибитор след настъпване на епизода (ако е възможно, по време на хоспитализацията за ACS).	
Промени в препоръките	
Актуализации	
2016	2019
Изследвания на липиди с цел оценка на риска от CVD	Изследвания на липиди с цел оценка на риска от CVD
АроВ, ако е наличен, трябва да се вземе предвид като алтернативен рисков маркер, особено при лица с високи TGs.	Препоръчва се изследване на АроВ с цел оценка на риска, особено при лица с високи TGs, DM, затлъстяване или метаболитен синдром, или много нисък LDL-C. Може да се използва, ако е възможно, като алтернатива на LDL-C за първично скринингово, диагностично и определящо лечението изследване и може да се предпочете пред не-HDL-C при лица с високи TGs, DM, затлъстяване или много нисък LDL-C.
Фармакологично понижаване на LDL-C	Фармакологично понижаване на LDL-C
Ако не е достигната прицелната стойност на LDL, трябва да се вземе предвид статин в комбинация с инхибитор на холестероловата резорбция.	Ако прицелните стойности не са постигнати с максималната поносима доза статин, се препоръчва комбинация с езетимиб.
Фармакологично понижаване на LDL-C	Фармакологично понижаване на LDL-C
При пациенти с много висок риск, с пресистиращ повишен LDL-C въпреки лечението с максимално поносима доза статин, може да се вземе предвид комбинация с езетимиб или при пациенти със статинова непоносимост – PCSK9 инхибитор.	При пациенти с много висок риск недостигащи прицелната си стойност с максимално поносима доза статин и езетимиб, с цел вторична превенция се препоръчва комбинация с PCSK9 инхибитор. При пациенти с много високорискова FH (т.е., с ASCVD или друг голям рисков фактор), които не достигат прицелните си стойности с максимално поносима доза статин и езетимиб, се препоръчва комбинация с PCSK9 инхибитор.
Лекарствено лечение при хипертриглицеридемия	Лекарствени лечения при хипертриглицеридемия
Статиновото лечение може да се вземе предвид като първи лекарствен избор за намаляване на риска от CVD при високорискови лица с хипертриглицеридемия.	Статиновото лечение се препоръчва като лекарство на първи избор с цел понижаване на риска от CVD при високорискови лица с хипертриглицеридемия [TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL)].
Лечение при лица с хетерозиготна FH	Лечение при лица с хетерозиготна FH
Лечение трябва да се има предвид с цел достигане на LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) или при наличие на CVD <1.8 mmol/L (<70 mg/dL). Ако целевите не могат да се постигнат, трябва да се вземе предвид максимална редукция на LDL-C с помощта на подходящи лекарствени комбинации.	При пациенти с FH и с ASCVD, които са с много висок риск, се препоръчва лечение с цел постигане на минимум 50% редукция спрямо базата и LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). Ако целите не могат да се постигнат се препоръчва лекарствена комбинация.
Лекарствено лечение при хипертриглицеридемия	Лекарствени лечения при хипертриглицеридемия
Статиновото лечение може да се вземе предвид като първи лекарствен избор за намаляване на риска от CVD при високорискови лица с хипертриглицеридемия.	Статиновото лечение се препоръчва като лекарство на първи избор с цел понижаване на риска от CVD при високорискови лица с хипертриглицеридемия [TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL)].

Продължава

Продължение

Лечение при лица с хетерозиготна FH	Лечение при лица с хетерозиготна FH
Лечение трябва да се има предвид с цел достигане на LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) или при наличие на CVD <1.8 mmol/L (<70 mg/dL). Ако целевите не могат да се постигнат, трябва да се вземе предвид максимална редукция на LDL-C с помощта на подходящи лекарствени комбинации.	При пациенти с FH и с ASCVD, които са с много висок риск, се препоръчва лечение с цел постигане на минимум 50% редукция спрямо базата и LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). Ако целите не могат да се постигнат се препоръчва лекарствена комбинация.
Лечение при лица с хетерозиготна FH	Лечение при лица с хетерозиготна FH
Лечение с PCSK9 анти тяло трябва да се вземе предвид при пациенти с FH и със CVD или други фактори поставящи ги в много висок риск от CHD, като други CV рискови фактори, фамилна анамнеза, висок Lp(a) или ста-тинова непоносимост.	Лечение с PCSK9 инхибитор се препоръчва при много високорискови пациенти с FH, ако лечебната цел не е постигната с максимално поноси-ма доза статин плюс езетимиб.
Лечение на дислипидемии при по-стари възрастни лица	Лечение на дислипидемии при по-стари възрастни лица
Тъй като по-старите хора имат често коморбидности и нарушена фарма-кокинетика, липидопонижаващото лечение трябва да започне с по-ни-ска доза и след това да се увеличи внимателно до постигане на целевни липидни нива, които са същите, както при по-млади хора.	Препоръчва се статинът да бъде започнат в ниска доза, ако има значимо бъбречно увреждане и/или потенциален риск от лекарствени взаимо-действия и след това да бъде увеличаван постепенно до постигане на прицелни лечебни стойности на LDL-C.
Липидопонижаваща терапия при пациенти с ACS	Липидопонижаваща терапия при пациенти с ACS
Ако целевият на LDL-C не е достигнат с най-високата поносима статино-ва доза и/или езетимиб, може да се вземат предвид PCSK9 инхибитори на фона на липидопонижаваща терапия; или самостоятелно, или – при пациенти с непоносимост към статини или при които има противопока-зания за статин – в комбинация с езетимиб.	Ако въпреки максимално поносима статина терапия и езетимиб след 4–6 седмици прицелната стойност на LDL-C не е достигната се препо-ръчва добавяне на PCSK9 инхибитор.
Поведение при CKD	

Клас I

Клас IIa

Клас IIb

Клас III

Нови раздели

- Нов раздел посветен на ползата от неинвазивни CV образни методи за класификация на тоталния риск от CVD, даващи отражение върху препо-ръчваните липидомодифициращите терапии.
- Предоставени са повече данни върху биологията и физиологията на липидите и липопротеините, както и за тяхната роля в патофизиологията. Об-съждат се нови данни от обсервационни проучвания, RCTs и генетични проучвания (с менделова рандомизация) показващи недвусмислено кауза-лен ефект на LDL-C в развитието на ASCVD, представени са и по-нови доказателства по отношение на ефектите на TGs и HDL върху риска от ASCVD.
- Нови раздели описват иновативни липидомодифициращи лекарства, както и нови подходи за понижаване на LDL-C, TGs и Lp(a).
- Нов раздел обсъжда риска свързан с възпаление при много високорискови пациенти и потенциалната роля на възпалението като терапевтичен таргет с цел намаляване на риска от ASCVD.

Нови/ревизирани концепции

По-интензивна редукция на LDL-C във всички категории CV риск

- С цел вторична превенция при лица с много високорискови пациенти се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL).
 - При пациенти с ASCVD, които преживяват второ съдово усложнение в рамките на 2 години (не непременно от вида на първото усложнение) на фона на максимално поносима статина терапия, може да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C <1.0 mmol/L (<40 mg/dL).
- С цел първична превенция при лица с много висок риск, но без FH, се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и при-целна стойност на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). При лица с много висок риск (т.е., с друг рисков фактор, но без ASCVD) за първична превенция трябва да се вземат предвид същите цели за понижаване на LDL-C.
- При пациенти с висок риск се препоръчва LDL-C редукция с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL).
- При пациенти с умерен риск трябва да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL).
- При пациенти с нисък риск може да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C <3.0 mmol/L (<116 mg/dL).

Мотивите за ревизираните, по-ниски прицелни стойности на LDL-C във всички CV рискови категории се обсъждат въз основа на критичен синтез на наличните доказателства от липидо-модифициращи намеси водещи до редукция на CV риск.

Фармакологични стратегии за понижаване на LDL-C

Разделът за фармакологични стратегии за понижаване на LDL-C подчертава концепцията, че абсолютната редукция на LDL-C (определена от нивата на LDL-C преди лечение и LDL-понижаващата ефикасност на лекарствата) определя релативната рискова редукция, която от своя страна – в зависи-мост от базалния CV риск – определя настъпващата абсолютна CV рискова редукция при конкретния пациент.

Рискова класификация при пациенти с FH

Пациенти с FH и с ASCVD или друг голям рисков фактор се класифицират като много висок риск, а тези без известни ASCVD и без други рискови фактори – като висок риск. Това определя съответните препоръчвани цели на лечението.

Нежелани реакции към статини

Подчертава се разграничаването между привидна статина миопатия и т.нар. дължащи се на статин мускулни симптоми и на базата на нови съот-ветни доказателства се прави критично обсъждане на несъответствията между докладваната в RCTs честота на симптомите и тази в обсервационни проучвания.

PCSK9 инхибитори

Представени са нови научни резултати за PCSK9 инхибиторите и препоръки за клиничната им употреба.

Рентабилност

Въпросът относно рентабилността на липидо-модифициращите намеси е актуализиран, въз основа на променената наличност на генерични стати-ни и езетимиб, както и на PCSK9 инхибитори.

ACS = остър коронарен синдром; ApoB = аполипопротеин B; ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; CAC = коронарен артериален кальций; CHD = коронарна сърдечна болест; CT = компютърна томография; CV = сърдечносъдов а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; FH = фамилна хиперхолестеролемия; HDL = липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; Lp(a) = липопротеин (a); PCSK9 = протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; PUFAs = полиненаситени мастни киселини; RCTs = рандомизирани контролирани изпитвания; T1DM = захарен диабет тип 1; T2DM = захарен диабет тип 2; TGs = триглицериди.

Съществуват много системи за оценка на риска, които са разгледани подробно (*Допълнителна таблица 1* в Допълнителни данни). Повечето препоръки използват една от тези системи за оценка на риска.⁶⁸ В идеалният случай, рисковите таблици трябва да се базират на данни от специфични за съответната страна кохорти. Такива не съществуват в повечето страни. Системата SCORE (Систематична оценка на коронарния риск [Systematic Coronary Risk Estimation]) може да бъде прекалибрирана за употреба при различни популации чрез приспособяване към дълготрайни разлики в смъртността от CVD и честотата на рисковите фактори. Калибрирани специфични за дадена страна версии съществуват за много европейски страни и могат да бъдат намерени в <http://www.heartscore.org>. Сега те са актуализирани с цел осигуряване на прекалибрирани съвременни, специфични за дадена страна таблици за всички европейски страни. Други системи за оценка на риска – използващи едновременно фатални и нефатални последствия – могат също да бъдат прекалибрирани, но процесът е по-лесен и научно по-издържан по отношение на смъртността, отколкото на всички усложнения. Европейските препоръки за превенция на CVD (и за двете версии, от 2012 година⁹ и от 2016 година¹⁰) препоръчват употреба на системата SCORE, защото тя се базира на групи данни от големи представителни европейски кохорти и защото тя е относително лесна за прекалибриране в отделни държави.

Лица с документирана ASCVD, DM тип 1 или тип 2 (T1DM и съответно T2DM), много високи нива на отделни рискови фактори или хронична бъбречна недостатъчност (CKD) по принцип са с много висок или висок тотален CV риск. При такива лица не са нужни модели за изчисляване на риска; при тях е необходимо активно лечение на всички рискови фактори. При други, видимо здрави лица, с цел оценка на тоталния CV риск се препоръчва използване на система за оценка на риска, като SCORE, в която се изчислява 10-годишният кумулативен риск от първо фатално атеросклеротично усложнение, тъй като при много хора има няколко рискови фактора, които могат в комбинация да доведат до високи нива на тотален CV риск.

Рисковата оценка е дадена под формата на таблици предназначени за високорискови и таблици предназначени за нискорискови региони в Европа (*Фигури 1 и 2*).¹¹ Включени са всички кодове от международната класификация на болестите, които обозначават смъртните случаи по съдови причини дължащи се на атеросклероза. Причините за използване на система, която изчислява фаталните, а не общата съвкупност фатални + нефатални последствия, са, че нефаталните усложнения са зависими от използваната дефиниция, еволюцията на диагностичните изследвания и приложените методи за потвърждаване, всичките с голяма променливост, което води до много голяма вариация на коефициентите за превключване от фатални към тотални усложнения. В допълнение, таблици за тотални последствия, за разлика от тези, които са на базата на смъртност, са по-трудни за прекалибриране с цел приложимост при различни популации.

Данните в SCORE сочат, че тоталният риск от усложнения свързани със CVD е около три пъти по-висок от риска за фатална CVD при мъже, така че SCORE риск от 5% се превръща в ~15% тотален риск от (фатални + нефатални) CV последствия; множителят е по-висок при жени и по-нисък при по-стари хора.

Клиницистите често искат да бъдат определени прагове за инициране на определени интервенции. Това е трудно, защото рискът представлява континуум и липсва граница, след която примерно има автоматични показания за дадено лекарство. Това се отнася за всички непрекъснати рискови фактори, като плазмен холестерол или систолно BP (SBP). Следователно, прицелните стойности предложени в този документ отразяват тази концепция.

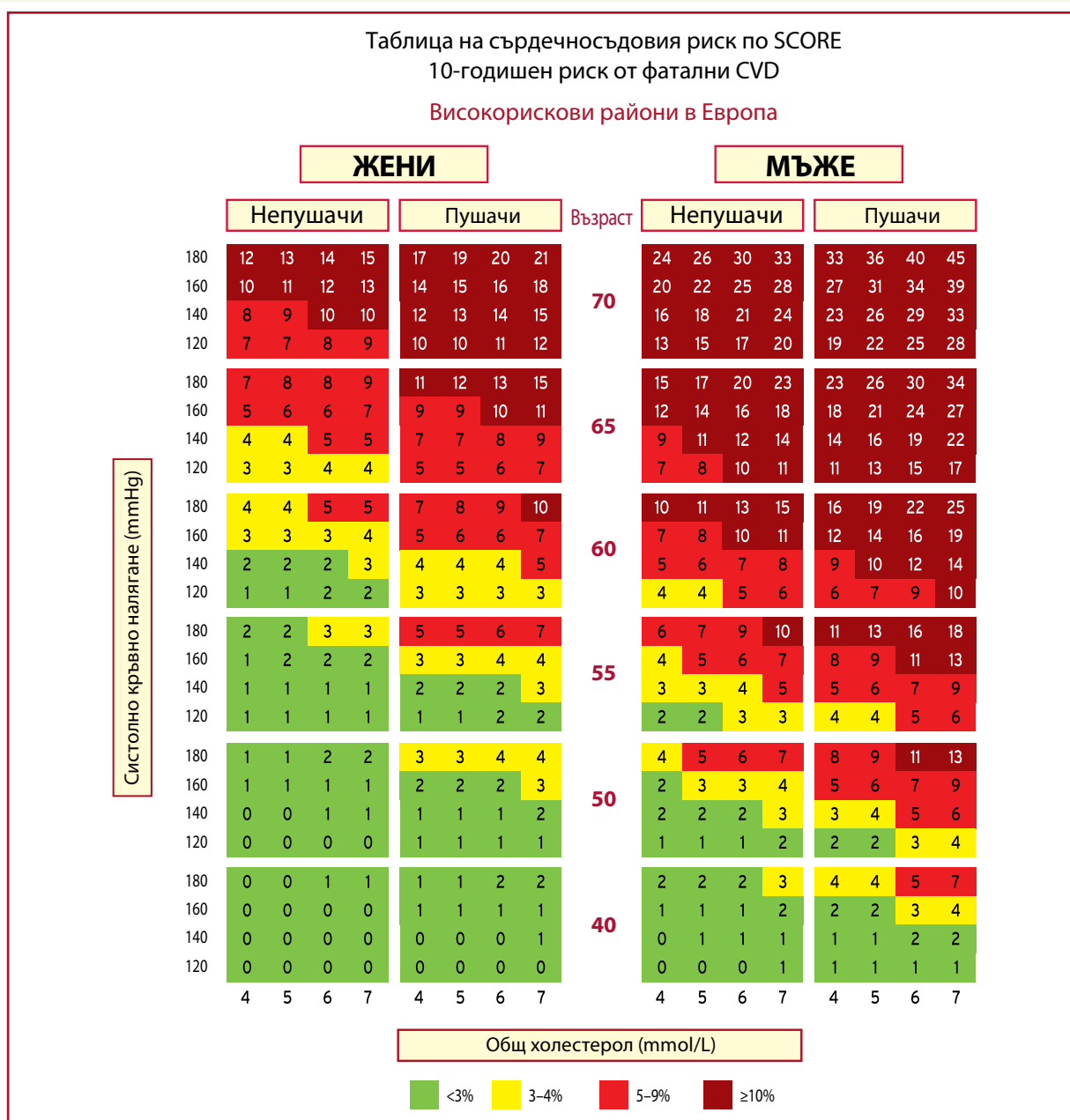
Специфичен проблем е свързан с млади хора с високи нива на рискови фактори; ниският абсолютен риск може да прикрие много висок относителен риск налагащ най-малко настойчиви съвети за начин на живот. С цел мотивиране на млади хора (т.е. на възраст <40 години) да не отлагат промяна в нездравословния си начин на живот, изчисляването на релативния им риск – което илюстрира че промените в начина на живот могат да намалят значително релативния риск – може да се окаже от полза (*Допълнителна фигура 1*).

Друг подход към този проблем е използването на възраст на CV риск. Възрастта на риска при дадено лице с няколко CV рискови фактора е равна на възрастта на лице със същото ниво на риск, но с идеални нива на рисковите фактори. Например, високорисков 40-годишен индивид ще бъде с възраст на риска ≥ 65 години. Възрастта на риска може да бъде изчислена визуално чрез поглед върху таблица SCORE (както е илюстрирано в *Допълнителна фигура 2*). В тази таблица, възрастта на риска на дадено лице с рискови фактори се определя като възрастта, при която лице с идеални нива на рисковите фактори ще достигне същото рисково ниво. Идеални рискови фактори са непушач, общ холестерол (TC) ≤ 4 mmol/L (≤ 155 mg/dL) и SBP ≤ 120 mmHg. Възрастта на риска се изчислява автоматично като част от последната ревизия на HeartScore (<http://www.HeartScore.org>).

Доказано е, че възрастта на риска е независима от използваните крайни CV показатели,^{6,8} може да се използва във всяка популация, независимо от базовия риск или секуларните промени в смъртността и по тази причина избягва нуждата от прекалибриране.

Доживотният риск е друг подход за илюстриране на влиянието на рисковите фактори, който може да бъде от полза при по-млади хора.¹² Колкото по-голяма е тежестта на рисковите фактори, толкова по-висок е доживотният риск. Този подход произвежда по-големи рискови числа при по-млади хора, поради по-дълго време траене на експозицията. Следователно, той е по-полезен като начин за илюстриране, отколкото като насока за лечение на риска, защото терапевтичните изпитвания са базирани на фиксиран период на проследяване, а не на доживотен риск.

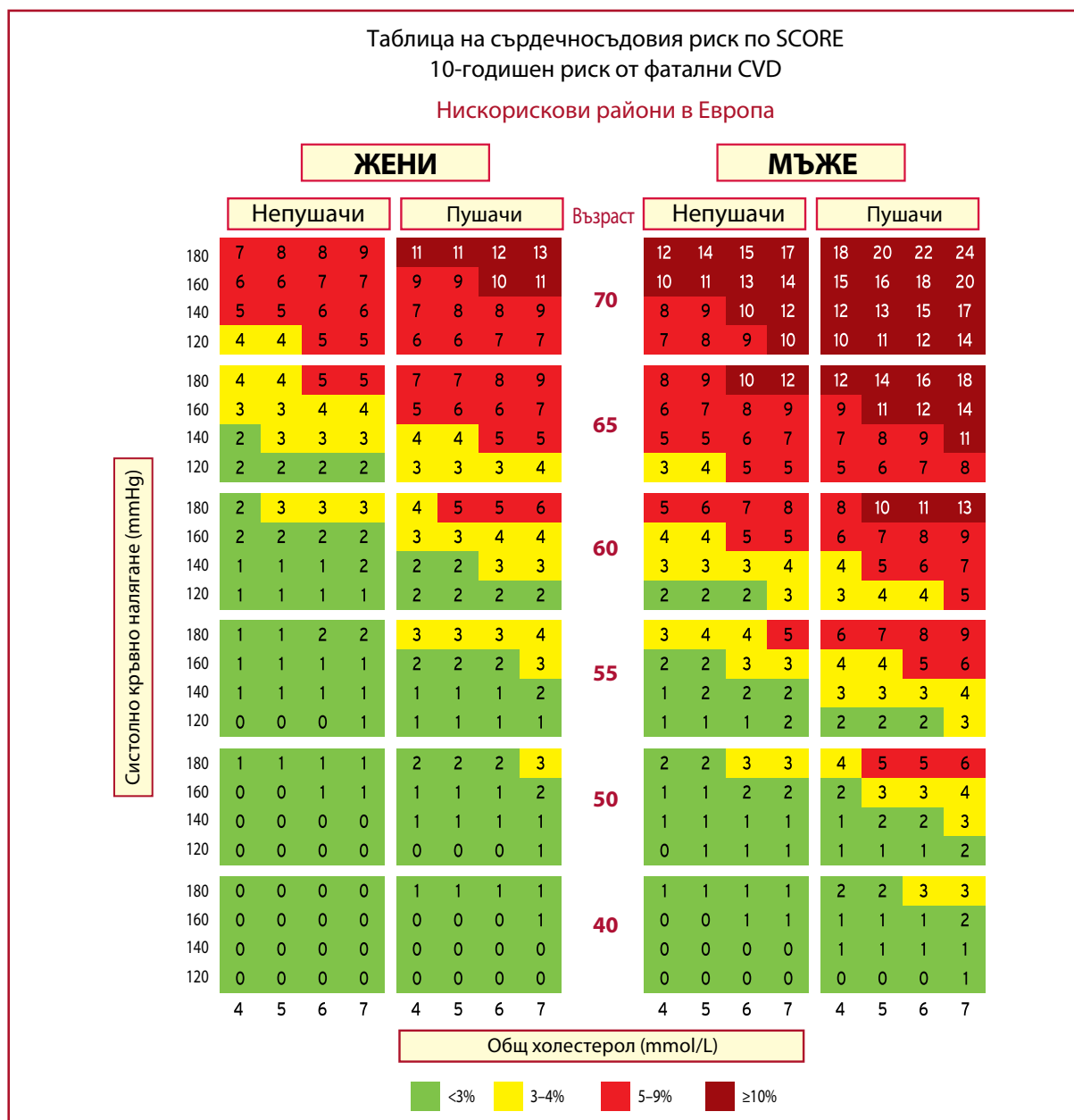
Друг проблем е свързан с по-стари хора. В някои възрастови категории мнозинството от хората, особено мъжете, ще имат изчислен кумулативен 10-годишен риск от CV смърт надхвърлящ нивото 5–10% само на базата на възрастта, дори когато нивата на другите CV рискови фактори са относително ниски. Следователно, преди започване на лечение при по-възрастните, клиницистите трябва да направят внимателна оценка на пациентите. Относителната сила на рисковите фактори варира с възрастта и SCORE надценява риска при по-стари хора (т.е. тези на възраст >65 години).¹¹ В тези препоръки са включени илюстративни таблици за по-стари хора (вижте *Фигури 1 и 2*). Въпреки че при по-стари хора има полза от спиране на тютюнопушенето и контрол на хипертонията и хиперлипидемията (вижте *раздел 9.3*), има нужда от клинична преценка с цел избягване на нежелани реакции от свръхмедиация.



Фигура 1: Таблица за систематична оценка на коронарния риск в европейски популации с висок риск от сърдечно-съдови заболявания.

Десетгодишният риск от фатално сърдечносъдово заболяване сред популации с висок риск от сърдечносъдови заболявания се базира на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолно кръвно налягане и общ холестерол. За превръщане на риска от фатално сърдечносъдово заболяване в общ (фатален + нефатален) риск от сърдечносъдови заболявания оценката трябва да се умножи по 3 при мъже и по 4 при жени, и малко по-малко при по-стари хора. Забележете: таблицата за систематична оценка на коронарния риск се прилага при хора без изявено сърдечносъдово заболяване, диабет (тип 1 и тип 2), хронична бъбречна недостатъчност, фамилна хиперхолестеролемия или много високи нива на индивидуалните рискови фактори, защото такива хора са вече с висок риск и се нуждаят от интензивно повлияване на рисковите фактори. Холестерол: 1 mmol/L = 38.67 mg/dL. Таблиците за риск SCORE представени по-горе се различават леко от таблиците в *Препоръки 2016 на Европейското кардиологично дружество/Европейското дружество по атеросклероза за поведение при дислипидемии* и *Европейските препоръки 2016 по превенция на сърдечносъдовите заболявания в клиничната практика* по следния начин: (i) възрастта е увеличена от 65 на 70 години; (ii) включено е взаимодействие между възраст и всеки от останалите рискови фактори, като по този начин се намалява надценяването на риска при по-възрастни хора в оригиналната систематична таблица за оценка на коронарния риск; и (iii) премахната е колонката холестерол 8 mmol/L, тъй като такива лица се нуждаят във всички случаи от допълнителна оценка.

SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Систематична оценка на коронарния риск).



Фигура 2: Таблица за систематична оценка на коронарния риск в европейски популации с нисък риск от сърдечно-съдови заболявания.

Десетгодишният риск от фатално сърдечносъдово заболяване сред популации с нисък риск от сърдечносъдови заболявания се базира на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолно кръвно налягане и общ холестерол. За превръщане на риска от фатално сърдечносъдово заболяване в общ (фатален + нефатален) риск от сърдечносъдови заболявания оценката трябва да се умножи по 3 при мъже и по 4 при жени, и малко по-малко при по-стари хора. Забележете: таблицата за систематична оценка на коронарния риск се прилага при хора без изявено сърдечносъдово заболяване, диабет (тип 1 и тип 2), хронична бъбречна недостатъчност, фамилна хиперхолестеролемия или много високи нива на индивидуалните рискови фактори, защото такива хора са вече с висок риск и се нуждаят от интензивно повлияване на рисковите фактори. Холестерол: 1 mmol/L = 38.67 mg/dL. Таблиците за риск SCORE представени по-горе се различават леко от таблиците в *Препоръки 2016 на Европейско кардиологично дружество/Европейско дружество по атеросклероза за поведение при дислипидемии* и *Европейските препоръки 2016 по превенция на сърдечносъдовите заболявания в клиничната практика* по следния начин: (i) възрастта е увеличена от 65 на 70 години; (ii) включено е взаимодействие между възраст и всеки от останалите рискови фактори, като по този начин се намалява надценяването на риска при по-възрастни хора в оригиналната систематична таблица за оценка на коронарния риск; и (iii) премахната е колонката холестерол 8 mmol/L, тъй като такива лица се нуждаят във всички случаи от допълнителна оценка.

SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Систематична оценка на коронарния риск).

Допълнителното влияние на HDL-C върху оценката на риска е илюстрирано в *Допълнителни фигури 3 и 4*; HDL-C може да се използва за увеличаване на прецизността на рисковата оценка. В тези таблици HDL-C се използва за категорично. Електронната версия на SCORE, HeartScore (http://www.heartscore.org/en_GB/), беше модифицирана с цел HDL-C да се прилага като непрекъсната величина. Клиницистите трябва да имат предвид, че прекалено високите стойности [над ~2.3 mmol/L (90 mg/dL)] на HDL-C се оказват свързани с повишен риск от ASCVD, така че при такива нива HDL-C не може да бъде използван за рисков предиктор.

4.1.2. Как се използват таблиците за оценка на риска

Използването на ниско- или високорискови SCORE таблици зависи от наблюдаваната смъртност от CVD във всяка отделна страна. Макар че всяка точка на разграничаване е условна и подлежаща на обсъждане, в тези препоръки границата за обозначаване на дадена страна за такава с „нисък риск от CVD“ се базира на данни на WHO взети от Изследване за глобалната тежест на заболяванията (Global Burden of Disease Study). Държавите са категоризирани като нискорискови, ако възрастово-пригодената им смъртност от CVD през 2016 година е била <150/100 000 (за мъже и жени заедно) (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). Страни със смъртност от CVD ≥150/100 000 се считат за високорискови.

В *карета 1 до 5* са обобщени основните положения, отнасящи се за таблиците за изчисляване на риска и тяхната употреба.

Капе 1: Как се използват таблиците за оценка на риска

За изчисляване на 10-годишния риск за смърт от CVD намерете в таблицата неговите/нейните пол, статус на тютюнопушене и възраст. Вътре в таблицата намерете клетката, която е най-близка до BP и TC на лицето. Оценките на риска трябва да бъдат преместени нагоре, ако лицето наближава следващата възрастова категория.

Рискът се оценява първоначално на нивото на TC и систолното BP преди лечение, ако са известни. Колкото е по-дълго лечението и колкото то е по-ефективно, толкова по-голяма е редукцията на риска, но по принцип тя няма да бъде с повече от една трета от базалния риск. Например, ако тоталният CV риск в SCORE при лице на антихипертензивно лекарствено лечение с неизвестни стойности на BP преди лечението е 6%, тоталният CV риск вероятно е бил 9%.

На лица с нисък риск трябва да бъдат дадени съвети за поддържане на нискорисковия им статус. Тъй като няма универсално приложим праг, интензивността на съветите трябва да нараства с увеличаване на риска.

Таблиците трябва да се използват за даване на известни сигнали за ефектите от намаляване на рисковите фактори, като се има предвид че има изоставане във времето до намаляване на риска. По принцип, хора които спират да пушат намаляват наполовина кумулативния си риск за относително кратък период от време.

BP = кръвно налягане; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; SCORE = систематична оценка на коронарния риск; TC = общ холестерол.

Капе 2: Таблицы за оценка на риска в различни страни

Нискорисковите таблици трябва да се вземат предвид за употреба в Австрия, Белгия, Кипър, Дания, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Исландия, Ирландия, Израел, Италия, Люксембург, Холандия, Норвегия, Малта, Португалия, Словения, Испания, Швеция, Швейцария и Обединеното кралство.

Високорисковите таблици трябва да се вземат предвид за употреба в Албания, Алжир, Армения, Босна и Херцеговина, Хърватия, Чешка република, Естония, Унгария, Латвия, Ливан, Либия, Литва, Черна гора, Мароко, Полша, Румъния, Сърбия, Словакия, Тунис и Турция.

В някои страни смъртността от сърдечносъдови заболявания е >350/100 000 и **високорисковата таблица може би подценява риска**. Те са Азербайджан, Беларус, България, Египет, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Северна Македония, Република Молдова, Руска федерация, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украйна и Узбекистан.

Вижте <http://apps.who.int/gho/data/node.home>

Капе 3: Определения

Таблиците могат да помогнат на оценката на риска и лечението, но трябва да бъдат интерпретирани в светлината на знанията и опита на клинициста и на предтестовата вероятност за CVD при пациента.

Рискът може да бъде надценен в страни с намаляваща смъртност от CVD и подценен в страни, в които смъртността нараства. Подходът към тези ситуации е прекалибриране (http://www.heartscore.org/en_GB/).

Рисковите оценки са по-ниски при жени отколкото при мъже. Рискът при жените обаче само се отлага; рискът при 60-годишна жена е подобен на този при 50-годишен мъж. В крайна сметка, повече жени отколкото мъже умират от CVD.

Релативните рискове могат да бъдат неочаквано високи при млади хора, дори и при ниски нива на абсолютен риск. Таблицата на относителния риск (Допълнителна фигура 1) и изчислената възраст на риска (Допълнителна фигура 2) могат да бъдат от полза за идентификация и консултиране на такива лица.

CVD = сърдечносъдови заболявания.

Социалната депривация и психосоциалният стрес създават условия за повишен риск.¹³ При лица в умерен риск, други – включително метаболитни – фактори, като повишен АроВ, липопротеин (а) [Lp(a)], триглицериди (TGs) или C-реактивен протеин; наличие на албуминурия; наличие на атеросклеротична плака в каротидни или феморални артерии; или коронарен артериален калциев (CAC) скор – могат да подобрят рисковата класификация. Много други биомаркери са също свързани с повишен риск от CVD, макар че за малко от тях е доказано, че водят до със значима прекласификация. Тоталният CV риск ще бъде по-висок от дадения в SCORE таблиците и при бессимптомни лица с повишени маркери за субклинично атеросклеротично съдово увреждане. Прекласификацията има значение при лица определени като такива с умерен CV риск, ако се използват определени маркери, като CAC скор >100 единици на Agatston, индекс глезен-мишница (ABI) <0.9 или >1.40, каротидно-феморална скорост на пулсовата вълна >10 m/s или наличие на плаки при каротидна

или феморална ултрасонография. В проучвания сравняващи тези биомаркери, CAC е дал най-добри основания за прекласификация.¹⁴⁻¹⁶

Капе 4: Фактори модифициращи систематичните оценки на коронарния риск

Социална депривация: от нея произлизат много от причините за CVD.
Затлъстяване и централен тип затлъстяване измерено чрез индекса на телесната маса и съответно обиколката на талията.
Липса на физическа активност.
Психосоциален стрес включително жизнено изтощение.
Фамилна анамнеза за преждевременни CVD (мъже: <55 години и жени: <60 години).
Хронични имунни възпалителни заболявания.
Големи психиатрични нарушения.
Лечение за инфекция с човешки имунодефицитен вирус.
Предсърдно мъждене
Левокамерна хипертрофия.
Хронична бъбречна недостатъчност.
Синдром на обструктивна сънна апнея.
Неалкохолна чернодробна стеатоза.

CVD = сърдечносъдови заболявания.

Капе 5: Оценка на риска: основни послания

При видимо здрави лица рискът от CVD е най-често резултат от множество взаимодействащи рискови фактори. Те са основа за оценка на тоталния CV риск и лечението му.
Трябва да се вземе предвид скрининг за рискови фактори, включително липиден профил, при мъже на възраст >40 години и при жени на възраст >50 години или в менопауза.
Система за оценка на риска, като SCORE, може да помогне за вземане на логични решения за поведение и може да помогне за избягване на недостатъчно, както и на прекомерно лечение.
При някои лица е очевидно, че са с висок или много висок риск от CVD, без да има нужда от рисков скоринг, а всички рискови фактори се нуждаят от незабавно внимание. Това се отнася за пациенти с документирани CVD, по-стари лица с дълготраен DM, фамилна хиперхолестеролемия, хронична бъбречна недостатъчност, каротидни или феморални плаки, коронарен артериален калциев скор >100 или екстремно повишен Lp(a).
Всички системи за оценка на риска са относително груби и налагат повишено внимание при даване на определения за принадлежност.
Допълнителни фактори засягащи риска могат да бъдат въведени в електронни системи за оценка на риска, като HeartScore (www.heartscore.org).
Подходът към тоталния риск позволява гъвкавост; ако не може да се постигне оптимален контрол на един рисков фактор, по-големите усилия за коригиране на други фактори могат все пак да редуцират риска.

CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; SCORE = систематична оценка на коронарния риск.

Някои фактори, като HDL-C повишен до 2.3 mmol/L (90mg/dL)¹⁷ или фамилна анамнеза за дълголетие може да са свързани и с по-нисък риск.

4.2. Рискови нива

Оценката за тотален CV риск е част от континуум. Границите, които се използват за определяне на висок риск, са отчасти условни и се базират на рискови нива, от които в клинични изпитвания е установена очевидна полза. В клиничната практика трябва да се обърне внимание на практически въпроси свързани с локалните системи на здравеопазване.

Таблица 4: Категории сърдечносъдов риск

Много висок риск	Лица със следните особености: Документирани ASCVD, клинични или недвусмислени при образната диагностика. Документирани ASCVD включват ACS (MI или нестабилна ангина), стабилна ангина, коронарна ревскуларизация (PCI, CABG и други артериални реваскуларизационни процедури), инсулт и TIA, периферна артериална болест. Недвусмислено документиран с образни методи ASCVD включват находки, за които се знае че предсказват клинични усложнения, като сигнификантна плака изобразена с коронарна ангиография или с СТ (многоклонова коронарна болест с две големи епикардни артерии с >50% стеноза), или с каротиден ултразвук. DM с увреждане на таргетен орган ^a или най-малко три големи рискови фактора, или ранен T1DM с голяма продължителност (>20 години). Тежка CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m ²). Изчислен SCORE ≥10% за 10-годишен риск от фатални CVD. FH с ASCVD или с друг голям рисков фактор.
Висок риск	Лица с: Рязко повишени единични рискови фактори, а именно TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL) или BP ≥180/110 mmHg. Пациенти с FH без други големи рискови фактори. Пациенти с DM без увреждане на таргетен орган, а с продължителност на DM ≥10 години или друг допълнителен рисков фактор. Умерено тежка CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m ²). Изчислен SCORE ≥5% и <10% за 10-годишен риск от фатални CVD.
Умерен риск	Млади пациенти (T1DM <35 години; T2DM <50 години) с продължителност на DM <10 години, без други рискови фактори. Изчислен SCORE ≥1% и <5% за 10-годишен риск от фатални CVD.
Нисък риск	Изчислен SCORE <1% за 10-годишен риск от фатални CVD.

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; ACS = остър коронарен синдром; BP = кръвно налягане; CABG = коронарна артериална байпас графт хирургия; CKD = хронична бъбречна недостатъчност; CT = компютърна томография; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; FH = фамилна хиперхолестеролемия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; MI = миокарден инфаркт; PCI = перкутанна коронарна интервенция; SCORE = систематична оценка на коронарния риск; T1DM = DM тип 1; T2DM = DM тип 2; TC = общ холестерол; TIA = транзиторна исхемична атака.

^a Увреждане на таргетен отговор означава микроалбуминурия, ретинопатия или невропатия.

Таблица 5: Стратегии за намеса в зависимост от тоталния сърдечносъдов риск и нелекуваните нива на холестерола в липопротеините с ниска плътност

	Тотален CV риск (SCORE)	Нелекувани нива на LDL-C					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 до <1.8 mmol/L (55 до <70 mg/dL)	1.8 до <2.6 mmol/L (70 до <100 mg/dL)	2.6 до <3.0 mmol/L (100 до <116 mg/dL)	3.0 до <4.9 mmol/L (116 до <190 mg/dL)	4.9 mmol/L (190 mg/dL)
Първична превенция	<1, нисък риск	Съвети за начин на живот	Съвети за начин на живот	Съвети за начин на живот	Съвети за начин на живот	Намеса в начина на живот, при непостигнат контрол да се вземе предвид добавяне на лекарство	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием
	Клас ^a /Ниво ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
		≥1 до <5, или умерен риск (виж Таблица 4)	Съвети за начин на живот	Съвети за начин на живот	Съвети за начин на живот	Намеса в начина на живот, при непостигнат контрол да се вземе предвид добавяне на лекарство	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием
	Клас ^a /Ниво ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A	Ila/A
	≥5 до <10 или висок риск (виж Таблица 4)	Съвети за начин на живот	Съвети за начин на живот	Намеса в начина на живот, при непостигнат контрол да се вземе предвид добавяне на лекарство	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием
	Клас ^a /Ниво ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
	≥10 или с много висок риск, поради рисковото състояние (виж Таблица 4)	Съвети за начин на живот	Намеса в начина на живот, при непостигнат контрол да се вземе предвид добавяне на лекарство	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием
	Клас ^a /Ниво ^b	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Вторична превенция	Много висок риск	Намеса в начина на живот, при непостигнат контрол да се вземе предвид добавяне на лекарство	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием	Намеса в начина на живот съчетана с лекарствен прием
	Клас ^a /Ниво ^b	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

CV = сърдечносъдов; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; SCORE = систематична оценка на коронарния риск.

^a Клас на препоръките.^b Ниво на доказателственост.

Освен идентификация и лечение на лицата с висок риск, тези с умерен риск трябва също да получат специализирани съвети за промяна в начина на живот; в някои случаи ще има нужда от лекарствена терапия за редуциране на атеросклеротичния риск.

На нискорисковите лица трябва да се дадат съвети помагачи им да поддържат този статус. И така, интензивността на превантивните действия трябва да бъде съобразена с тоталния CV риск на пациента. Най-силният фактор за тотален CV риск е възрастта, която трябва да бъде считана за „експозиционно време“ на рисковите фактори. По тази причина, работната група предлага, въз основа на най-сигурните налични доказателства в идеално съчетание с неограничени

ресурси, следващите рискови категории и прицелни стойности на LDL-C. Тези категории представляват най-съвършените съвети, но те служат само като насоки, а взетото практическо решение трябва да се базира на правилна преценка на регионалните възможности.

С тези съображения ние предлагаме нивата на тотален CV представени в Таблица 4.

4.2.1. Роля на неинвазивните сърдечносъдови образни методи за оценка на тоталния риск от сърдечносъдови заболявания

С неинвазивни образни методи може да бъде открито наличието, да се определи обхватът и да се направи оценка

на клиничните последиствия от атеросклеротичното съдово увреждане. Откриването на коронарна артериална калцификация с неконтрастна компютърна томография (СТ) представлява точна оценка на атеросклеротичното обременяване и е в силна връзка със CV последиствия.¹⁸ Скоросен метаанализ на работната група на превантивните служби на САЩ обобщава наличните доказателства за значението на нетрадиционни рискови фактори за рискова предикция и установява, че използването на CAC намалява здравните последиствия и в не по-малка степен подобрява разграничаването, както и прекласификацията.¹⁹ Доказано е, че и оценката за каротидно или феморално плаково обременяване с ултразвук има предсказваща стойност по отношение на CV усложнения, която е сравнима с тази на CAC,²⁰⁻²³ докато измерването на каротидния индекс интима-медия има по-малко значение от CAC-скор и от откриването на каротидна плака.^{16,24,25}

При безсимптомни пациенти с нисък или умерен риск, които биха отговаряли на условията за статина терапия (вижте Таблица 5), оценката на ASCVD чрез образна диагностика може да даде отражение върху медикаментозното лечение от гледна точка на лекаря, както и от гледна точка на пациента. Данните от Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) показваха, че 41–57% от лицата, които биха отговаряли на условията за статина терапия, са били с CAC-скор нула, а честотата на атеросклеротичните CV усложнения за 10-годишен срок на проследяване е била ниска (1.5–4.9%).²⁶ Напротив, честотата на усложненията от ASCVD и коронарна сърдечна болест (CHD) при лица с CAC-скор >100 по Agatston са били съответно 18.9 и 12.7 на 1000 човеко-години.¹⁸ Беше доказано, че, в сравнение със стратегията за лечение на всички пациенти, използването на CAC-скор за определяне на дългосрочна статина терапия е икономически изгодно.²⁷ Имайте предвид обаче, че CAC-скор е често много нисък при пациенти под 45-годишна възраст с тежка фамилна хиперхолестеролемия (FH), включително хомозиготна FH (HoFH), и има ниска специфичност в тази популация.

Преценката за коронарна луминална стеноза >50% и за състава на плаката с коронарна СТ ангиография също има добавъчна прогностична стойност към традиционните модели за рискова стратификация.²⁸ Поради това, безсимптомни лица с умерен риск имащи CAC-скор >100 Agatston и каротидна или феморална плакова обремененост при изследване с ултразвук могат да бъдат прекласифицирани в по-висока рискова категория. Следователно, използването на методи за откриване на посочените маркери има значение при тази рискова група (вижте по-долу Препоръки за сърдечносъдова образна диагностика за цел оценка на риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания).¹⁴⁻¹⁶ Като цяло, оценката на CAC-скор с СТ трябва да се вземе предвид при лица с нисък или умерен риск, при които само с намеса върху начина на живот не е постигната съответната прицелна стойност на LDL-C и има възможност за фармакологична терапия (вижте Таблица 5). Приложението на образни методи за определяне на наличие и обхват на атеросклеротично съдово увреждане при нискорискови лица, при които не се обсъжда статина терапия, не е оправдано, поради ниско прогностично значение и присъщи разходи и лъчеви рискове при измерването на CAC-скор, особено при нискорискови жени.²⁹ За отбелязване, CAC-скор нараства след статиново лечение; по тази причина, CAC-скорите при пациенти лекувани със статини трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Препоръки за образна сърдечносъдова диагностика с цел оценка на риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Артериалната (каротидна и/или феморална) обремененост с плаки при артериална ултрасонография трябва да се вземе предвид като рисков модификатор при лица с нисък или умерен риск. ^{29,30}	IIa	B
Скор за CAC получен с СТ трябва да се вземе предвид като рисков модификатор в оценката на CV риск при безсимптомни лица с нисък или умерен риск. ^{14–16,24,26}	IIa	B

CAC = коронарен артериален калций; СТ = компютърна томография; CV = сърдечносъдов.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

4.2.2. Базиращи се на риска стратегии за намеса

В Таблица 5 са представени предлаганите стратегии за намеса като функция от тоталния CV риск и нивото на LDL-C. Този етапен подход се базира на данни от множество метаанализи и отделни рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs), които показват последователна и етапна редукция на риска от ASCVD в отговор на понижението на нивата на TC и LDL-C (вижте по-долу Препоръки за оценка на риска от сърдечносъдови заболявания).³¹⁻⁴¹

Тези данни показват последователно, че след като релативната рискова редукция е пропорционална на абсолютната редукция на LDL-C, а абсолютната редукция на LDL-C в резултата на даден лекарствен режим зависи само от базалния LDL-C, колкото по-високо при всяко дадено ниво на базален риск е началното ниво на LDL-C, толкова по-голяма е абсолютната редукция на риска. Съвети за конкретните видове лекарствено лечение са дадени в раздел 8.

Препоръки за оценка на риска от сърдечносъдови заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При безсимптомни лица на възраст >40 години без данни за CVD, DM, CKD, фамилна хиперхолестеролемия или с LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL) се препоръчва изчисляване на тоталния риск с помощта за система за оценка на риска, като SCORE.	I	C
Препоръчва се идентификация на лица с висок и много висок риск на базата на документиран CVD, DM, умерени до тежка бъбречна недостатъчност, много високи нива на рискови фактори, FH или висок SCORE риск. При такива лица се препоръчва приоритетно даване на съвети и повлияване на всички рискови фактори.	I	C
При пациенти с DM или FH не се препоръчва използване на рискови скорове разработени за оценка на CV риск.	III	C

CKD = хронична бъбречна недостатъчност; CV = сърдечносъдов; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; FH = фамилна хиперхолестеролемия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

5. Липиди и липопротеини

5.1. Биологична роля на липидите и липопротеините

Липопротеините в плазмата транспортират липидите до тъканите за енергийна утилизация, производство на стероидни хормони и образуване на жлъчна киселина. Липопротеините се състоят от естерифициран и неестерифициран холестерол, TGs и фосфолипиди, както и от протеинови компоненти наречени аполипидопротеини, които действат като структурни компоненти, лиганди за свързване с клетъчните рецептори и ензимни активатори или инхибитори.

В кръвта има шест основни липопротеина: хиломикрони, липопротеини с много ниска плътност (VLDL), липопротеини с междинна плътност (IDL, LDL; Lp(a) и HDL (Таблица 6 и Допълнителна фигура 5).

5.2. Роля на липидите и липопротеините в патофизиологията на атеросклерозата

Всички АроВ-съдържащи липопротеини <70 nm в диаметър, включително по-малки богати на TGs липопротеини и техни остатъчни частици, могат да преминават през ендотелната бариера, особено при наличие на ендотелна дисфункция, където могат да останат заклещени след взаимодействие с екстрацелуларни структури, като протеоглики.⁴² АроВ-съдържащите липопротеини задържани в артериалната стена провокират сложен процес, който води до отлагане на липиди и дава начало на образуване на атером.⁴³

Продължителната експозиция на АроВ-съдържащи липопротеини води във времето до задържа на допълнителни частици в артериалната стена и до растеж или прогресия на атеросклеротичните плаки. Хората с по-високи концентрации на плазмени АроВ-съдържащи липопротеини задържат средно повече частици и натрупват по-бързо липиди, което води до по-бърз растеж и прогресия на атеросклеротичните плаки.

Тъй като със задържането на допълнителни АроВ-съдържащи аполипидопротеинови частици атеросклеротичните плаки нарастват във времето, размерите на тоталното обременяване с атеросклеротични плаки най-вероятно се определя от концентрациите на циркулиращия LDL-C и на други АроВ-съдържащи липопротеини, както и от общата продължителност на кумулативната експозиция на тези липопротеини.⁴⁴

В крайна сметка, едновременно с промените в състава на плаката, нарастването на обема на атеросклеротичната плака достига критична точка, при която може да настъпи руптура на плаката с образуване на прилежащ тромб, който спира остро кръвотока и води до нестабилна ангина, миокарден инфаркт (MI) или смърт. Следователно, рискът от възникване на остро усложнение на ASCVD се покачва бързо с увеличаване на задържаните АроВ-съдържащи липопротеини и нарастване на обема на атеросклеротичната плака. Това дава основания за насърчаване на здравословен начин на живот с цел поддържане на ниски нива на АроВ-съдържащите липопротеини през целия живот, което води до забавяне на прогресията на атеросклерозата; то обяснява и мотивите да се препоръчва лечение за понижаване на LDL-C и други АроВ-съдържащи липопротеини с цел първична превенция на ASCVD и вторична превенция на рекурентни CV усложнения.⁴⁴

5.3. Доказателства за каузалните ефекти на липидите и липопротеините върху риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания

5.3.1. Холестерол в липопротеините с ниска плътност и риск от атеросклероза

Плазменият LDL-C е мярка за холестероловата маса пренасяна от частици LDL, които са далеч по-многобройни от АроВ-съдържащите липопротеини, и е количествена показател за концентрацията на циркулиращите LDL. Редица епидемиологични проучвания, проучвания с менделова рандомизация и RCTs неизменно показват логаритмична линейна зависимост между абсолютните промени в плазмените LDL-C и риска от ASCVD.^{34,45–50} Забележителното постоянство в тези проучвания, освен биологичните и експерименталните данни, осигурява категорични доказателства, че LDL-C е каузално свързан с риска от ASCVD и че понижаването на LDL-C намалява риска от ASCVD пропорционално на постигнатата абсолютна редукция на LDL-C.^{2,51}

Нещо повече, менделови рандомизирани проучвания са демонстрирали, че продължителната експозиция на по-ниски нива на LDL-C е свързана с много по-нисък риск от CV усложнения, отколкото краткотрайната експозиция на по-нисък LDL-C (например постигнатия в рандомизирани изпитвания).^{48,52} Тези данни осигуряват силна подкрепа на концепцията, че частиците LDL имат едновременно каузален и нарастващ ефект върху риска от ASCVD. Следователно,

Таблица 6: Физични и химични характеристики на човешките плазмени липопротеини

	Плътност (g/mL)	Диаметър (nm)	TGs (%)	Холестерилови естери (%)	PLs (%)	Холестерол (%)	Аполипидопротеини	
							Големи	Други
Хиломикрони	<0.95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	АроВ-48	АроА-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0.95–1.006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	АроВ-100	АроА-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1. 1.006–1.019	1. 25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	АроВ-100	АроС-II, C-III, E
LDL	2. 1.019–1.063	3. 20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	АроВ-100	
HDL	a) 1.063–1.210	a) 8–13	7	10–20	55	5	АроА-I	АроА-II, C-III, E, M
Lp(a)	b) 1.006–1.125	a) 25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	Аро(a)	АроВ-100

Аро = аполипидопротеин; HDL = липопротеин с висока плътност; IDL = липопротеин с междинна плътност; LDL = липопротеин с ниска плътност; Lp(a) = липопротеин (a); PLs = фосфолипиди; TGs = триглицериди; VLDL = липопротеин с много ниска плътност.

ефектът на LDL върху риска от ASCVD изглежда се определя и от абсолютната величина, и от общата продължителност на експозицията на LDL-C.²

Клиничната полза от понижаването на LDL-C се определя от редукцията на циркулиращите частици LDL оценена чрез АроВ, отражение на редукцията на холестерола пренасян от тези частици.^{2,53} Следователно, клиничната полза от терапии, които понижават LDL-C чрез намаляване на масата на LDL частиците, ще бъде пропорционална на абсолютната редукция на LDL-C, защото средната редукция на LDL-C и на частиците LDL е конкордантна.^{34,50,54,55} Напротив, клиничната полза от терапии, които понижават LDL-C чрез механизъм, който може драматично да модифицира състава им, може да не е пропорционална на наблюдаваната абсолютна редукция на LDL-C, а вместо това се очаква да бъде пропорционална на абсолютната промяна в концентрацията на LDL частиците, измерени по редукцията на АроВ.^{2,53}

5.3.2. Богати на триглицериди липопротеини и риск от атеросклероза

Богатите на TGs частици VLDL и техните остатъци пренасят повечето циркулиращи TGs. Следователно, плазмените TG концентрации отразяват концентрацията на циркулиращите АроВ-съдържащи богати на TGs липопротеини.

Повишените нива на плазмените TGs са свързани с нарастващ риск от ASCVD, но тази връзка става невалидна след корекция за не-HDL-C, който представлява мярка за общата концентрация на всички АроВ-съдържащи липопротеини.⁴⁵ По подобен начин, понижаването на TGs с фибрати намалява риска от CV усложнения в същия размер, както LDL-C-понижаващите терапии, когато се измерват чрез промяната на не-HDL-C в единици,⁵⁰ което подсказва, че ефектът на плазмените TGs върху ASCVD се осъществява чрез промени в концентрацията на богатите на TGs липопротеини измерени по не-HDL-C.

Проучвания с менделова рандомизация също подсказват, че връзката между плазмените TGs и риска от CHD може да бъде каузална; тези данни обаче трябва да бъдат интерпретирани с повишено внимание, защото почти всички варианти свързани с TGs са свързани и с HDL-C, LDL-C или Lp(a).⁵⁶⁻⁵⁹ Скорошно проучване с менделова рандомизация е показало, че варианти на TG-понижаващата липопротеин липаза (LPL) и варианти на LDL-C-понижаващите LDL рецептори са имали еднакъв ефект върху риска от ASCVD за единица промяна на АроВ, което подсказва, че всички АроВ-съдържащи липопротеини имат еднакъв ефект върху риска от CHD.⁵³ Тези проучвания, взети заедно, подсказват силно, че каузалният ефект на богатите на TGs липопротеини и техните остатъци върху риска от ASCVD се определя по-скоро от циркулиращата концентрация на АроВ-съдържащите частици, отколкото от самото съдържание на TGs.

5.3.3. Холестерол в липопротеините с висока плътност и риск от атеросклероза

Обратната зависимост между плазмения HDL-C и риска от ASCVD е сред най последователните и възпроизводими връзки в наблюдателната епидемиология.^{45,60} За разлика от това, проучванията с менделова рандомизация не дават убедителни доказателства, че HDL-C е свързан каузално с риска от ASCVD.^{49,61,62}

Всъщност обаче, тези данни трябва да бъдат интерпретирани с повишено внимание, защото повечето генетични ва-

риант свързани с HDL-C са свързани и с противоположни по посока промени в TGs, LDL-C или и двете, което прави оценката на ефекта на HDL-C върху риска от ASCVD много трудна в проучване с дизайн използващ менделова рандомизация. Освен това, няма никакви доказателства от рандомизирани изпитвания, че терапевтичното увеличаване на плазмения HDL-C намалява риска от CV усложнения.⁶³⁻⁶⁷ В изпитването dal-OUTCOMES (Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome) лечението с инхибитора на холестерил естер трансферен протеин (CETP) далцетрапиб е повишило HDL-C без никакъв ефект върху LDL-C или АроВ, но не е намалило риска от големи CV последствия.⁶⁵ Също така, в изпитвания ACCELERATES (Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes) и REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification) лечението с CETP-инхибитори е увеличило над два пъти нивата на HDL-C, но не личи да е редуцирало риска от прояви на ASCVD в по-голяма степен от очакваните свързани с умерена редукция на нивата на АроВ.^{2,63,64} Нещо повече, няколко рандомизирани изпитвания показваха, че директната инфузия на HDL миметици е повишила плазмените концентрации на HDL-C, но не е редуцирала прогресията на атеросклерозата според данните от вътресъдовото ултразвуково изследване.^{68,69}

Следователно, понастоящем няма рандомизирано изпитване или генетични данни, които да подсказват, че има вероятност покачването на плазмения HDL-C да редуцира риска от прояви на ASCVD. Дали терапията, които променят функцията на HDL частиците, биха намалили риска ASCVD е неизвестно.

5.3.4. Липопротеин (a) и риск от атеросклероза

Lp(a) е частица LDL с Аро(a) половина свързана ковалентно със своята АроВ компонента.⁷⁰ Неговият диаметър е <70 nm, което позволява свободно преминаване през ендотелната бариера, след което може – подобно на LDL – да бъде задържан артериалната стена и по този начин да увеличи риска от ASCVD. Про-атерогенните ефекти на Lp(a) се приписват и на про-коагулантни ефекти, тъй като Lp(a) има структура подобна на плазминоген и има възпалителни ефекти свързани най-вероятно с оксидирания фосфолипиден товар носен от Lp(a).⁷¹

По-високите плазмени концентрации на Lp(a) са свързани с повишен риск от ASCVD, но изглежда при повечето хора той е много по-слаб рисков фактор от LDL-C.^{72,73} От друга страна, проучвания с менделова рандомизация са демонстрирали постоянно, че доживотната експозиция на по-високи нива на Lp(a) е силно и каузално свързана с повишен риск от ASCVD.^{74,75} Макар че рандомизираните проучвания за оценка на терапии, които понижават Lp(a) с 20-30% (включващи ниацин и CETP инхибитори), не са дали доказателства, че понижаването на Lp(a) намалява риска от ASCVD повече от очакванията свързани с наблюдаваната редукция на АроВ-съдържащите липопротеини, скорошни данни с PCSK⁹ инхибитори подсказват възможна роля на понижаването на Lp(a) за намаляване на CV риск.⁷⁶

Тези противоречиви данни изглежда бяха изгладени в скорошно проучване с менделова рандомизация, което показва, че каузалният ефект на Lp(a) върху риска от ASCVD е пропорционален на абсолютната промяна в плазмените нива на Lp(a). Важно е, че това проучване подсказва и че лица с извънредно високи нива на Lp(a) >180 mg/dL (>430 nmol/L) вероятно имат повишен доживотен риск от ASCVD, подобно на

лицата с хетерозиготна FH (HeFH). Тъй като нивото на Lp(a) при дадено лице е около 90% унаследено, извънредно повишеният Lp(a) може би представлява ново наследствено липидно нарушение, което е свързано с извънредно висок доживотен риск от ASCVD и се среща два пъти по-често от HeFH.⁷⁷ Все пак, това проучване⁷⁷ и друго изпитване на базата на HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)⁷⁸ показаха, че за постигане на клинично значима редукция на риска от прояви на ASCVD са вероятно необходими големи абсолютни промени на Lp(a).

5.4. Лабораторни изследвания на липиди и липопротеини

Изследването на липидите и липопротеините се използва за оценка на риска от ASCVD и за ориентир при вземането на решение за лечение. Количествено определяне на плазмените липиди може да се извърши върху цялостна плазма, а изчисляването на липопротеините може да се постигне чрез измерване на тяхната протеинова компонента. На практика, липопротеините се класифицират въз основа на хидратираната си плътност (вижте Таблица 6).

5.4.1. Изследване на липопротеини

Предвид централната каузална роля на АроВ-съдържащите липопротеини за инициране и прогресия на атеросклерозата, идеалният вариант би бил директно измерване на концентрацията на циркулиращите атерогенни АроВ-съдържащи липопротеини с цел оценка на риска, както и определяне на терапевтичните решения. Тъй като всички АроВ-съдържащи липопротеини – включително VLDL, богатите на TGs остатъчни частици и LDL – съдържат една молекула АроВ, количественото определяне на АроВ изчислява директно броя на атерогенните частици в плазмата.

Съществуват стандартизирани, автоматизирани, прецизни и нескъпи методи за изследване на АроВ. Не е необходимо гладуване, защото даже и в постпрандиално състояние АроВ48-съдържащите хиломикрони типично представляват <1% от общата концентрация на АроВ-съдържащите липопротеини. Освен това, аналитичното изпълнение на методите за изследване на АроВ превъзхожда изследването или изчисляването на LDL-C и не-HDL-C.⁷⁹

5.4.2. Изследване на липиди

В клиничната практика концентрацията на плазмените липопротеини обикновено не се изследва директно, а вместо това се оценява чрез измерване на холестероловото им съдържание. TC при човека е разпределен главно в три основни класове липопротеини: VLDL, LDL и HDL. По-малки количества холестерол се съдържат и в два второстепенни класа липопротеини: IDL и Lp(a). Стандартният липиден профил на серума включва концентрацията на TC и HDL-C, както и на TGs. С получените стойности може да се изчисли концентрацията на LDL-C.

Плазменият LDL-C може да се измери директно с помощта на ензимни методи или с предварително ултрацентрифугиране, но в клиничната медицина той най-често се изчислява по формулата на Friedewald:

$$\begin{aligned} \text{LDL-C} &= \text{TC} - \text{HDL-C (TG/2.2)} \text{ в mmol/L} \\ &\text{или} \\ \text{LDL-C} &= \text{TC} - \text{HDL-C (TG/5)} \text{ в mg/dL} \end{aligned}$$

Макар че това е удобно, изчислената по Friedewald стойност на LDL-C има няколко добре установени ограничения: (i) възможно е натрупване на методологични грешки, тъй като формулата изисква три отделни анализа на TC, TGs и HDL-C; и (ii) в VLDL се приема константно отношение холестерол/TGs. При високи стойности на TGs (>4.5 mmol/L или >400 mg/dL) тази формула не може да се използва. Това трябва да се има предвид, особено при проби взети не на гладно.

С цел преодоляване на проблемите свързани с изчислението на LDL-C бяха разработени ензимни методи за изследване на LDL-C. Тези методи са комерсиално достъпни под формата на готови за употреба консумативи за автоматичен анализ. Определението на LDL-C с уравнението на Friedewald и с директно измерване е едно и също: не-HDL-C – VLDL-C представлява сумата от холестерола пренасян от биохимично определените LDL, IDL и Lp(a) субфракции.

Сред цялото население изчисленият LDL-C и директният LDL-C показват много силна корелация.⁸⁰⁻⁸³ Все пак е установено, че при концентрации на TGs ≥ 2 mmol/L (177 mg/dL) изчисленият LDL-C подценява LDL-C.^{81,82} По същия начин, при много ниски нива на LDL-C, изчисленият LDL-C може да бъде подвеждащ, особено при наличие на високи TGs.^{81,84-86} С цел избягване на някои от проблемите с формулата на Friedewald са предложени редица модификации за изчисляване на LDL-C, но все още има нужда от доказване дали тези модификации превъзхождат формулата на Friedewald, когато се прави оценка на CV риск.^{81,85-87} Важно е да се отбележи, че и директните измервания на LDL-C имат ограничения, включително систематични отклонения и неточност при пациенти с дислипидемия, особено при високи TG нива.⁸⁸⁻⁹⁰

Като алтернативен калкулиран LDL-C, не-HDL-C може да бъде изчислен като TC – HDL-C и е мярка за TC пренасян от всички атерогенни АроВ-съдържащи липопротеини, включително богатите на TGs частици в VLDL и техните остатъци.¹⁰⁰

Има няколко метода за определяне на Lp(a). Сложната молекулна структура на Lp(a) и колебанието в размера на Аро(a) представлява предизвикателство за разработването на аналитични методи за Lp(a). Наличните методи се повлияват в различна степен от изоморфата на Аро(a).⁹¹ Освен това, концентрацията на Lp(a) се съобщава или като моларна концентрация (nmol/L) или като маса (mg/dL) в разните тестове, а за превръщането между моларна и масова концентрация е установено, че е зависимо и от размера, и от концентрацията.⁹¹⁻⁹³ Затова е необходима стандартизация между анализите, за създаване на надежден и възпроизводим метод за количествено определяне на масата на Lp(a) или броя на частиците.⁹²

5.4.3. На гладно или не на гладно?

По традиция се препоръчва вземане на кръв за липидни анализи на гладно. Скорошни систематични проучвания сравняващи проби взети на гладно и не на гладно са подсказали, че разликата е малка за повечето липидни параметри.^{85,94-100} В големи проучвания на популационна основа са били използвани проби не на гладно.¹⁰⁰ В повечето проучвания пробите не на гладно показват с 0.3 mmol/L (27 mg/dL) по-високо TG ниво.^{100,101} Средно и при повечето лица, тази по-висока стойност няма да има никакво клинично значение. Всъщност, редица указания препоръчват да се вземат проби не на гладно.^{100,102,103}

При скрининг на общия риск пробите не на гладно изглежда имат поне същата прогностична стойност, както пробите на гладно.¹⁰⁴ Практическите предимства на пробите не

на гладно, включително по-добра приемливост от пациента, превъзхождат потенциалната неточност при някои пациенти, макар че определянето на някои основни анализи, като глюкоза на гладно, може да бъде компрометирано. Нещо повече, въпреки че в повечето случаи могат да се използват проби взети не на гладно, при пациенти с метаболитен синдром (MetS), DM или хипертриглицеридемия (HTG) изчисленият LDL-C трябва да се интерпретира с повишено внимание.

5.5. Препоръки за изследване на липидите и липопротеините за оценка на риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания

За изчисляване на риска с помощта на SCORE е необходимо изследване на плазмения TC, а включването на нивото на плазмения HDL-C може да подобри рисковата оценка с помощта на съществуващия онлайн SCORE калкулатор. Следователно, трябва да бъдат изследвани едновременно TC и HDL-C, за да бъде изчислен риска от ASCVD при дадено лице чрез SCORE или един от другите рискови калкулатори (почти всичките също включват измерване на TC и HDL-C).

Плазменият LDL-C трябва да бъде изследван за оценка на риска от ASCVD, който може да бъде модифициран чрез LDL-C-понижаващи терапии, както и за установяване дали има рязко повишени нива на LDL-C, които могат да подсказват доживотен висок риск от ASCVD поради кумулативна експозиция през целия живот на високи нива атерогенни липопротеини, както при FH. Плазменият LDL-C може да бъде или калкулиран, или измерен пряко.

Плазмените TGs трябва да бъдат измерени с цел идентификация на лица, които могат да имат по-голям модифицируем риск от ASCVD, отколкото показва LDL-C, поради наличие на повишена концентрация на атерогенни АпоВ-съдържащи богати на TGs липопротеини и техни остатъци,

както и на пациенти, при които калкулираният и директно измереният LDL-C може би подценява риска от ASCVD чрез подценяване на концентрацията на циркулиращите LDL частици или холестероловото съдържание пренасяно от тези частици, като например тези с ниски нива на LDL. Това може да бъде важно при пациенти с DM или MetS.

Като цяло, концентрациите на LDL-C, не-HDL-C и АпоВ са в много висока корелация. В резултат на това, в повечето случаи те дават много сходна информация относно риска от ASCVD.^{45,105-108} В определени случаи обаче – включително сред хора с повишени TG нива, DM, затлъстяване или много ниски достигнати нива на LDL-C – калкулираното или директно измереното ниво на LDL-C може да подцени едновременно тоталната концентрация на холестерола пренасян от LDL и, което е още по-важно, тоталната концентрация на АпоВ-съдържащите липопротеини, подценявайки по този начин риска от ASCVD. При около 20% от пациентите може да има несъответствие между измерените нива на LDL-C и на АпоВ.^{85,109}

Имайки предвид потенциалната неточност на LDL-C при дислипидемия, сред пациенти с DM или високи TG нива, както и при пациенти с ниски нива на LDL-C, като част от рутинния липиден анализ за оценка на риска при пациенти с повишени плазмени TGs се препоръчва едновременно изследване на АпоВ и на не-HDL-C. Тъй като АпоВ дава точна оценка на тоталната концентрация на атерогенните частици при всякакви условия, това е предпочитаното изследване за допълнително прецизиране на оценката на риска от ASCVD, който е податлив на модификация чрез липидопонижаваща терапия.

Lp(a) има структура подобна на плазминоген и се свързва с плазминогенния рецептор, което води до повишена тромбоза (протромбозен фактор). Измерване на Lp(a) трябва да се вземе предвид, ако е възможно, най-малко веднъж в живота на всяко лице с цел да бъде идентифицирани лица, които имат наследствени и извънредно увеличени нива на Lp(a) ≥ 180 mg/dL (≥ 430 nmol/L) и по тази причина имат много висок доживотен риск от ASCVD, който е приблизително

Препоръки за изследвания на липиди с цел оценка на риска от сърдечносъдови заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
ТС трябва да се използва за оценка на тоталния CV риск чрез системата SCORE.	I	C
Препоръчва се изследване на HDL-C за допълнително прецизиране на рисковата оценка с помощта на онлайн системата SCORE.	I	C
Изследването на LDL-C се препоръчва като основен метод за липидно изследване с цел скрининг, диагностика и повлияване.	I	C
Изследването на TGs се препоръчва като част от рутинния процес на изследване на липидите.	I	C
Изчисляването на не-HDL-C се препоръчва с цел оценка на риска, особено при лица с високи TG нива, DM, затлъстяване или много ниски нива на LDL-C.	I	C
Изследване на АпоВ се препоръчва с цел оценка на риска, особено при лица с високи TG нива, DM, затлъстяване, метаболитен синдром или много ниски нива на LDL-C. Ако е възможно, може да се използва като алтернатива на LDL-C, за основно изследване с цел скрининг, диагностика и повлияване, а може и да се предпочете пред не-HDL-C при лица с високи TG нива, DM, затлъстяване или много ниски нива на LDL-C.	I	C
Изследване на Lp(a) трябва да се вземе предвид поне веднъж през целия живот на възрастни лица с цел идентификация на тези, които са с много високи наследствени нива на Lp(a) >180 mg/dL (>430 nmol/L), най-вероятно имащи доживотен риск от ASCVD еквивалентен на риска свързан с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.	IIa	C
Lp(a) трябва да се вземе предвид при избрани пациенти с фамилна анамнеза за преждевременни CVD и за прекласифициране на лица, които попадат на границата между умерен и висок риск.	IIa	C

Апо = аполипопротеин; ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; CV = сърдечносъдов; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; Lp(a) = липопротеин (a); SCORE = систематична оценка на коронарния риск; TC = общ холестерол; TG = триглицериди.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

еквивалентен на риска свързан с HeFH. В допълнение, тази стратегия може да идентифицира лица с не толкова крайни елевации на Lp(a), които биха могли да са с по-висок риск от ASCVD, който не се отчита в системата SCORE, или от други липидни или липопротеинни измервания. Има данни, че изследването на Lp(a) осигурява по-добра клинично сигнификантна рискова прекласификация при определени условия и поради това трябва да се вземе предвид при пациенти, които имат изчислен 10-годишен риск от ASCVD, който е близо до прага между висок и умерен риск.¹¹⁰⁻¹¹²

Препоръките за изследване на липиди и липопротеини с цел определяне на риска от ASCVD са обобщени по-долу.

6. Прицелни стойности и цели на лечението

В предишните препоръки на EAS/ESC за поведение при дислипидемии^{1,113} и други основни препоръки за лечение на кръвния холестерол с цел намаляване на CV риск при възрастни^{40,114} значението на понижаването на LDL-C за превенция на ASCVD е силно подчертано. Европейската работна група осъзнават, че ограничаването на настоящите познания върху CV превенция само до резултатите от RCTs намалява използването на наличния потенциал за превенция на ASCVD. Именно съгласуването на изводите от много различни подходи (фундаментална наука, клинични наблюдения, генетика, епидемиология, RCTs и т.н.) допринася за разбиране на причините за ASCVD и на възможностите за превенция. Работната група си дават сметка за ограниченията на някои от източниците на доказателства и приемат, че RCTs не са изследвани систематично различни прицелни стойности на LDL-C, но осъзнават, че е подходящо доказателствата да се погледнат в тяхната цялост. Особено внимание беше обърнато на резултатите от метаанализи потвърждаващи дозозависимата редукция на ASCVD с LDL-C-понижаващи средства; колкото по-голяма е редукцията на LDL-C, толкова по-голяма е редукцията на CV риск.^{35,36,50,115} Ползите свързани с редукцията на LDL-C не са специфични за статиновата терапия.³³ Не е установено ниво на LDL-C, под което ползата спира или настъпва вреда.

Индивидуалните разлики в отговора на LDL-C към диета и лекарствено лечение,³¹ които се прилагат традиционно като подходящ подход за повлияване, са значителни. Тоталната CV рискова редукция трябва да бъде индивидуализирана и може да бъде по-специфично, ако има определени цели. Приложението на цели може да помогне и в комуникацията между лекар и пациент. Мненията са, че целевият подход може да улесни придържането към лечението, макар че това консенсусно мнение не е напълно изследвано. По тази причина европейската работна група запазва целевия подход към лечението на липидите, а целите на лечението са съобразени с нивото на тоталния CV риск. Има и данни подсказващи че понижаване на LDL-C отвъд поставените в предишните препоръки на EAS/ESC цели е било свързано с по-малко прояви на ASCVD.^{34,116,117} По тази причина, поне при пациенти с много висок CV риск, изглежда е подходящо LDL-C да бъде понижен до възможно най-ниско ниво и по тази причина се препоръчва минимум 50% редукция на LDL, заедно с достигане на съответната цел.

Липидните цели са част от цялостната стратегия за редукция на CV риск и са обобщени в Таблица 7. Обосновките

на нелипидните прицелни стойности са дадени в общите препоръки на ESC 2016 за превенция.¹⁰

Таргетният подход към проявяването на липидите има за основна цел намаляване на атеросклеротичния риск чрез значително понижаване на LDL-C до нива, които са постигнати в скорошни широкомащабни изпитвания на PCSK-9 инхибитори. По тази причина, както при вторична, така и (рядко) при първична превенция, при пациенти с много висок CV риск се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базата и прицелна стойност на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL). При пациенти с ASCVD, които в рамките на 2 години на фона на максимално поносима терапия на базата на статин преживяват второ съдово усложнение (не задължително от същия вид като първото усложнение), може да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C < 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL).^{119,120} При лица с висок CV риск се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базата и прицелна стойност на LDL-C < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL). При пациенти с умерен CV риск трябва да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL), докато при нискорискови лица може да се вземе предвид прицелна стойност < 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL) (вижте по-долу Препоръки за прицелни стойности на холестерола в липопротеините с ниска плътност и Допълнителна таблица 2).

Определят се и вторични цели по подразбиране за не-HDL-C и за ApoB; те получават умерено степенуване, тъй като не са обстойно проучени в RCTs. Специфичната прицелна стойност на не-HDL-C трябва да бъде с 0.8 mmol/L (30 mg/dL) по-висока от съответната прицелна стойност на LDL-C; след постигане на прицелна стойност на LDL-C при пациенти с много висок CV риск може да се вземе предвид съобразяване на липидопонижаващата терапия с тези вторични цели, макар че клиничното отражение на този подход върху крайния изход все още не е изяснено. Препоръките при използване на вторични таргети са: (i) не-HDL-C < 2.2 mmol/L (< 85 mg/dL), < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL) и < 3.4 mmol/L (< 130 mg/dL) при лица със съответно много висок, висок и умерен CV риск;¹²¹⁻¹²³ и (ii) ApoB < 65 mg/dL, < 80 mg/dL и < 100 mg/dL при съответно много висок, висок и умерен CV риск.^{121,123,124}

Понастоящем, няма определени в клинични изпитвания специфични прицелни стойности на нивата на HDL-C или TG, макар че повишаването на HDL-C предсказва атеросклеротична регресия, а ниската стойност на HDL-C е свързана с повече усложнения и повишена смъртност при пациенти с коронарна артериална болест (CAD), дори и при ниски нива на LDL. Клиницистите трябва да направят клинична преценка, когато обмислят допълнителна интензификация на лечение-то при пациенти с висок или много висок тотален CV риск.

7. Промени в начина на живот с цел подобряване на плазмения липиден профил

Основната роля на храната в превенцията на ASCVD е изучена подробно.¹²⁵⁻¹²⁹ Хранителните фактори оказват влияние върху развитието на CVD директно или чрез въздействие върху традиционните рискови фактори, като плазмени липиди, BP или глюкозни нива.

Въпреки това, убедителни доказателства за каузалната връзка между диета и риск от ASCVD са получени индиректно от рандомизирани проучвания на метаболизма, показва-

Препоръки за цели на лечението на холестерола в липопротеините с ниска плътност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
За вторична превенция при пациенти с много висок риск ^c се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности ^d и прицелна стойност на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL). ^{33–35,119,120}	I	A
За първична превенция при лица с много висок риск, но без FH ^c се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности ^d и прицелна стойност на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL). ^{34–36}	I	C
За първична превенция при лица с FH с много висок риск трябва да се вземе предвид редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL).	IIa	C
При пациенти с ASCVD, които преживяват второ съдово усложнение в рамките на 2 години (не непременно от същия вид, както първото усложнение) на фона на максимално поносима статина терапия може да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C < 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL). ^{119,120}	IIb	B
При пациенти с висок риск се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности ^d и прицелна стойност на LDL-C < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL). ^{34,35}	I	A
При лица с умерен риск ^c трябва да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL). ³⁴	IIa	A
При лица с нисък риск ^c може да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C < 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL). ³⁶	IIb	A

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; FH = фамилен хиперхолестеролемия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

^c За определения вижте Таблица 4.

^d Терминът „базални“ се отнася за нивата на LDL-C при лица, които не приемат никакви медикаменти за понижаване на LDL-C. При лица, които приемат медикамент(и) за понижаване на LDL-C, трябва да се изчислят очакваните базални (нелекувани) нива на LDL-C, въз основа на средната LDL-C-понижаваща ефикасност на дадено лекарство или на комбинация от медикаменти.

Таблица 7: Прицелни стойности и цели на превенцията на сърдечносъдовите заболявания

Тютюнопушене	Без експозиция на тютюн под никаква форма.
Хранене	Здравословно хранене с ниско съдържание на наситени мазнини с фокус върху пълнозърнести продукти, зеленчуци, плодове и риба.
Физическа активност	3.5–7 h умерено интензивна физическа активност седмично или 30–60 min в повечето дни.
Телесно тегло	BMI 20–25 kg/m ² и обиколка на < 94 cm (мъже) и < 80 cm (жени).
Кръвно налягане	$< 140/90$ mmHg. ^a
LDL-C	За първична или вторична превенция при много висок риск: Терапевтичен режим, с който се постига редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности ^b и прицелна стойност на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL). Без настояща употреба на статин: Вероятно е необходима високо интензивна LDL-понижаваща терапия. При настояща LDL-понижаваща лечение: Необходимо е повишаване на интензитета на лечението. Висок риск: Терапевтичен режим, с който се постига редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности ^b и прицелна стойност на LDL-C < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL). Умерен риск: Прицелна стойност < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL). Нисък риск: Прицелна стойност < 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL).
Не-HDL-C	Вторичните прицелни стойности на не-HDL-C са < 2.2 , 2.6 и 3.4 mmol/L (< 85 , 100 и 130 mg/dL) при лица със съответно много висок, висок и умерен риск.
АpoB	Вторичните прицелни стойности на ApoB са < 65 , 80 и 100 mg/dL при лица със съответно много висок, висок и умерен риск.
Триглицериди	Няма прицелни стойности, но стойности < 1.7 mmol/L (< 150 mg/dL) показват по-нисък риск, а по-високите нива насочват към нужда от търсене на други рискови фактори.
Диабет	HbA1c: $< 7\%$ (< 53 mmol/mol).

Apo = аполипопротеин; BMI = индекс на телесната маса; HbA1c = гликиран хемоглобин; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

^a При повечето лекувани хипертоници се препоръчват по-ниски прицелни нива на лечение, ако има добра поносимост към лечението.¹¹⁸

^b Терминът „базални“ се отнася за нивата на LDL-C при лица, които не приемат никакви липидопонижаващи медикаменти, или за екстраполираните базални стойности при тези, които вече провеждат лечение.

щи че високите прием на наситени мазнини води до повишени концентрации на LDL-C, както и от кохортни изпитвания, показващи че по-високите нива на LDL-C водят до ASCVD.

Липсата на съгласие между проучванията се дължи едновременно на методологични проблеми (преди всичко на недостатъчен размер на извадките или кратка продължителност на проучването) и на трудностите да бъде оценено вли-

янието на единичен хранителен фактор, независимо от други промени в диетата.¹³⁰ Всъщност, тъй като храните са смеси от различни храни и други компоненти, не е подходящо ефектите от дадена храна да бъдат отдадени само на една от компонентите ѝ. Нещо повече, тъй като енергийният прием трябва да бъде постоянен, по-ограниченият прием на една хранителна макросъставка изисква задължително по-голям прием

на други. Качеството на заместването (например, ненаситена мазнина спрямо високорафинирани зърна) може да повлияе наблюдавания ефект, което модифицира сигнификантно влиянието на заместената хранителна съставка върху здравето. Тези ограничения подсказват необходимостта от повишено внимание при интерпретиране на резултатите от RCTs или дори метаанализи на RCTs относно ефекта от една единствена диетична промяна върху ASCVD.¹³⁰

С цел поне частично преодоляване на тези проблеми, в последните години изследванията върху храната се фокусираха върху отношението между ASCVD и храните, по-скоро хранителните модели, а не единични хранителни съставки. Данните от епидемиологични проучвания показват последователно, че по-голямата консумация на плодове, ненишестенни зеленчуци, ядки, варива, риба, растителни масла, йогурт и пълнозърнести, едновременно с по-нисък прием на червени и обработени меса, храни с високо съдържание на рафинирани въглехидрати и сол, е свързана с по-ниска честота на CV усложнения.¹³¹ Нещо повече, това показва, че заместването на животинските мазнини, включително млечна мазнина, с растителни източници на мазнини и полиненаситени мастни киселини (PUFAs) може да намали риска от CVD.¹³²

По-подробно оценените хранителни модели са диетата DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, диетични

подходи за спиране на хипертонията) – с особено значение за контрол на BP – и средиземноморската диета; и двете са с доказана ефективност за редуциране на CV рискови фактори и възможен принос за превенция на ASCVD.¹³³ Най-съществената разлика между средиземноморската диета и DASH е акцентът при първата върху зехтин тип екстра върджин. Средиземноморската диета е свързана в епидемиологични проучвания с намалена честота на CV и други незаразни заболявания,^{134,135} а в RCTs е доказано, че е ефективно средство за редуциране на CV последствия при първична или вторична превенция.¹³⁶ Изпитването PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) показва по-конкретно, че участници разпределени да получават средиземноморски вид диета, допълнена със зехтин тип екстра върджин или ядки, са имали сигнификантно по-ниска (около 30%) честота на големите CV последствия в сравнение с тези, които са били на бедна на мазнини диета.¹³⁷

В заключение, въпреки резултатите от PREDIMED и няколко други интервенционни проучвания с крайни показатели за ASCVD, които подкрепят здравословен начин на живот с цел превенция на ASCVD, RCTs не могат да бъдат единствената база, на която да разчитат хранителните препоръки. Те трябва да разчитат и на комбинацията от големи обсервационни кохортни проучвания и относително краткосрочни

Таблица 8: Влияние на специфични промени в начина на живот върху липидните нива

	Величина на ефекта	Ниво	Източници
Намеси в начина на живот с цел редукция на нивата на TC и LDL-C			
Избягване на транс мазнини в храната	++	A	129,138
Ограничаване на наситените мазнини в храната	++	A	129,139
Увеличаване на фибрите в храната	++	A	140,141
Прием на функционални храни обогатени с фитостероли	++	A	142,143
Прием на хранителни добавки съдържащи ориз с червена мая	++	A	144–146
Намаляване на излишното телесно тегло	++	A	147,148
Ограничаване на холестерола в храната	+	B	149,150
Увеличаване на обичайната физическа активност	+	B	151
Намеси в начина на живот с цел редукция на нивата на богатите на TG липопротеини			
Намаляване на излишното телесно тегло	+	A	147,148
Намаляване на алкохолния прием	+++	A	152,153
Увеличаване на обичайната физическа активност	++	A	151,154
Намаляване на общото количество въглехидрати в храната	++	A	147,155
Прием на допълнително количество n-3 полиненаситени мазнини	++	A	156,157
Ограничаване на приема на моно- и дизахариди	++	B	158,159
Заместване на наситените мазнини с моно- или полиненаситени мазнини	+	B	129,137
Намеси в начина на живот с цел повишаване на нивата на HDL-C			
Избягване на транс мазнини в храната	++	A	129,160
Увеличаване на обичайната физическа активност	+++	A	151,161
Намаляване на излишното телесно тегло	++	A	147,148
Намаляване на приема на въглехидрати и заместване с ненаситени мазнини	++	A	147,162
Тези, които консумират алкохол, могат да продължат с малка консумация	++	B	153
Отказ от тютюнопушене	+	B	163

Величината на ефекта (+++ = >10%, ++ = 5–10%, + = <5%) и нивото на доказателственост се отнасят за отражението на всяка хранителна модификация върху плазмените нива на специфичен клас липопротеини.

HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; TC = общ холестерол; TG = триглицериди.

рандомизирани изпитвания използващи междинни рискови фактори (като кръвни липиди) за клиничен изход.

В Таблица 8 са обобщени наличните сега доказателства за влиянието на промените в начина на живот и функционалните храни върху липопротеини, като е посочена величината на ефектите и нивото на доказателственост за въздействията върху специфични класове липопротеини; по причини очертани по-горе, нивата на доказателственост не се базират на RCTs с крайни показатели за ASCVD. Нещо повече, в рамките на препоръките за поведение при дислипидемии информацията за потенциалните възможности за подобряване на плазмените липопротеинни профили с диетични средства е клинично приложима, дори и при липса на ясна демонстрация на CV ползи.

7.1. Влияние на начина на живот върху нивата на общия холестерол и на холестерола в липопротеините с ниска плътност

Наситените мастни киселини (SFAs) са диетичният фактор с най-голямо отражение върху нивата на LDL-C (повишаване с 0.02–0.04 mmol/L или 0.8–1.6 mg/dL на LDL-C при всеки допълнителен 1% енергия идващ от наситена мазнина).¹⁶⁴ Количествено, хранителните транс мастни киселини имат подобен на този на SFAs повишаващ ефект върху LDL-C; от друга страна, докато SFAs повишават нивата на HDL-C, транс мазнините ги понижават.¹³⁷ Транс ненаситените мастни киселини могат да бъдат намерени в ограничени количества (обикновено <5% от общото количество мазнини) в млечни продукти и в меса от преживни животни. „Частично хидрогенираните мастни киселини“ с индустриален произход

представляват основния източник на транс мастни киселини в диетата; средната консумация на трансмастни киселини варира между 0.2–6.5% от общия енергиен прием сред различни популации.¹⁶⁵ Доказано е, че богатите на ненаситени мазнини течни масла от шафран, слънчоглед, рапица, лен, царевица, маслини или соя редуцират нивата на LDL-C (-0.42 до -0.20 mmol/L), когато се използват вместо богати на SFA храни, като масло или сланина.¹⁶⁶ Ефектите от въглехидрат-на консумация върху LDL-C са описани в раздел 7.4.3.

Редукцията на телесното тегло също повлиява нивата на TC и LDL-C, но величината на ефекта е малка: при лица със затлъстяване с всяка загуба на 10 kg телесно тегло се наблюдава намаляване на концентрацията на LDL-C с 0.2 mmol/L (8 mg/dL).^{147,167} Индуцираното от редовни физически упражнения понижение на нивата на LDL-C е даже още по-малко.^{151,168} Ползите от редукцията на теглото и физическите упражнения върху CV рисков профил вероятно имат отражение върху други рискови фактори, особено върху хипертонията и диабета.

В Таблица 9 са обобщени възможните избори на храни с цел понижаване на нивата на TC и LDL-C. Предвид културното разнообразие на европейските популации, те трябва да бъдат превърнати на практика в поведение, съобразено с локалните навици и социално-икономическите фактори.

7.2. Влияние на начина на живот върху нивата на триглицеридите

Редукцията на телесното тегло подобрява инсулиновата чувствителност и намалява нивата на TGs. Редовните физически упражнения намаляват плазмените TG нива в по-голяма степен от отслабването.^{151,168,169} Приемът на алкохол има голям отражение върху TG нива, особено при лица с HTG.^{153,170} Вредните ефекти на високо-въглехидратната диет

Таблица 9: Избор на храни за намаляване на холестерола в липопротеините с ниска плътност и подобряване на липопротеиновия профил като цяло

	Предпочитани	За умерено използване	За рядко използване в ограничени количества
Зърнени храни	Пълнозърнести	Рафиниран хляб, ориз и паста, сладки, царевичен чипс	Сладкиши, кифли, пайове, кроасани
Зеленчуци	Сурови и варени зеленчуци	Картофи	Зеленчуци, приготвени в масло или сметана
Варива	Леща, боб, фасул, грах, нахут, соя		
Плодове	Пресни или замразени плодове	Сушени плодове, желе, конфитюр, консервиран плод, сорбета, фруктов сладолед/близалки, плодов сок	
Сладки и подсладители	Некалорични подсладители	Захар, мед, шоколад, сладки/бонбони	Кейкове, сладоледи, фруктоза, безалкохолни напитки
Месо и риба	Постна и мазна риба, пилешко без кожа	Немазни части от говеждо, агнешко, свинско и телешко месо, морски дарове, ракообразни	Наденички, салам, бекон, ребра, хот-дог, карантия
Млечни храни и яйца	Обезмаслено мляко и кисело мляко	Нискомаслено мляко, нискомаслено сирене и други млечни продукти, яйца	Обикновено сирене, сметана, необезмаслено мляко и кисело мляко
Готварска мазнина и дресинги	Оцет, горчица, дресинги без мазнина	Зехтин, нетропични растителни масла, меки маргарини, салатен дресинг, майонеза, кечуп	Транс мазнини и твърди маргарини (най-добре е да се избягват), палмово и кокосово олио, масло, свинска мас, сланина в бекон
Ядки/семки		Всички, неосолени (с изключение на кокосови ядки)	Кокосови ядки
Готварски процедури	Печене на скара, варене, приготвяне на пара	Задушаване, печене на фурна	Пържене

та върху TGs настъпват главно при консумация на храни богати на рафинирани въглехидрати, но са много по-слабо изразени, ако диетата се базира предимно на богати на фибри храни с нисък гликемичен индекс. Това е особено валидно за лица с DM или MetS.^{171,172}

Обичайната консумация на значителни количества (>10% енергия) на диетична фруктоза допринася за покачване на TGs, особено при лица с HTG или абдоминален тип затлъстяване. Тези ефекти са дозозависими; при редовна фруктозна консумация между 15–20% от общия енергиен прием плазмените TGs се повишават с цели 30–40%. Захарозата – дизахарид съдържащ глюкоза и фруктоза – представлява важен източник на фруктоза в храната.^{159,173,174}

7.3. Влияние на начина на живот върху нивата на липопротеините с висока плътност

Редукцията на теглото повишава нивата на HDL-C; с всеки килограм намаление на телесното тегло, след стабилизиране на редуцираното тегло, се наблюдава повишение с 0.01 mmol/L (0.4 mg/dL). Аеробната физическа активност, като енергично извървяване на 25–30 km седмично (или всяка еквивалентна активност), може да повиши нивата на HDL-C с 0.08–0.15 mmol/L (3.1–6 mg/dL).¹⁶⁹ Отказът от тютюнопушене може също да допринесе за покачване на HDL-C, при условие че не бъде позволено напълняване.¹⁶³

7.4. Препоръки за начин на живот с цел подобряване на плазмения профил на липидите

Понижаването на LDL-C представлява главна цел за намаляване на CV риск и следователно заслужава специално подчертаване при оценката на мерките към начина на живот. Диетата, препоръчана на общото население и особено на лица с повишен CV риск, е също в състояние да модифицира плазмените нива на TGs и HDL-C (Таблица 9). Този сектор е фокусиран върху диетичните и други фактори в начина на живот, които могат да бъдат приложени с цел подобряване като цяло на липопротеинния профил.

7.4.1. Телесно тегло и физическа активност

Тъй като наднорменото тегло, затлъстяването и особено абдоминалният тип затлъстяване често допринасят за дислипидемия, при лица с прекомерно тегло и/или абдоминално затлъстяване калорийният прием трябва да бъде намален, а разходът на енергия увеличен.

В случай на свръхтегло, редукцията на телесното тегло, дори когато не е голяма (5–10% от базалното телесно тегло) подобрява липидните отклонения и повлиява благоприятно другите CV рискови фактори, които са често налице при лица с дислипидемия.¹⁴⁸ Макар че благоприятните ефекти на отслабването върху метаболитните и сурогатните маркери са демонстрирани, ползите от загубата на тегло върху смъртността и CV клиничен изход са по-неясни.¹⁷⁵

Редукция на теглото може да се постигне чрез намаляване на консумацията на богати на енергия храни, като се предизвика калориен дефицит от 300–500 kcal/ден. Подходът трябва да комбинира диета и упражнения; той води и до най-голямото подобряване на физическите възможности и

качеството на живота, като смекчава намаляването на мускулната и костната маса, особено при по-възрастни хора.¹⁷⁶ Винаги е подходящо лицата с дислипидемия да бъдат включени в редовни физически упражнения с умерена интензивност за ≥ 30 min/ден, дори и да не са с наднормено тегло.¹⁶⁸

7.4.2. Мазнини в храната

Избягването на всякаква консумация на транс мазнини е основна мярка в диетичната превенция на CVD. Транс мастните киселини произведени чрез частична дехидрогенция на зеленчукови масла представляват 80% от общия им прием. Благодарение на усилията, направени в различни части на света, приемът на транс мастни киселини е намалял значително през последните 10–15 години.

Що се отнася до наситената мазнина, консумацията ѝ трябва да бъде <10% от общия калориен прием и трябва допълнително да бъде намалена (<7% от енергията) при наличие на хиперхолестеролемия. При повечето лица са приемливи широки вариации на общия прием на мазнини, в зависимост от индивидуалните предпочитания и характеристики. Все пак, прием на мазнини >35–40% от калориите по принцип е свързан с повишен прием и на наситени мазнини, и на калории. От друга страна, ниският прием на мазнини и масла повишава риска от недостатъчен прием на витамин Е и на есенциални мастни киселини, включително n-6 и n-3 PUFAs. Не разполагаме с достатъчно данни позволяващи да бъде дадена препоръка върху оптималното съотношение n-3:n-6 мастни киселини.^{177,178} Холестероловият прием с храната трябва да бъде редуциран (<300 mg/ден), особено при хора с високи нива на плазмен холестерол.

7.4.3. Въглехидрати и фибри в храната

Въглехидратното съдържание на храната има „неутрален“ ефект върху LDL-C, макар че прекалената консумация води до неблагоприятни ефекти върху плазмените нива на TGs и HDL-C.¹⁶⁴ Хранителните фибри (особено от разтворим тип), които присъстват във варивата, плодовете и пълнозърнестите зърнени култури (напр. овес и ечемик), имат хипохолестеролемичен ефект и представляват добър хранителен заместител на наситени мазнини с цел постигане на максимален диетичен ефект върху нивата на LDL-C и минимизиране на неблагоприятните ефекти на високо-въглехидратната диета върху други липопротеини.^{140,179}

Въглехидратният прием трябва да варира между 45–55% от общия енергиен прием, тъй като и по-високите, и по-ниските проценти на въглехидратните диети са свързани с повишена смъртност.^{180,181} Масто-модифицираната диета, която осигурява 25–40 g на ден от общото количество хранителни фибри, включително ≥ 7 –13 g разтворими фибри, е с добра поносимост, ефективност и се препоръчва за контрол на плазмените липиди; обратно, няма никакви основания за препоръчване на прекалено нисковъглехидратни диети.¹⁸²

Приемът на добавена захар не трябва да надхвърля 10% от общата енергия (в допълнение към количеството налично в натурални храни, като плодове и млечни продукти); порестриктивни препоръки по отношение на захарите могат да бъдат полезни при тези, които се нуждаят от редукция на теглото, или са с високи плазмени TG стойности, MetS или DM. Консумацията на безалкохолни напитки трябва да бъде умерена сред общото население строго ограничена при лица с повишени TG стойности или с висцерален тип затлъстяване.^{158,159,174} Проучването PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) е голямо епидемиологично кохортно проуч-

ване на 135 335 лица набрани в 18 страни с регистриране на честотата на хранене чрез въпросници. Общото количество мазнини и вида на приеманите мазнини не са били свързани със CVD, MI или смъртността от CVD, докато наситената мазнина е имала обратна връзка с инсулт.¹⁸¹ Метаанализ на епидемиологични проучвания, включително проучване PURE, са показали обаче U-образна форма на връзката между въглехидратен прием и смъртност: диети, свързани с най-висока смъртност, са били с прием на въглехидрати >70% и <40% от енергията, като най-малък риск е наблюдаван при въглехидратен прием между 45–55% от общия енергиен прием.¹⁸⁰

7.4.4. Алкохол

Умерената алкохолна консумация [≤ 10 g/ден (1 единица) за мъже и жени] е приемлива за тези, които пият алкохолни напитки, при условие че TG нива не са повишени.^{183,184}

7.4.5. Тютюнопушене

Отказът от тютюнопушене води до отчетливи ползи по отношение на цялостния CV риск и специфично върху нивата на HDL-C.¹⁶³

7.5. Хранители добавки и функционални храни за лечение на дислипидемии

Хранителната оценка на функционалните храни включва не само търсенето на клинични доказателства за благоприятни ефекти съответстващи на подобрено здраве или на редукция на болестния риск, но и демонстрация на добра поносимост. Като цяло, наличните засега данни върху функционалните храни са непълни; основният недостатък е липсата на интервентни изпитвания на базата на диета с достатъчна продължителност, за да отговаря на естественото развитие на дислипидемията и CVD.

7.5.1. Фитостероли

Основните фитостероли са ситостерол, кампестерол и стигмастерол; те се намират естествено в растителни мазнини и в малки количества в зеленчуци, пресни плодове, ядки, зърнени продукти и варива. Хранителният прием на растителни стероли варира от средно 250 mg/ден в Северна Европа до ~500 mg/ден в средиземноморските страни. Фитостеролите се конкурират впо отношение на чревната резорбция с холестерола, като по този начин модулират нивата на TC.

Дневната консумация на 2 g фитостероли може да понижи ефективно нивата на TC и LDL-C със 7–10% при човека (с известна степен на хетерогенност между индивидите), докато ефектът върху нивата на HDLC и TGs е малък или никакъв.¹⁴³ Не са извършени изследвания обаче за последващия ефект върху CVD. На базата на понижаването на LDL-C и липсата на данни за нежелани ефекти, може да се вземат предвид функционални храни с растителни стероли/станоли (≥ 2 g/ден с основното хранене): (i) при лица с високи холестеролови нива при умерен или нисък тотален CV риск, които не са показани за фармакотерапия; (ii) като допълнение към фармакологичната терапия при високо- и много високорискови пациенти, които не са успели да постигнат прицелни стойности на LDL-C на фона на статини или не могат да бъдат лекувани със статини; и (iii) при възрастни и деца (на

възраст >6 години) с FH, в съответствие с настоящите препоръки.¹⁴²

7.5.2. Монаколин и ориз с червена мая

Оризът с червена мая (RYR) е източник на ферментирал пигмент, който е бил използван в Китай като оцветител на храната и подобрител на вкуса в продължение на векове. Хипохолестеролемичните ефекти на RYR са свързани със статиноподобен механизъм – инхибиране на хидроксиметилглутарил-коензим A (HMG-CoA) редуктазата – на монаколините, които представляват биоактивна съставка. Различни комерсиални препарати на RYR имат различни концентрации на монаколини и понижават в различна степен нивата на TC и LDL-C, но консуматорът не е в състояние да направи това разграничение.^{144,185} Освен това, дългосрочната безопасност при редовна консумация на тези продукти не е напълно документирана и се повдигат въпроси относно безопасността, поради възможно наличие на контаминанти в някои от препаратите. Има съобщения и за нежелани реакции, подобни на тези със статини.

В единственото налично RCT при пациенти с ASCVD, един частично пречистен екстракт от RYR е редуцирал рекурентните събития с 45%.¹⁴⁶ Клинично значим хипохолестеролемичен ефект (до 20% редукция) е наблюдаван с препарати на RYR осигуряващи o.d. (веднъж дневно) доза от 5–10 mg монаколин K.¹⁴⁵ Хранителни добавки съдържащи пречистен RYR може да се вземат предвид при лица с повишени плазмени холестеролови концентрации, които не са показани за лечение със статини, предвид тоталния им CV риск. Има обаче очевидна нужда от по-добра регулация на добавките с RYR. Трябва да се въведе информация за точния състав на тези продукти, количествата на техните компоненти и чистотата им.¹⁸⁵

7.5.3. Хранителни фибри

Наличните данни показват последователно понижаваш ефект на β -гликан, вискозна фибра в овеса и ечемика, върху TC и LDL-C. Храни обогатени с тези фибри или добавки са добре поносими, ефективни и се препоръчват за понижаване на LDL-C.¹⁸⁶ Дозировката обаче, необходима за постигане на клинично значима редукция от 3–5% на нивата на LDL-C, варира между 3–10 g дневно в зависимост от специфичния вид фибри.¹⁸⁷

7.5.4. Соя

Холестерол-понижаващият ефект на соята се отдава по принцип на съдържащия се в нея изофлавоген и фитоестроген, който намалява прогресивно с нарастващата степен на обработка на соята. За соевия протеин също се посочва способност за предизвикване на ограничен понижаваш LDL-C ефект при заместване на храни съдържащи животински протеин. Когато бяха взети предвид промените в други компоненти на храната обаче, това не беше потвърдено.^{187,188}

7.5.5. Поликозанол и берберин

Поликозанол е натурална смес от дълговерижни алифатни алкохоли екстрахирани главно от захарно-тръстикови восък.¹⁸⁹ Проучванията показват, че поликозанол от захарна тръстика, ориз или житни кълнове няма значим ефект върху нивата на LDL-C, HDL-C, TG, ApoB, Lp(a), хомоцистеин, вискозностителен C-реактивния протеин, фибриногена или кръвните коагулационни фактори.¹⁹⁰

Що се отнася до берберин, скорошен метаанализ е направил оценка на ефектите му върху плазмените липиди при човека.¹⁹¹ Сравнителната оценка на берберин и интервенции върху начина на живот или плацебо е показала, че в групата с берберин нивата на LDL-C и плазмените TGs са били редуцирани по-ефективно отколкото в контролната група. Поради липсата на висококачествени рандомизирани клинични изпитвания обаче, ефикасността на берберин за лечение на дислипидемия се нуждае от допълнително потвърждение. Нещо повече, има спорове върху бионаличността на различните берберинови препарати.¹⁸⁷

7.5.6. n-3 ненаситени мастни киселини

Обсервационни данни показваха, че консумацията на риба (най-малко два пъти седмично) и зеленчукови храни богати на n-3 мастни киселини (α -линоленовата киселина присъства в орехови ядки, някои зеленчуци и някои семенни масла) е свързана с по-нисък риск от CV смърт и инсулт, но няма големи ефекти върху метаболизма на плазмените липопротеини.^{178,192} Фармакологичните дози дълговерижни n-3 мастни киселини (2–3 g/ден) намаляват TG нива с около 30%, както и постпрандиалния липемичен отговор, но по-високи дозировки могат да повишат нивата на LDL-C. α -Линоленовата киселина променя в по-малка степен TG нива.^{156,193} Напоследък, сигнификантно по-нисък риск от исхемични събития, включително CV смърт, беше наблюдаван въпреки употребата на статини при пациенти с повишени TG нива лекувани с 2 g икозапент етил два пъти дневно (b.i.d.).¹⁹⁴

Други признаци на здравословната диета допринасящи за превенция на CVD са представени в Допълнителни данни.

8. Лекарства за лечение на дислипидемии

8.1. Статини

8.1.1. Механизъм на действие

Статините намаляват синтезата на холестерол в черния дроб чрез конкурентна инхибиция на ензима HMG-CoA редуктаза, която ограничава холестероловата биосинтеза. Редукцията на вътреклетъчния холестерол води до повишена експресия на LDL-рецептор (LDLR) по повърхността на хепатоцитите, водеща от своя страна до повишено усвояване на LDL от кръвта и намалени плазмени концентрации на LDL- и друг липопротеини, включително богати на TGs частици.

8.1.2. Ефекти върху липидите

8.1.2.1. Холестерол в липопротеини с ниска плътност.

Степента на редукция на LDL-C е дозозависима и варира между различните статини. Като високоинтензивен режим се определя статинова доза, която намалява LDL-C средно с $\geq 50\%$; умерено-интензивна терапия означава доза, за която се очаква да понижи LDL-C с 30–50%. За отбелязване, при една и съща лекарствена доза има значителна междуличностна разлика в редукцията на LDL-C.³¹ Лошият отговор към статиново лечение в клинични проучвания се дължи до известна степен на лошо придържане, но може да бъде обяснен и с генетични причини.^{195,196} Междуличностните вариации в статиновите отговори налагат проследяване на тези отговори при започване на терапията.

Сред пациенти, които не могат да понесат препоръчаната интензивност на даден статин поради нежелани реакции, или тези, които не достигат прицелните си стойности, се препоръчва добавяне на нестатиново липидо-модифициращо средство към максималната поносима доза статин.^{197,198}

8.1.2.2. Триглицериди.

Статините обикновено понижават TG нива с 10–20% спрямо базалните стойности.¹⁹⁹ По-мощни статини (аторвастатин, розувастатин и питавастатин) демонстрират солидно понижаване на TG нива, особено във високи дози и при пациенти с повишени TGs (HTG), при които абсолютният риск и следователно абсолютната рискова редукция са по-големи.

Механизмът на понижаването на TGs не е напълно изяснен, но изглежда е отчасти независим от пътя свързан с LDLR. Той може би включва засилено усвояване на VLDL от хепатоцитите, както и намаляване на производството на VLDLs; тези ефекти изглеждат зависими от концентрациите на VLDL преди лечението.²⁰⁰

8.1.2.3. Холестерол в липопротеини с висока плътност.

В един метаанализ,²⁰¹ елевациите на нивата на HDL-C са варирали според дозата на съответните статини; такива елевации се различават с 1–10%. Предвид изразеното предизвикано от статините намаление на атерогенните ApoB-съдържащи липопротеини, степента, в която твърде скромният ефект върху нивата на HDL-C би могъл да допринесе за постоянно наблюдаваните общи понижения на CV риск в изпитвания със статинова намеса, не може да получи надеждно обяснение.

8.1.2.4. Липопротеин (a).

Статините повлияват само в гранична степен плазмените нива на Lp(a). Предишни изследвания съобщават или за липсващ ефект, или за повишение на нивата на Lp(a) след статиново лечение.^{202,203} Механизмът, по който статините покачват оксидираните фосфолипиди намиращи се върху Lp(a) се нуждаят от допълнително изследване.

8.1.3. Други ефекти на статините

Макар че главният ефект на статините е редукция на нивата на LDL-C, има мнения и за редица други потенциално важни ефекти (плейотропни ефекти на статините).^{204,205} Сред тези ефекти, които са потенциално важни за превенция на CVD, са противовъзпалителните и антиоксидантните ефекти на статиновото лечение. Тези ефекти са демонстрирани *in vitro* и в експериментални системи, но клиничното им значение остава недоказано.^{18,206}

8.1.3.1. Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.

Направени са голям брой метаанализи с цел анализиране на ефектите от статините в популации и в подгрупи.^{34–36,38,51,207–214} В метаанализа на CTT (Cholesterol Treatment Trialists) включващ индивидуални данни на участници (individual participant data, IPD) наброяващи >170 000 в 26 RCTs със статин vs. контроли или по-интензивен vs. по-малко интензивен статинов режим,³⁴ при всяка редукция с 1 mmol/L на LDL-C, статинът или по-голямата доза статин са намалили големите съдови усложнения (MI, смърт от CAD или инсулт от всеки вид, или коронарна реваскуларизация) с ~22%, големите коронарни усложнения с 23%, смъртта от CAD с 20%, инсултите от всеки вид със 17% и общата смъртност с 10% за 5 години. Пропорционалните ефекти (за mmol/L редукция на LDL-C) върху го-

лемите съдови усложнения са били подобни във всички изследвани подгрупи, така че абсолютната рискова редукция е била пропорционална на абсолютния базален риск. Относителните ползи през първата година са били равни на половината от ползите през следващите години. При лицата рандомизирани да получават статини не е имало повишен риск от каквато и да е не-CV причина за смърт, включително карцином. Абсолютната полза от статиновото лечение е била помалка при лицата провеждащи първична превенция, които имат типично по-нисък риск.^{36,38,214,215} В метаанализ на СТТ върху лечението при лица с нисък риск от съдови заболявания,³⁶ релативната рискова редукция на големи съдови усложнения за mmol/L понижение на LDL-C при нискорисковите лица е била поне толкова голяма (т.е. при първична превенция). При тези без анамнеза за съдово заболяване статиновата терапия е намалила риска от обща смъртност с 9% на mmol/L понижение на LDL холестерола. Подобни резултати се съобщават в Cochrane-ов преглед през 2013 г.²¹³ Наскорю, данните от WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) бяха подложени на повторен анализ и показаха, че има полза от статиново лечение даже и при лица без DM с пресказан 10-годишен риск от ASCVD <7.5%. Те са имали и последващ ефект, изразяващ се в 18% по-ниска смъртност по всякакви причини за период от 20 години.²¹⁶ Статините са ефективно средство за превенция на ASCVD при по-възрастни, включително тези на възраст >75 години.²¹⁷ Статините не са ефективни при малък кръг специфични групи, а именно тези със сърдечна недостатъчност (HF) или пациенти провеждащи хемодиализа.^{214,218-222}

Наличните сега доказателства от метаанализи подсказват, че клиничната полза от статиновото лечение е до голяма степен класов ефект свързан с абсолютната редукция на LDL-C; следователно, видът използван статин трябва да отразява лечебните цели при даден пациент.

Може да бъде предложена следната схема.

- Направете оценка на тоталния CV риск при конкретното лице.
- Определете целите на лечението (в зависимост от настоящия риск).
- Включете пациента във вземането на решение относно подхода към CV риск.
- Изберете статинов режим и, когато е необходимо, допълнително лечение (например езетимиб или PCSK9 инхибитори), което може да изпълни терапевтичните цели (процентна и абсолютна стойност).
- Отговорът към статиновото лечение е различен, следователно може да е необходимо постепенно повишаване на статиновата доза, преди да бъдат включено допълнително LDL-понижаващо лечение.

Съществуват общи критерии за избор на лекарство. Фактори, като клинично състояние на пациента, съпътстващи медикаменти, лекарствена поносимост, местна лекарствена традиция и цена на лекарството играят основна роля при определяне на окончателния избор на лекарство и доза.

Нещо повече, направена е оценка на ефектите на статините върху редица други клинични състояния. По отношение на карцинома, метаанализ на IPD върху рандомизирани изпитвания показва, че статините нямат значим ефект върху карцинома, поне за период от 5 години.²²³ Проучени са и други състояния, като деменция,²²⁴ чернодробна стеатоза,²²⁵ венозен тромбоемболизъм,²²⁶ предсърдно мъждене,^{227,228} и поликистозен овариален синдром,²²⁹ и не се установяват никакви значими ефекти върху тези състояния.

Предполагаемият ефект върху болестта на Alzheimer е бил проверен напоследък в Cochrane-ов анализ, който не съобщава за сигурно въздействие на статините.²³⁰ Освен това, в проучване EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects)²³¹ е направено подробно изследване на неврокогнитивните функции и сред пациентите на статинов режим рандомизирани да получават PCSK9 mAb не е установен допълнителен риск.

8.1.4. Нежелани реакции и взаимодействия на статините

Статините се различават по тяхната абсорбция, бионаличност, свързване с плазмените протеини, екскреция и липофилност. Обикновено се препоръчва вечерно приложение. Ловастатин и симвастатин са лекарствени предшественици, докато другите налични статини се прилагат в активната си форма. Бионаличността им е относително ниска, поради ефекта на първо преминаване през черния дроб, а много статини претърпяват значим чернодробен метаболизъм през цитохром P450 (CYP) изоензими, с изключение на правастатин, розувастатин и питавастатин. Тези ензими са представени главно в черния дроб и чревната стена. Въпреки че статините по принцип имат много добра поносимост, те са свързани наистина с някои специфични нежелани реакции върху мускулатурата, глюкозната хемостаза и хеморагичния инсульт. Съществува обаче и широко разпространена дезинформация относно потенциалните нежелани реакции, както показва скорошен обзор.^{232,233}

8.1.4.1. Мускулни нежелани реакции.

Миопатиите са най-значимите клинични нежелани реакции на статините. Сред рисковите фактори за миопатия особено важно е да се вземе предвид взаимодействието с придружаващата лекарствена терапия (вижте по-долу). Рабдомиолизата е най-тежката форма на статин-индуцирано мускулно увреждане, характеризиращо се със силна мускулна болка, мускулна некроза и миоглобинурия, която може да доведе до бъбречна недостатъчност и смърт. При рабдомиолиза нивата на креатин киназата (CK) са повишени ≥ 10 пъти, а често и ≥ 40 пъти горната граница на нормата (ULN).²³⁴ Честотата на рабдомиолизата се изчислява на 1–3 случая/100 000 пациенто-години.²³⁵ Пациенти приемащи статинова терапия често съобщават за мускулни симптоми [т.нар. „свързани със статин мускулни симптоми“ (SAMS)], а в нерандомизирани обсервационни проучванията статините са свързани с мускулна болка и чувствителност (миалгия) без покачване на CK или значима загуба на функция, като докладваната честота на SAMS в такива проучвания варира между 10–15% сред лекувани със статин лица.²³⁶⁻²³⁸ Отчасти поради това че лицата в обсервационни проучвания не са заслени по отношение на лечението, което получават, такива проучвания обаче са ненадеждни, когато се използват за оценка на нежелани реакции при статини.²³³ Напротив, при заслени рандомизирани изпитвания на статини vs. плацебо няма или има само леко повишена честота на мускулни симптоми в рандомизирани към статин групи.^{239,240} Проучването ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm) е адресирано към този въпрос чрез сравняване на честотата на четири различни нежелани реакции, включително симптоми свързани с мускулатурата, по време на заслени плацебо-контролирано изпитване, както и на екстензионното му проучване по открит протокол.²³⁸ В тях се прави заключение, че по-високата честота на SAMS в обсервацион-

ни проучвания в сравнение с изпитванията може да бъде отчасти обяснена с нощебо ефект (т.е. ефект причинен от негативни очаквания). Предложение за практически подход към мускулните симптоми е показано в *Допълнителна фигура 6*.^{198,234,241} Няколко проучвания са показали значителен LDL-C-понижаващ ефект при алтернативно дозиране, като например аторвастатин или розувастатин през ден или два пъти седмично.²⁴² Въпреки че не разполагаме с изпитвания с клинични крайни показатели, тази стратегия трябва да се вземе предвид при високорискови пациенти, при които статиновото лечение с ежедневни дози не е възможно.

8.1.4.2. Чернодробни нежелани реакции.

Активността на аланин аминотрансферазата (ALT) в плазмата се използва често като оценка за хепатоцелуларно увреждане. Леко покачване на ALT настъпва при 0.5–2.0% от пациентите провеждащи статиново лечение, по-често при мощен статин или високи дози. Общата дефиниция за клинично значима елевация на ALT е трикратно повишение спрямо ULN в две последователни изследвания. Няма доказателства, че лекото повишаване на ALT е свързано с истинска хепатотоксичност или промени в чернодробната функция. Извънредно рядко се среща прогресиране до чернодробна недостатъчност, поради което вече не се препоръчва рутинно проследяване на ALT по време на статиново лечение.²⁴³ Проучени са пациенти по време на статиново лечение с лека елевация на ALT поради стеатоза и няма данни статините да причиняват влошаване на чернодробното заболяване.^{244–246}

8.1.4.3. Повишен риск от поява на захарен диабет.

При пациенти на статиново лечение е установено, че има повишен риск от дисгликемия и развитие на захарен диабет тип 2 (T2DM). Няколко проучвания са показали, че това е последователен дозозависим ефект.²³² Наблюдавано е и леко, клинично незначимо покачване на гликирания хемоглобин (HbA1c). Броят, необходим за причиняване на един случай на диабет, се изчислява на 255 при 4 години лечение със статин.²⁴⁷ Рискът обаче е по-висок при по-мощните статини във високи дози²⁴⁸ и е по-голям и при по-възрастните, както и при наличие на други рискови фактори за диабет, като наднормено тегло или инсулинова резистентност.²⁴⁹ Като цяло, абсолютната редукция на риска от CVD при високорискови пациенти отчетливо надхвърля възможните нежелани реакции, които се манифестират с леко покачване на честотата на диабета.²³³ Този ефект е вероятно свързан с механизма на действие на статините, тъй като проучвания с менделова рандомизация са потвърдили повишения риск от DM при лица с полиморфизъм на HMG-CoA редуктазата, която намалява холестероловата синтеза.²⁵⁰

8.1.4.4. Повишен риск от хеморагичен инсулт.

В обсервационни проучвания ТС е отрицателно свързан с хеморагичен инсулт, а в метаанализ на СТТ установява относително нарастване на хеморагичния инсулт с 21% [95% доверителен интервал (CI) 5–41%; P=0.01] за всеки по-нисък mmol/L LDL холестерол.^{34,251,252} Други метаанализи обаче са довели до противоречиви констатации, така че е необходимо допълнително проучване на риска от хеморагичен инсулт при определени видове пациенти. Имайте предвид обаче, че общата полза при други подвидове инсулт значително надвишава тази малка (и несигурна) опасност.^{34,36}

8.1.4.5. Нежелани реакции върху бъбречната функция.

Липсват явни доказателства, че статините имат клинично значим благоприятен или нежелан ефект върху бъбречната

Таблица 10: Лекарства взаимодействащи потенциално със статини метаболизирани от цитохром P450 3A4, което води до повишен риск от миопатия и рабдомиолиза

Анти-инфекциозни средства	Калциеви антагонисти	Други
Итраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоназол	Дилтиазем	Даназол
Посаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Еритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Сок от грейпфрут
Телитромицин		Нафазодон
HIV протеазни инхибитори		Гемфиброзил

Адаптирани от Egan и Colman,²⁵⁷ и Wiklund et al.²⁵⁸
HIV = човешки имунодефицитен вирус.

функция.²⁵³ Има съобщения за повишена честота на протеинурия при всички статини, но тя е по-подробно анализирана при розувастатин. При доза 80 mg се съобщава за честота 12%. С одобрените дози <40 mg честотата е много по-ниска и съответства на честотата при други статини. Протеинурията индуцирана от статини е с тубуларен произход, обикновено транзиторна и има мнения, че се дължи на намалена тубулна реабсорбция, а не на гломерулна дисфункция.^{254,255} В клинични изпитвания честотата на протеинурията е по принцип ниска и в повечето случаи не е по-висока от тази с плацебо.²⁵⁶

8.1.4.6. Взаимодействия.

Описани са редица важни лекарствени взаимодействия със статини, които могат да увеличат риска от нежелани реакции. Инхибитори и индуктори на ензимни пътища участващи в статиновия метаболизъм са дадени в *Таблица 10*. Всички налични сега статини – с изключение на правастатин, розувастатин и питавастатин – претърпяват основния си чернодробен метаболизъм през CYPs. Тези изоензими се съдържат главно в черния дроб и червата. Правастатин не е подложен на метаболизъм през системата CYP, но се метаболизира чрез сулфиране и конюгация. CYP3A4 изоензимите са в най-голямо изобилие, но други изоензими, като CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 участват често в метаболизма на статини. Така че и други фармакологични субстрати на тези CYPs могат да пречат на статиновия метаболизъм. От друга страна, статиновата терапия може да се намеси в катаболизма на други лекарства, които се метаболизират от същите ензимни системи.

Комбинацията от статини и гемфиброзил увеличава риска от миопатия и съчетаването му със статини трябва да се избягва. При комбинирането на статини с други фибрати, като фенофибрат, безафибрат или ципрофибрат няма никакво или има съвсем малко повишение на риска от миопатия.^{259,260}

8.2. Инхибитори на холестероловата резорбция

8.2.1. Механизъм на действие

Езетимиб инхибира интестиналното усвояване на хранителен и жлъчен холестерол на нивото на четковидната граница на червата [чрез взаимодействие с Niemann-Pick C1-подобен

протеин 1 (NPC1L1)] без да влияе на резорбцията на мастно-разтворими храни. Чрез инхибиция на холестероловата резорбция, езетимиб намалява количеството холестерол достигащ до черния дроб. В отговор на понижено количество холестерол, черният дроб реагира чрез регулаторно повишаване на експресията на LDLR, което от своя страна води до повишен клирънс на LDL от кръвта.

8.2.2. Ефекти върху липидите

В клинични проучвания, езетимиб под формата на монотерапия с 10 mg/ден понижава LDL-C при хиперхолестеролемични пациенти с 15–22% при относително високи междуличностни вариации.²⁶¹ Метаанализ на RCTs, който включва над 2700 лица, е показал редукция с 18.5% на LDL-C в сравнение с плацебо.²⁶² Имало е допълнително сигнификантно повишение с 3% на HDL-C, сигнификантна редукция с 8% на TGs и редукция 13% на TC с езетимиб в сравнение с плацебо.

Езетимиб добавен към продължаваща статина терапия е редуцирал нивата на LDL-C с допълнителни 21–27% в сравнение с плацебо при пациенти с хиперхолестеролемия и с или без диагностицирана CHD. При статин-наивни пациенти, комбинираната терапия с езетимиб и статин е довела до около 15% по-голяма редукция на LDL-C в сравнение със същите статини и дози при монотерапия. В други проучвания, тази комбинация е увеличила сигнификантно и редукцията на нивото на LDL-C в сравнение с двойна статина доза (13–20%) и след преминаване от статина монотерапия към терапия с комбинация от езетимиб и статин (11–15%).²⁶³

Има съобщения, че едновременното приложение на езетимиб и секвестранти на жлъчната киселина (колесевелам, колестипол или холестирамин) е довело до допълнителна редукция на нивата на LDL-C с 10–20% в сравнение със стабилната монотерапия със секвестрант на жлъчната киселина.²⁶⁴ Едновременното приложение на езетимиб и PCSK9 инхибитори също е довело до допълнителни ефекти.²⁶⁵

8.2.3. Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност

Ефикасността на езетимиб в съчетание със симвастатин е изследвана при лица с аортна стеноза в изпитване SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)²⁶⁶ и при пациенти с CKD в изпитване SHARP (Study of Heart and Renal Protection).²²² И в изпитване SEAS, и в изпитване SHARP е била демонстрирана редукция на CV събития в групата симвастатин–езетимиб vs. плацебо.^{266,267}

В IIMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), езетимиб е бил добавен към симвастатин (40 mg) при пациенти получили остър коронарен синдром (ACS).³³ Общо 18 144 пациенти са били рандомизирани да получават статин или статин плюс езетимиб, а за период от 7 години 5314 пациенти са преживели CV усложнение; в групата вземащи симвастатин плюс езетимиб са регистрирани 170 събития по-малко (32.7 vs. 34.7%) (P=0.016). Средният LDL-C по време на проучването е бил 1.8 mmol/L (70 mg/dL) в групата със симвастатин и 1.4 mmol/L (55 mg/dL) при пациенти приемащи езетимиб плюс симвастатин. Освен това, в същото изпитване исхемичният инсулт е бил редуциран с 21% (P=0.008). Не е отчетена вреда причинена от езетимиб или от допълнителната редукция на LDL-C. В тази група пациенти, вече лекувани със статини с цел достигане на прицелни стойности, абсолютната CV полза от добавения езетимиб е била малка, макар и сигнификантна и

отговаряща на очакванията на CTT.²⁶⁸ Следователно, проучванията потвърждават мнението, че понижаването на LDL-C със средства различни от статини е полезно и безопасно. Благоприятният ефект на езетимиб се потвърждава и от генетични проучвания на мутации в NPC1L1; те са установили, че естествено настъпващите мутации, които инактивират протеина, са свързани с редуциран плазмен LDL-C и намален риск от CAD.^{55,269,270}

Взете заедно, IMPROVE-IT и други проучвания²⁷¹ потвърждават убежденията, че езетимиб трябва да се използва като терапия от втора линия в съчетание със статини, когато терапевтичната цел не е постигната при максимална поносима статина доза или в случаите, когато не може да бъде предписан статин.^{272,273}

8.2.4. Нежелани реакции и взаимодействия

Езетимиб се резорбира бързо и се метаболизира екстензивно до фармакологично активен езетимиб глюкуронид. Препоръчаната доза езетимиб от 10 mg/ден може да се взема сутрин или вечер, независимо от приема на храна. Няма клинично сигнификантни ефекти на възрастта, пола или расата върху фармакокинетиката на езетимиб и не е необходимо приспособяване на дозировката при пациенти с леко чернодробно нарушение или лека до тежка бъбречна недостатъчност. Животозастрашаваща чернодробна недостатъчност с езетимиб като монотерапия или в комбинация със статини е изключително рядка. Добавянето на езетимиб към статина терапия по-скоро не прави по-чести повишените нива на СК спрямо регистрираните при статина монотерапия.²⁶¹

8.3. Секвестранти на жлъчната киселина

8.3.1. Механизъм на действие

Жлъчните киселини се синтезират в черния дроб от холестерол и се освобождават в чревния лумен, но повечето от жлъчната киселина се връща в черния дроб от терминалния илеум чрез активна резорбция. И двата по-стари секвестранта на жлъчната киселина, холестирамин и колестипол, са свързващи жлъчната киселина обменни смоли. В някои страни е достъпно и синтетичното лекарство колесевелам. Тъй като секвестранти на жлъчната киселина не се абсорбират системно и не се променят от храносмилателни ензими, благоприятните клинични ефекти са индиректни. Чрез свързването на жлъчни киселини, лекарствата предотвратяват реабсорбцията на лекарството, както и на холестерола в кръвта и по този начин отстраняват голяма част от жлъчните киселини от enteroхепаталната циркулация. Лишен от жлъчка, черният дроб синтезира повече такава от чернодробния холестерол, като по този начин увеличава чернодробните нужди от холестерол и повишава експресията на LDLR, което води до понижаване на циркулиращия LDL.

8.3.2. Ефекти върху липидите

При максимална дневна доза 24 g холестирамин, 20 g колестипол или 4.5 g колесевелам се наблюдава редукция на LDL-C с 18–25%. Не се съобщава за съществен ефект върху HDL-C, докато TGs могат да нараснат при някои предразположени пациенти.²⁷⁴ Колесевелам може да редуцира и глюкозните нива при хипергликемични пациенти.²⁷⁵

8.3.3. Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност

В клинични изпитвания секвестрантите на жлъчна киселина имат голям принос за демонстриране на ефикасността от понижаването на LDL-C за редукция на CV последствията при хиперхолестеролемични лица, като ползата е пропорционална на степента на понижаване на LDL-C. Забележете, тези проучвания са проведени преди съществуването на много от модерните варианти на лечение.^{276–278}

8.3.4. Нежелани реакции и взаимодействия

Гастроинтестиналните (GI) нежелани реакции (най-често флатуленция, констипация, диспепсия и гадене) са чести при тези лекарства, даже и с ниска доза, което ограничава практическата им употреба. Тези нежелани реакции могат да бъдат отслабени чрез започване на лечението с ниски дози и поглъщане заедно с лекарството на достатъчно количество течности. Дозата трябва да бъде увеличавана постепенно. Съобщава се за ограничаване на резорбцията на мастноразтворими витамини. Нещо повече, тези лекарства могат да увеличат циркулиращите TG нива при някои пациенти.

Секвестрантите на жлъчна киселина показват големи лекарствени взаимодействия с няколко често предписвани лекарства и следователно трябва да бъдат прилагани или 4 h преди, или 1 h след други лекарства. Колесевелам е с по-добра поносимост и показва по-малко взаимодействия с други лекарства, и може да бъде приеман едновременно със статини и някои други лекарства.²⁷⁹

8.4. Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 инхибитори

8.4.1. Механизъм на действие

Напоследък станали достъпни нов клас лекарства, PCSK9 инхибитори, които са насочени срещу протеин (PCSK9) участващ в контрола на LDLR.²⁸⁰ Повишената концентрация или функция на този протеин в плазмата редуцира експресията на LDLR, като след свързване с тях засилва лизозомния катаболизъм на LDLR и води до нарастване на плазмените концентрации на LDL, докато по-слабата концентрация или функция на PCSK9 е свързана с по-ниски плазмени нива на LDL-C.²⁸¹ Терапевтични стратегии са разработени главно с използване на mAbs; механизмът на действие е свързан с редукцията на плазменото ниво на PCSK9, който по този начин вече не е наличен за свързване с LDLR. Тъй като това взаимодействие стимулира вътреклетъчното разграждане на LDLR, по-ниските нива на циркулиращ PCSK9 водят до повишена експресия на LDLRs върху клетъчната повърхност и следователно до редукция на циркулиращите нива на LDL-C.²⁸¹ Понастоящем, единствените одобрени PCSK9 инхибитори са две напълно човешки mAbs: алирокумаб и еволокумаб. Стаиновото лечение повишава серумните нива на циркулиращия PCSK9,²⁸² като по този начин най-добрият ефект на тези mAbs се получава при комбиниране със статини.

8.4.2. Ефекти върху липидите

8.4.2.1. Холестерол в липопротеини с ниска плътност.

В клинични изпитвания, алирокумаб и еволокумаб – самостоятелно или в комбинация със статини и/или други липидопонижаващи терапии – са демонстрирали сигнификантна

редукция на нивата на LDL-C, в зависимост от дозата средно с 60%. Ефикасността изглежда е до голяма степен независима от каквато и да е фонова терапия. В комбинация с високоинтензивни или максимално толерирани статини, алирокумаб и еволокумаб са редуцирали LDL-C с 46–73% повече от плацебо и с 30% повече от езетимиб. Сред пациенти, при които не могат да бъдат предписани статини, PCSK9 инхибиторите редуцира LDL-C, ако бъде приложена в комбинация с езетимиб.²⁸³ Доказано е, че и алирокумаб, и еволокумаб понижават ефективно нивата на LDL-C при пациенти с висок CV риск, включително тези с DM.²⁸⁴

Предвид механизма на действие, тези лекарства редуцират ефективно LDL-C при всички пациенти способни на експресия на LDLR в черния дроб. Следователно, този фармакологичен подход е ефективен при огромно мнозинство пациенти, включително тези с HeFH и, макар и в по-ниска степен, тези с HoFH с остатъчна експресия на LDLR. HoFH с дефицит на рецепторите показват лош отговор към терапията.²⁸⁵

8.4.2.2. Триглицериди и холестерол в липопротеини с висока плътност.

Тези високоефективни LDL-понижаващи средства понижават и TG нива и повишават нивата на HDL-C и ApoA-I в зависимост от режима на дозиране. Във фаза II изпитвания, еволокумаб е понижил TG нива с 26%, а е покачил HDL-C и ApoA-I с 9 и съответно 4%; подобни данни се съобщават и за алирокумаб.^{286,287} TG ефекти обаче трябва да бъдат потвърдени и в популации с по-високи стартови плазмени TG нива.

8.4.2.3. Липопротеин (a).

За разлика от статините, инхибиторите на PCSK9 с mAbs редуцира и плазмените нива на Lp(a). Сборните резултати от фаза II изпитвания показваха, че лечението води до редукция на Lp(a) от порядъка на 30–40%.^{288,289} Въпреки че нови изследвания са направили опит да разкрият механизма, той остава неясен. Изглежда обаче, че той е различен от този на статините, които също засилват функцията свързана с LDLR, но не понижават циркулиращите нива на Lp(a) при човека. Относителният принос на този ефект към намаляването на риска остава да бъде изследван в проучвания с подходящ дизайн.

8.4.3. Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност

Ранни предварителни данни от фаза III изпитвания показват редукция на CV усложнения успоредна на постигнатата редукция на LDL-C.^{286,290,291}

Напоследък бяха завършени две големи изпитвания: FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) и ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab).^{119,120} Дизайнът на изпитванията е със сходни условия за вторична превенция и фонова терапия; все пак, набраните популации са били със стабилна CHD, периферна артериална болест (PAD) или инсулт, или съответно със скорошен (средно 2.6 месеца) ACS. Относителната полза е била между 15–20% редукция на риска от заложените първични крайни показатели. И двете проучвания са с относително кратък период на проследяване, а статинови изпитвания показват, че клиничните ползи от понижаването на LDL могат да се проявят едва след около

1 година,⁵¹ така че тези изпитвания може би подценяват потенциалните последствия при по-дългосрочно лечение.^{120,290}

В изпитване FOURIER,¹¹⁹ 27 564 пациенти с атеросклеротични CVD и нива на LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (70 mg/dL), които са получавали статинова терапия са били рандомизирани да получават еволокумаб или плацебо. В групата с еволокумаб след 48 седмици е настъпила редукция на LDL-C от средна базална стойност 2.38 mmol/L (92 mg/dL) на средна стойност 0.78 mmol/L (30 mg/dL). След среден срок на проследяване 2.2 години, лечението с еволокумаб е довело до сигнификантна редукция на риска от първичните крайни последиствия (съчетаващи CV смърт, MI, инсулт, хоспитализация за нестабилна ангина или коронарна реваскуларизация) с 15% [коефициент на риск (HR) 0.85, 95% CI 0.79–0.92]. Анализът на времето до получаване на полза е показал също по-малка полза през първата година, отколкото през следващите години, което съответства на ефекта на статините наблюдаван в рамките на метаанализа на CTT.²⁶⁸ В изпитване FOURIER, попадането в групата на евалокумаб не е довело до редукция на риска от CV смъртност (HR 1.05, 95% CI 0.88–1.25) или обща смъртност.

В изпитване ODYSSEY Outcomes 18 924 пациенти с хоспитализация за остър MI или нестабилна ангина, лекувани със статини и с LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL), не-HDL холестерол ≥ 2.6 mmol/L (≥ 100 mg/dL) или ApoB ≥ 80 mg/dL, са били рандомизирани да получават инжекционен алирокумаб или наподобяващо плацебо. Алокацията към алирокумаб е редуцирала средния базален LDL-C от 2.38 mmol/L (92 mg/dL) на 1.24 mmol/L (48 mg/dL) след 12 месеца. Настъпила е релативна редукция $\leq 15\%$ на първичния клиничен изход (съчетание от смърт от CHD, нефатален MI, исхемичен инсулт или нестабилна ангина налагаща хоспитализация) (HR 0.85, 95% CI 0.78–0.93) след среден срок на проследяване 2.8 години.¹²⁰ Въпреки сигнификантната редукция на общата смъртност в изпитването ODYSSEY, това е проучвателен резултат, който не е бил подкрепен от сигнификантен ефект върху CV смърт.

8.4.4. Нежелани реакции и взаимодействия

Анти-PCSK9 mAbs се инжектират подкожно през една седмица или веднъж месечно в различни дози, в зависимост от използваното средство. Липсва вероятност за взаимодействия с перорално резорбиращи се лекарства, тъй като те няма да се намесят във фармакокинетиката или фармакодинамиката. Сред най-често съобщаваните нежелани реакции са сърбеж в мястото на инжектиране и грипopodobна симптоматика.²⁹² В някои проучвания е описано нарастване на съобщавани от пациента неврокогнитивни ефекти.²⁹³ Изпитването EBBINGHAUS²³¹ със специфично предназначение да открива промени в неврокогнитивната функция обаче е успокоително, каквито са били отчетите за безопасност в изпитвания FOURIER и ODYSSEY. Проучвания с менделова рандомизация са подсказали, че PCSK9 инхибицията може да повиши и риска от DM поради свързан с LDL-C ефект, както очевидно се случва със статините.²⁹⁴ За момента, не са се появили сигнали от RCTs.^{295–297} Въпреки това са необходими големи дългосрочни изпитвания на PCSK9 инхибитори с цел изключване на тези и други потенциални нежелани реакции от инхибицията на PCSK9,²⁹⁸ 7-годишни данни от проучването IMPROVE-IT показаха, че продължителните ниски концентрации на LDL-C не са свързани с никакви видими нежелани реакции.²⁹⁹

Потенциален проблем на дългосрочното лечение с анти-PCSK9 е появата на автоантитела. Еволокумаб и алироку-

маб са напълно човешки антитела и поради това има теоретично по-малка вероятност за индукция на автоантитела. Досега има само единични съобщения за антилекарствени антитела и не е наблюдавано намаление на понижението на LDL-C, но дългосрочната употреба трябва да бъде проследена. Всъщност, програмата за разработване на трети PCSK9 инхибитор, хуманизираното антитяло бокоцизумаб, е била прекратена, поради нарастване на неутрализиращи антитела, което е довело до потискане на понижаващия LDL-C ефект във времето, както и поради по-високата честота на реакции в мястото на инжектиране.³⁰⁰ Все пак, макар че инхибиторите на PCSK9 са много ефективни лекарства, които са способни да редуцират LDL-C и CV усложнения на фона на лечение със статин и/или езетимиб, предвид разходите за лечение и ограничените данни върху дългосрочната безопасност, тези лекарства вероятно ще бъдат приети за рентабилни само при пациенти с много висок риск от ASCVD, а тяхната употреба може и да не бъде възможна в някои страни с ограничени здравни ресурси.

8.5. Ломитапид

Микрозомният TG трансферен протеин (MTP) пренася TGs и фосфолипиди от ендоплазмения ретикулум до ApoB, като необходима стъпка в образуването на VLDL. По този начин MTP инхибицията предотвратява образуването на VLDL в черния дроб и на хиломикрони в червата.

Ломитапид е MTP инхибитор предназначен за перорално лечение o.d. при HoFH. В титрационно проучване по открит протокол с едно рамо, извършващо оценка на ломитапид като добавена към статин терапия, с или без афереза и диета с ниско съдържание на мазнини,³⁰¹ LDL-C е бил редуциран с 50% спрямо базалните стойности след 26 седмици и с 44% след 56 седмици. То е показало и че ломитапид намалява честотата на аферезата при пациенти с HoFH. Трябва да се отбележи, че лекарствения ефект върху CV клиничен изход все още не е определен.

Беше установено, че в резултат от механизма му на действие ломитапид е свързан с повишаване на нивата на аминокислотите, което е най-вероятно израз на нарастващите мазнини в черния дроб, както и на лоша GI поносимост.^{301,302} GI нежелани реакции са били най-честата причина за отказ от повишаване на дозата на ломитапид в клинични изпитвания.³⁰¹ Все пак се отбелязва, че честотата и интензивността на GI нежелани реакции по принцип с времето намалява. Следователно, предписването на ломитапид изисква внимателно обучение на пациента и проследяване на чернодробната функция по време на терапията.

8.6. Мипомерсен

Мипомерсен е антисенс олигонуклеотид способен да свързва месинджър-РНК (mRNA) на ApoB-100, което стимулира разграждането на молекулите mRNA. След подкожно инжектиране, олигонуклеотида се транспортира предимно до черния дроб, където се свързва със специфична mRNA, като предотвратява трансляцията на ApoB протеин и по този начин намалява производството на атерогенни липиди и липопротеини, включително LDL и Lp(a).³⁰³ При пациенти с HoFH мипомерсен е показан за редукция на LDL-C като допълнение към липидопонижаващи лекарства и диета. Понастоящем, мипомерсен е одобрен от Хранителната и

лекарствена администрация на САЩ (FDA), но не и от Европейската агенция за лекарства (EMA).

Реакциите в мястото на инжектиране са най-честите нежелани реакции наблюдавани при пациенти лекувани с мипомерсен.³⁰⁴ Основните опасения относно безопасността на мипомерсен обаче са свързани с чернодробна токсичност. Мипомерсен може да доведе до развитие на стеатоза. При лекувани пациенти е установено по-голямо покачване на чернодробните масти спрямо базалния статус в сравнение с пациенти рандомизирани да получават плацебо.³⁰³ Ефикасността и безопасността на дългосрочното лечение с мипомерсен в момента са обект на преценка при пациенти с тежка НeFH, както и при пациенти със статинова „непоносимост“.

8.7. Фибрати

8.7.1. Механизъм на действие

Фибратите са агонисти на пароксизмния пролифератор-активиран рецептор- α (PPAR- α), действащ чрез транскрипционни фактори, регулиращи, освен други процеси, различни етапи от липидния и липопротеинния метаболизъм. Поради тези причини, фибратите имат добра ефикасност за понижаване на TG нива на гладно, както и на постпрандиалните TGs и на богатите на TGs липопротеинни (TRL) остатъчни частици.

8.7.2. Ефекти върху липидите

Клиничните влияния върху липидните профили варират сред представителите на фибратния клас, но е преценено че достигат 50% редукция на TG ниво, редукция с $\leq 20\%$ на нивото на LDL-C (но при високи TG нива може парадоксално да се наблюдава леко покачване на LDL-C) и повишаване на нивото на HDL-C с $\leq 20\%$. Величината на ефекта зависи силно от базалните липидни нива.³⁰⁵ Има съобщения, че и HDL-повишаващите, и TG-понижаващите ефекти на фибратите са много по-слаби (съответно 5 и 20%) в дългосрочни интервенционни изпитвания при лица с T2DM, но без повишени нива на TGs.^{306,307}

8.7.3. Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност

Клиничните ефекти на фибратите са илюстрирани главно от шест RCTs: HHS (Helsinki Heart Study), VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial), BIP (Bezafibrate Infarction Prevention), LEADER (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes); в последното изпитване към статинова терапия е бил добавен фенофибрат.^{306–311} В изпитвания за CV клиничен изход с фибрати, рисковата редукция изглежда пропорционална на степента на намаляване на не-HDL-C.⁵⁰

Макар че HHS докладва за сигнификантна редукция на клиничния изход свързан със CVD за гемфиброзил, нито FIELD, нито ACCORD проучвания включващи фенофибрат са показали редукция на общия изход от CVD. Изпитването LEADER е включило като участници мъже с артериална болест на долните крайници, но не е успяло да покаже, че безафибрат би могъл да доведе до клинично значима редукция на комбинираните крайни показатели за CVD. Има съобщения за понижаване на честотата на нефаталния MI,

макар че често като резултат от post hoc анализи. Ефектът е бил по-очевиден при лица с повишени TGs/ниски нива на HDL-C. Данните върху други параметри на клиничен изход обаче остават несигурни. Само едно проучване, ACCORD, е анализиало ефекта на фибрат, като допълнително лечение към статин. В два скорошни метаанализа, като цяло не се съобщава за полза.^{312,313} Резултатите от други метаанализи подсказват редукция на големите усложнения на CVD при пациенти с високи TGs и ниски HDL-C при пациенти лекувани с фибрати, но без намаляване на смъртността от CVD или на общата смъртност.^{314–316} И така, общата ефикасност на фибратите върху клиничния изход от CVD е много по-неубедителна от тази на статините. Напоследък беше съобщено, че един нов селективен PPAR- α модулатор (пемафибрат) е показал изразена ефикасност в редукцията на TRLs.³¹⁷ Проучването PROMINENT (Pemaafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes) е все още продължаващо изпитване за изход от CVD предназначено за оценка на ефикасността на пемафибрат при 10 000 високорискови пациенти с диабет с високи TG нива и ниски нива на HDL-C.³¹⁸ В заключение, потенциалните CV ползи от фибратите се нуждаят от допълнително потвърждение.

8.7.4. Нежелани реакции и взаимодействия

Фибратите имат по принцип добра поносимост и леки нежелани реакции, като за GI нарушения се съобщава при $<5\%$ от пациентите, а за кожни обриви при 2%.³¹⁹ По принцип, миопатията, повишените чернодробни ензими и холелитиазата са най-познатите нежелани реакции свързани с фибратна терапия.³¹⁹ За риска от миопатия се съобщава, че е 5.5-кратно по-голям при фибратна монотерапия (главно с гемфиброзил) в сравнение със статин и варира при различните фибрати и статини използвани в комбинация. Това се обяснява с фармакологичните взаимодействия между метаболизма на различни фибрати и пътищата на глюкуронидация на статините. Гемфиброзил инхибира метаболизма на статините чрез пътя на глюкуронидация, което води до изразено повишение на плазмените концентрации на статините.³²⁰ Тъй като фенофибрат не споделя фармакокинетични пътища с гемфиброзил, рискът от миопатия е много по-малък при комбинирана терапия с него.³¹⁹

За фибратите като клас се съобщава, че повишават нивата на серумния креатинин, както и на хомоцистеина в краткосрочни и дългосрочни проучвания. Повишението на серумния креатинин при фибратна терапия изглежда е напълно обратимо след спиране на лекарството. Данните от метаанализи подсказват, че редукцията на гломерулната филтрация (GFR) не е израз на нежелани ефекти върху бъбречната функция.³¹⁵ Фибратите са свързани с леко повишен риск от панкреатит.³²¹ За повишаването на хомоцистеиновите нива причинено от фибрати се смята, че има относително неутрален ефект по отношение на риска от CVD. Все пак, фибрат-индуцираното покачване на хомоцистеина може да намали покачването на нивата на HDL-C и ApoA1 и този ефект да допринесе за по-малки от очакваните от фенофибрат ползи изразяващи се в показатели за CV изход.³²²

8.8. n-3 мастни киселини

8.8.1. Механизъм на действие

n-3 (или омега-3) мастните киселини [ейкоза-пентанова киселина (EPA) и докоза-хексанова киселина (DHA)] могат да

бъдат използвани във фармакологични дози за понижаване на TGs. n-3 мастните киселини (2–4 g/ден) повлияват серумните липиди и липопротеини, по-специално концентрациите на VLDL. Подлежащият механизъм е слабо изяснен, макар че може би е свързан, макар и отчасти, със способността им да взаимодействат с PPARs и да намаляват секрецията на ApoB.

8.8.2. Ефекти върху липидите

n-3 мастните киселини редуцират TGs, но техните ефекти върху други липопротеини са незначителни. Необходими са по-подробни данни за клиничен изход, за да бъде оправдано широкото предписване на n-3 мастни киселини.³²³ Препоръчаната обща доза EPA и DHA за намаляване на TGs е била между 2–4 g/ден. Три скоростни проучвания при лица с високи TGs използвали EPA съобщават за сигнификантна редукция на серумните TG нива с до 45% по дозозависим начин.^{324–326} Данни за ефикасността на омега-3 мастните киселини да понижават серумните TGs е съобщавана и в мета-анализи.¹⁵⁷ Напоследък, изпитването EVOLVE II (EpanoVa for Lowering Very high triglycerides II) потвърждава ефикасността на омега-3 мастните киселини за понижаване на серумните TGs.³²⁷

8.8.3. Ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност

Cochrane-ов метаанализ, включващ 112 059 лица от 79 изпитвания, не докладва като цяло ефект на омега-3 PUFA's върху общата смъртност (релативен риск 0.98, 95% CI 0.90–1.03) или CV събития (релативен риск 0.99, 95% CI 0.94–1.04), а само предположение, че омега-3 мастните киселини са намалили последствията от CHD (релативен риск 0.93, 95% CI 0.88–0.97).³²⁸ Наскоро, изпитване ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes),³²⁹ в което 15 480 пациенти с DM, но без атеросклеротични CV заболявания, са рандомизирани да получават n-3 мастни киселини или плацебо, е показало липса на сигнификантна разлика в риска от сериозни съдови усложнения след среден срок на проследяване 7.4 години (релативен риск 1.00, 95% CI 0.91–1.09).

Данните продължават да бъдат неубедителни, а клиничната ефикасност на омега-3 мастните киселини изглежда е свързана с нелипидни ефекти.^{330,331} Освен това, проучвания с омега-3 мастни киселини са имали като недостатък използваната доза (1 g/ден), която не засяга в значима степен плазмените липиди, тъй като необходимата за намаляване на плазмените TGs доза е >2 g/ден. Изпитването REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial)¹⁹⁵ е имало цел да направи оценка на потенциалните ползи на омега-3 киселината (EPA) върху изхода от ASCVD при лица с повишени серумни TGs; изпитването е обхванало ~8000 пациенти на статинова терапия с нива на LDL-C между 1.0–2.6 mmol/L (41–100 mg/dL) и различни CV рискови фактори, включително персистиращо повишение на TGs между 1.7–5.6 mmol/L (150–499 mg/dL) и данни за ASCVD или DM, както и поне един друг CV рисков фактор. Употребата на високи дози (2 g b.i.d.) EPA в сравнение с плацебо (минерално масло) е довела до релативна рискова редукция ~25% (P < 0.001) на големи неблагоприятни CV последствия (MACE). Друго рандомизирано плацебо-контролирано изпитване, STRENGTH (Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with Epanova in High CV Risk Patients with Hypertriglyceridemia),³³² което има за цел да определи дали редукцията на TRLs и

остатъци при лекувани със статин пациенти ще осигури допълнителна редукция на риска от ASCVD се провежда в момента. Публикуваното напоследък VITAL (VITamin D and Omega-3 Trial), проучване с 2x2 факторен дизайн, в което здравите участници са били рандомизирани по модела 1:1 да получават витамин D3 (в доза 2000 IU дневно) vs. съответстващо плацебо, както и n-3 мастни киселини (1 g на ден под формата на капсула рибено масло съдържаща 840 mg n-3 мастни киселини, в това число 460 mg EPA и 380 mg DHA) vs. съответстващо плацебо. То показва, че добавянето на n-3 мастни киселини в доза 1 g/ден или витамин D3 в доза 2000 IU/ден не е било ефективно средство за първична превенция на CV или карциномни последствия сред здрави мъже и жени на средна възраст за период от 5 години.³³³

8.8.4. Безопасност и взаимодействия

Приложението на n-3 мастни киселини изглежда безопасно и лишено от клинично значими взаимодействия. Най-честата нежелана реакция са GI смущения. Антитромбозните ефекти могат да повишат склонността към кървене, особено когато са дадени в допълнение към аспирин/клопидогрел. Напоследък, данни от едно проучване свързват риска от простатен карцином с висок хранителен прием на n-3 PUFA's.³³⁴

8.9. Никотинова киселина

Никотиновата киселина има основно място на действие в черния дроб, както и в мастната тъкан. В черния дроб никотиновата киселина инхибира диацилглицерол ацилтрансфераза-2, което води до понижена секреция на частици VLDL, което води до редукция на плазмените нива и на частиците IDL и LDL.³³⁵ Никотиновата киселина повишава значително HDL-C и ApoA1 чрез стимулация на производството на ApoA1 в черния дроб.³³⁵ Две големи рандомизирани изпитвания с никотинова киселина – едно с ниацин с удължено освобождаване⁶⁶ и едно с ниацин плюс ларопипрант⁶⁷ – не са показали благоприятен ефект, а повишена честота на сериозни нежелани реакции. В момента в Европа няма одобрено лекарство съдържащо никотин.

8.10. Инхибитори на холестерил естер трансферен протеин

До този момент, фармакологичният подход довел до най-големите елевации на нивата на HDL-C е директна инхибиция на CETP от малко-молекулни инхибитори, които могат да индуцират по дозозависим начин повишение на HDL-C със ≥100%. Торцетрапиб е бил проучен в изпитване ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), което е спряно рано, поради повишена смъртност.³³⁶ Далцетрапиб повишава нивата на HDL-C с 30–40% без осезаем ефект върху LDL-C, предлагайки специфичен поглед към чистото покачване на HDL-C. Далцетрапиб обаче не е успял да покаже никаква полза при пациенти с ACS в изпитване dal-OUTCOMES. Евацетрапиб, който покачва нивата на HDL-C със 130% и понижава LDL-C с 37% е бил проучен в изпитване ACCELERATE,⁶³ което е прекратено, поради безполезна. Напоследък, анацетрапиб, който повишава нивата на HDL-C и ApoA-I (със 104 и съответно 36%) и понижава LDL-C и ApoB (със 17 и съответно 18%) е бил проучен в изпитване REVEAL. Анацетрапиб е редуцирал големите

коронарни последствия с 9% за среден срок от 4.1 години.⁶⁴ Величината на релативната рискова редукция изглежда е била съответна на размерите на понижението на нивото на LDL-C или на не-HDL-C.³³⁷ Това лекарство не е подложено на регулаторно одобрение.

8.11. Бъдещи перспективи

8.11.1. Нови подходи за понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност

Алтернативен подход насочен срещу PCSK9 се състои в намеса на ниво RNA. Във фаза I и фаза II изпитване, малката намесваща се в RNA (siRNA) молекула инклисиран – която инхибира синтеза на PCSK9 – е редуцирала LDL-C с до 50% и редукцията е била дозозависима. Пониженията в нивата на PCSK9 и LDL-C са били с трайност ≤ 6 месеца.^{338,339} Не са установени специфични сериозни нежелани реакции. В момента, проучване HPS4/TIMI65/ORION4 с планирана средна продължителност 5 години сравнява инклисиран vs. плацебо сред 15 000 пациенти с прекаран MI или инсулт.

Бемпедоевата киселина е нова, първа от този клас малка перорална молекула, която потиска холестероловата синтеза чрез инхибиране на действието на ATP цитрат лиаза, цитозолен ензим по пътя към 3-хидрокси-3-метилглутарилко-ензим А редуктазата.³⁴⁰ До този момент, тя е тествана при пациенти с диабет и при пациенти с или без статинова „непоносимост“. Като монотерапия бемпедоевата киселина редуцира нивата на LDL-C с 30%, а в комбинация с езетимиб – с 50%. Бемпедоевата киселина се тества в момента във фаза III изпитвания и някои от тях са приключили.^{341,342}

8.11.2. Нови подходи за понижаване на богатите на триглицериди липопротеини и техните остатъци

Тъй като генетични проучвания показват, че недостигът на ангиопоедин-подобния протеин 3 (ANGPTL3) предпазва от атеросклеротична болест и че връзката е каузална,³⁴³ беше разработено ANGPTL3 антитяло (евинакумаб). Получени са данни, че евинакумаб понижава нивата на TGs, LDL-C и Lp(a) при пациенти с HoFH.³⁴⁴ Друг подход, който сега е в процес на изследване е инхибицията на производството на ANGPTL3 с антисенс олигонуклеотиди.³⁴⁵ IONIS-ANGPTL3-LRx, антисенс олигонуклеотид, който действа срещу ANGPTL3, друг особено важен протеин в клирънса на TRLs, редуцира плазмените TGs с около 85%. И така, бъдещето може да осигури средства за подобряване на клирънса на TRL, което ще окаже влияние върху атерогенното натоварване причинено от остатъчните частици.

Бързото развитие на ген-заглушителна технология позволи атакуването на протеини (ApoC-III), които играят решаваща роля в регулацията на процесите на клирънс на TRL. Разработен е антисенс олигонуклеотид от второ поколение насочен срещу ApoC-III mRNA.³⁴⁶ В две фаза III изпитвания е направена оценка на безопасността и ефикасността на воланесорсен при пациенти с повишени TG нива.^{347,348} Воланесорсен е редуцирал плазмените TGs с ~70%, а ApoC-III с 80–90%.³⁴⁹ Напоследък, ЕМА даде маркетингово разрешение на Waylivra (воланесорсен), като добавка към храната при възрастни пациенти с генетично потвърден синдром на фамилен хиломикронемия (FCS), които са с висок риск от

панкреатит, при които отговорът към диета и TG-понижаваща терапия е бил недостатъчен.

8.11.3. Нови подходи за увеличаване на холестерола в липопротеините с висока плътност

Макар и генетичните проучвания да подсказват, че ниските нива на HDL-C не са причина за ASCVD, което поставя под съмнение вероятността да съществуват варианти на бъдещо лечение за покачване на нивата на HDL-C потискащо развитието на CVD, на хоризонта се появиха големи разработки в търсенето на ефикасни средства за повишаване на нивата на HDL-C и ApoA1 съпроводени от ползи по отношение на атеросклеротичните и CV последствия. От една страна, интересът е фокусиран върху ApoA1-миметични пептиди и рекомбинантни форми на HDL притежаващи потенциал за ин vivo ремоделиране на HDL частици и засилено кардиопротективно действие.³⁵⁰ От друга страна, в процес на разработка са средства засилващи катаболизма на богатите на TG липопротеини, като например антисенс олигонуклеотиди на ApoC-III, водещи до едновременно редукция на TGs (~70%) и силно покачване на HDL-C (~40%) при хипертриглицеридемия.³⁵¹ Важно обаче е, че понастоящем ни липсва разбиране за връзка между модела на покачване на нивата на HDL/ApoA-I и възможна антиатерогенна функция на частиците HDL.

8.11.4. Нови подходи за понижаване на нивата на липопротеин (a)

Друг подход в процес на проучване е селективно понижаване на концентрациите на Lp(a). В момента се прави оценка в клинични условия на основаващи се на RNA терапии. Резултатите от проучвания на един антисенс олигонуклеотид при пациенти с нормални стойности на Lp(a), както и при пациенти с повишени концентрации на Lp(a), са показали редукция с >90%.³⁵² Тези подходи в момента се оценяват във фаза II-III проучвания и е запланувано изпитване за клиничен изход – дали редукцията на Lp(a) води до намаляване на риска.

8.12. Стратегии за контрол на плазмения холестерол

Макар че при много пациенти прицелните стойности на LDL-C се постигат с монотерапия, значителен дял пациенти с висок риск или с много високи нива на LDL-C се нуждаят от допълнително лечение. В тези случаи има основания за комбинирана терапия. При пациенти с много висок риск и с персистиращ висок риск, въпреки максимално поносимото статиново лечение, се препоръчва лечение в комбинация с езетимиб и, ако все още целта не е постигната, се препоръчва добавянето на PCSK9 инхибитор (вижте *Фигура 4* и Препоръки за фармакологично понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност). Трябва да се има предвид, че е оправдано и директно добавяне на PCSK9 инхибитор към статин^{120,290} (*Фигура 4*).

Както е показано във *Фигура 3*, очакваната клинична полза от лечение целящо понижаване на нивото на LDL-C може да бъде изчислена при всяко лице; тя зависи от интензивността на терапията, базалното ниво на LDL-C и изчисления базален риск от ASCVD. Този прост алгоритъм може да се използва, за да помогне на клинициста да избере подходящата терапия, да се изчислят очакваните ползи от по-

Препоръки за фармакологично понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност

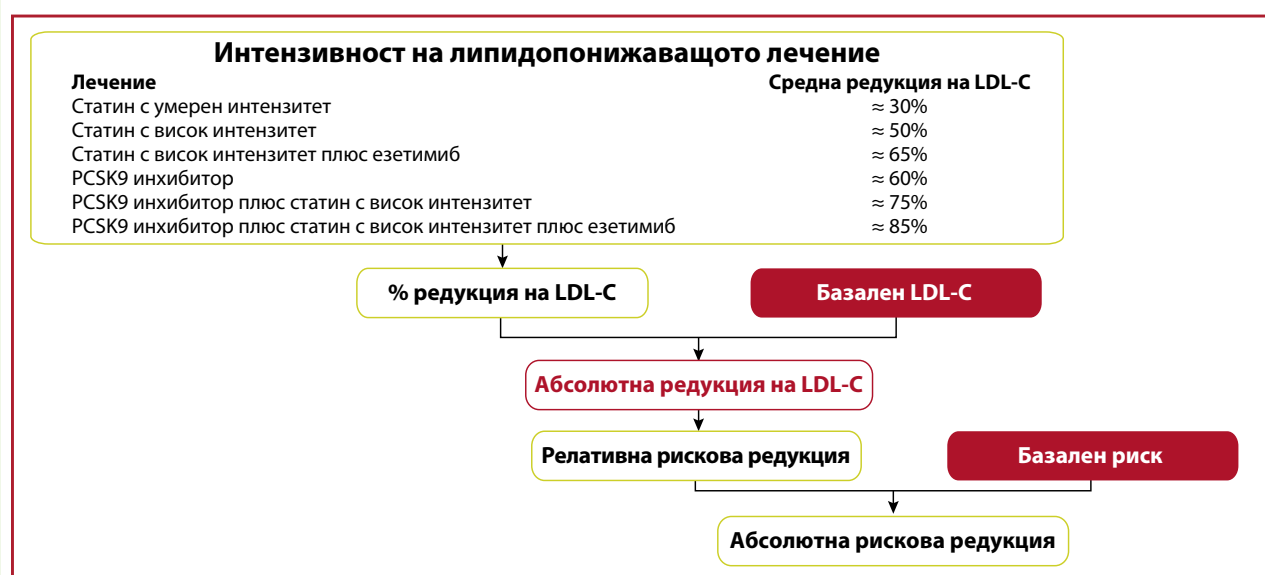
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се предписване на статин с висок интензитет до най-високата поносима доза с цел постигане на прицелни стойности съответстващи на специфичните нива на риск. ^{32,34,38}	I	A
Ако прицелните стойности ^c не бъдат постигнати с максимално поносима доза статин се препоръчва комбинация с езетимиб. ³³	I	B
За първична превенция при пациенти с много висок риск, но без FH, ако прицелната стойност на LDL-C не е постигната с максимално поносима доза статин и езетимиб, може да се вземе предвид комбинация с PCSK9 инхибитор.	IIb	C
За вторична превенция при пациенти с много висок риск недостигащи прицелната си стойност ^c с максимална поносима доза статин и езетимиб се препоръчва комбинация с PCSK9 инхибитор. ^{119,120}	I	A
При много високорискови пациенти с FH (т.е., наличие и н ASCVD или друг голям рисков фактор), които не достигат прицелната си стойност ^c с максимално поносима доза статин и езетимиб се препоръчва комбинация с PCSK9 инхибитор.	I	C
Ако базиран на статин режим не е понесен в никаква дозировка (дори и след повторна проба), трябва да се вземе предвид езетимиб. ^{197,265,353}	IIa	C
Ако режим на базата на статин не е понесен в никаква дозировка (дори и след повторна проба), може да се вземе предвид и добавяне на PCSK9 инхибитор към езетимиб. ^{197,265,353}	IIb	C
Ако прицелната стойност не е постигната, може да се вземе предвид комбиниране на статин със секвестрант на жлъчната киселина.	IIb	C

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; FH = фамилна хиперхолестеролемия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

^a Клас на препоръките

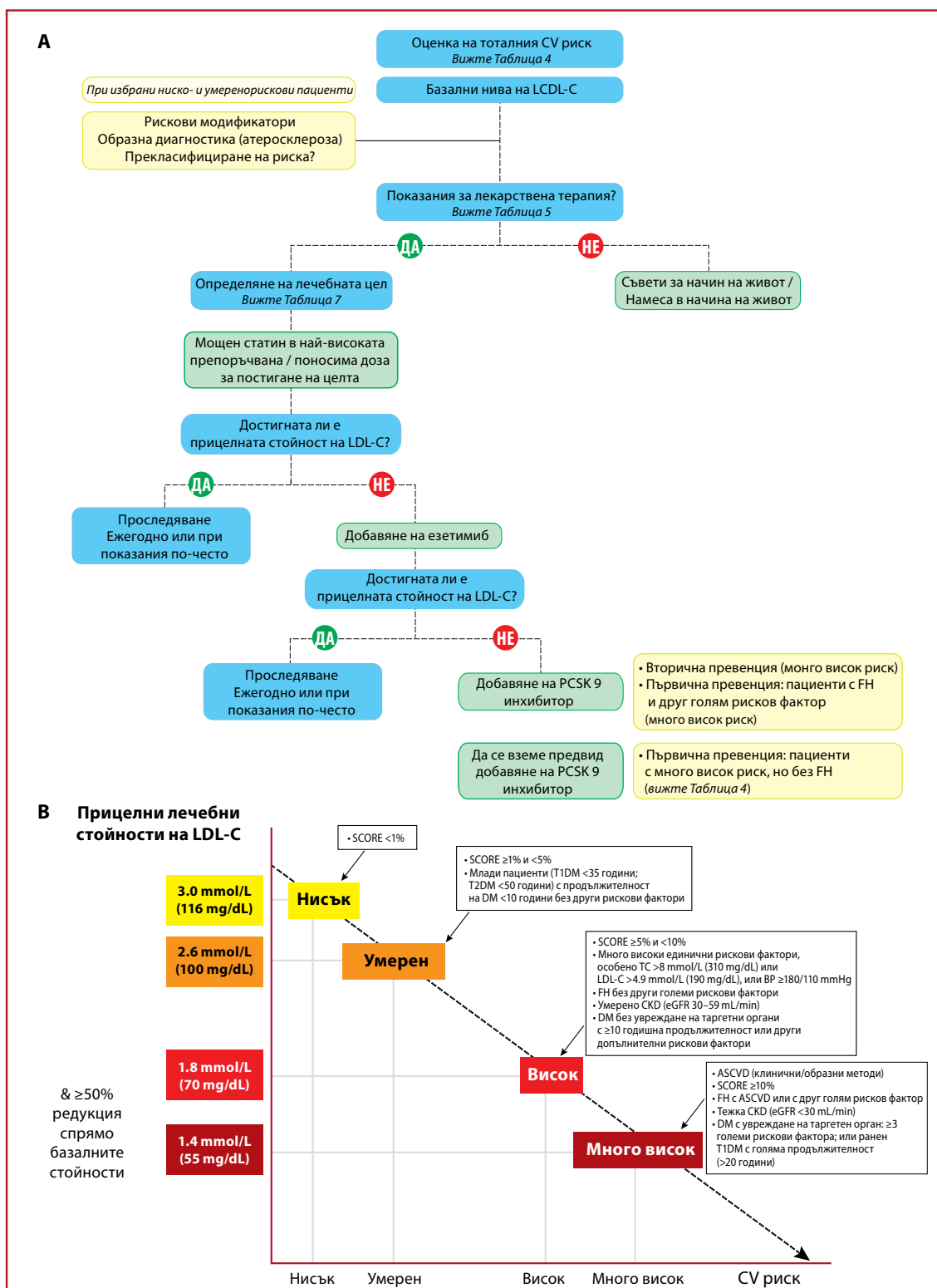
^b Ниво на доказателственост.

^c За дефиниции вижте Таблица 7.



Фигура 3: Очаквана клинична полза от терапии понижавачи холестерола в липопротеините с ниска плътност.

Очакваната клинична полза от провеждането на лечение за понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност може да се изчисли при всяко лице; тя зависи от интензитета на терапията, базалното ниво на холестерола в липопротеини с ниска плътност, очакваната постижима абсолютна редукция на холестерола в липопротеини с ниска плътност и базално ниво на риска от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания. Трябва да бъде избран интензитет на терапията с цел постигане на пропорционална редукция на холестерола в липопротеини с ниска плътност, определен въз основа на изчисления риск от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания при пациента. Умножението на пропорционалната редукция на холестерола в липопротеини с ниска плътност по базалното ниво на холестерола в липопротеините с ниска плътност при лицето показва очакваната абсолютна редукция на холестерола в липопротеините с ниска плътност, която най-вероятно ще бъде постигната с тази терапия. Тъй като всяка абсолютна редукция с 1.0 mmol/L на холестерола в липопротеини с ниска плътност е свързана с 20% редукция на риска от сърдечносъдови усложнения, по-големи абсолютни редукции на холестерола в липопротеини с ниска плътност водят до по-голяма пропорционална редукция на риска. Умножаването на пропорционалната редукция на риска свързана с постигнатата абсолютната редукция на холестерола в липопротеините с ниска плътност по базалния риск от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания при пациента определя очакваната абсолютна рискова редукция при същото лице. LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.



Фигура 4: (А) Лечебен алгоритъм за фармакологично понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност. (В) Прицелни стойности на лечението на холестерола в липопротеините с ниска плътност във всички категории тотален риск от сърдечносъдови заболявания.

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; BP = кръвно налягане; CKD = хронична бъбречна недостатъчност; CV = сърдечносъдов/а/о/и; DM = захарен диабет; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; FH = фамилна хиперхолестеролемия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; SCORE = систематична оценка на коронарния риск; T1DM = DM тип 1; T2DM = DM тип 2; TC = общ холестерол.

нижаващата LDL-C терапия и да помогне за информирано обсъждане с пациентите. С цел улесняване на позоваването, Допълнителна таблица 3 предоставя преглед на абсолютните редукции на LDL-C, които могат да бъдат постигнати с разнообразни терапевтични подходи при конкретни базални нива на LDL-C.

8.13. Стратегии за контрол на плазмените триглицериди

Макар че рискът от CVD нараства, когато TGs на гладно са >1.7 mmol/L (>150 mg/dL),⁵⁶ употребата на лекарства за понижаване на TG нива може да се вземе предвид само при високорискови пациенти, когато TGs са >2.3 mmol/L (>200 mg/dL) и когато TGs не могат да бъдат понижени с мерки насочени към начина на живот. Използваните фармакологични намеси включват статини, фибрати, PCSK9 инхибитори и n-3 PUFAs. Метаанализ на 10 изпитвания при лица лекувани с различни понижавачи серумните TGs средства (фибрати, ниацин и n-3 PUFAs) съобщава за 12% редукция на CV клинични събития.³⁵⁴ Напоследък, изпитването REDUCE-IT¹⁹⁴ е показало, че при лекувани със статин пациенти с висок CV риск и с TG нива между 135–499 mg/dL (1.52–1.63 mmol/L) висока доза икозапент етил – стабилна и силно пречистена EPA (2 g) приемана b.i.d. – е довела до сигнификантна редукция на риска от исхемични усложнения, включително CV смърт, с близо една четвърт за среден период на проследяване 4.9 години. В допълнение, изпитване VITAL показва, че n-3 мастни киселини в най-ниската доза 1 g/ден не са ефективни за първична превенция на CV или карциномни последствия сред здрави мъже и жени на средна възраст за 5-годишен период на проследяване.³³³ Препоръките за лечение на HTG са дадени по-долу.

Препоръки за лекарствено лечение при пациенти с хипертриглицеридемия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Лечение със статин се препоръчва като първи лекарствен избор с цел редуциране на риска от CVD при високорискови лица с хипертриглицеридемия (TG нива >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)). ³⁵⁵	I	B
При високо (или повече) рискови пациенти с TG нива в диапазон 1.5–5.6 mmol/L (135–499 mg/dL), въпреки статиново лечение, трябва да се вземат предвид n-3 PUFAs (икозапент етил 2 g/ден) в комбинация със статин. ¹⁹⁴	IIa	B
В първичната превенция на пациенти, които са с прицелни нива на LDL-C, но с TG нива >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), може да се вземе предвид фенофибрат или безафибрат в комбинация със статини. ^{305–307,356}	IIb	B
При високорискови пациенти, които са с прицелни нива на LDL-C, с TG нива >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), може да се вземе предвид фенофибрат или безафибрат в комбинация със статини. ^{305–307,356}	IIb	C

CVD = сърдечносъдови заболявания; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; PUFA = полиненаситени мастни киселини; TG = триглицеридни.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

9. Подход към дислипидемите в различни клинични ситуации

9.1. Фамилни дислипидемии

Нивата на плазмените липиди са определени в много голяма степен от генетични фактори. В по-крайните си форми те се проявяват като фамилни дислипидемии. Идентифицирани са редица моногенни липидни нарушения; най-често от тях е FH, която е силно свързана със CVD (Таблица 11). Като цяло, моделът на унаследяване при пациент с дислипидемия често не подсказва, че има нарушение в един единствен основен ген (моногенно нарушение) причиняващ аномалията; той произлиза по-скоро от унаследяване на повече от един генен вариант засягащ липопротеинния метаболизъм, който би могъл само по себе си да има относително слаб ефект, но в комбинация с друг или други да оказва по-голямо влияние върху TC, TGs или HDL-C. Моделът на унаследяване е полигенен.³⁵⁷ Често се установява, че висок LDL-C, високи TG нива или ниски HDL-C нива имат няколко члена на фамилията.

9.1.1. Фамилна комбинирана хиперлипидемия

Фамилната комбинирана хиперлипидемия (FCH) е силно разпространена смесена дислипидемия (1:100–200), характеризираща се с повишени нива на LDL-C, TGs, или и двете, и е важна причина за преждевременна CAD. FCH е комплексно заболяване, а фенотипът се определя от взаимодействието на гени с множествена податливост и околната среда. Тя се припокрива значително с дислипидемичните фенотипи при T2DM и MetS. Дори и в рамките на една фамилия, фенотипът показва висока степен на между- и вътреличностна вариационност по отношение на липидните стойности (TGs, LDL-C, HDL-C и ApoB). FCH няма моногенна компонента и не е свързана с единична генна причина, но фенотипът е висок LDL-C и/или високи TGs.^{358,359} По тази причина, диагнозата често се пропуска в клиничната практика; комбинацията от ApoB >120 mg/dL и TGs >1.5 mmol/L (>133 mg/dL) с фамилна анамнеза за преждевременни CVD може да се използва за идентифициране на лица, които най-вероятно имат FCH.³⁶⁰

Схващането за смесена дислипидемия има и важно клинично значение за оценка на CV риск. То подчертава, че при вземането на решение колко интензивно да бъде лечението на дислипидемията трябва да се обръща внимание на фамилната анамнеза и че повишените нива на LDL-C предвещават по-висок риск, ако е налице и HTG. Статиновото лечение намалява в еднаква относителна степен CV риск при лица с HTG, както и при лица без такава дислипидемия. Тъй като абсолютният риск е често по-голям при лица с HTG, те могат да имат по тази причина много голяма полза от понижавача LDL терапия.

9.1.2. Фамилна хиперхолестеролемия

9.1.2.1. Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

FH е честа кодминантна моногенна дислипидемия причиняваща преждевременни CVD, поради пожизнена елевация на плазмените нива на LDL-C. Ако бъде оставена без лечение, мъже и жени с HeFH типично развиват ранна CAD преди съответна възраст 55 и 60 години. Изчисленият риск от CHD сред лица със сигурна или вероятна HeFH е най-малко 10 пъти по-висок. Все пак, ранното диагностициране и правилното лечение може да намали драматично риска от

Таблица 11: Генетични нарушения на липопротеинния метаболизъм

Нарушение	Честота	Ген(и)	Ефекти върху липопротеините
HeFH	1 на 200–250	LDLR APO B PCSK9	↑LDL-C
HoFH	1 на 160 000–320 000	LDLR APO B PCSK9	↑↑LDL-C
FCH	1 на 100/200	USF1 + модифициращи гени	↑LDL-CV ↑LDL-C ↑ApoB
Фамилна дисбеталипопротеинемия	1 на 5000	APO E	↑↑IDL и хиломикронни остатъци (βVLDL)
Фамилен липопротеинлипазен дефицит (фамилен хиломикронен синдром)	2 на 106	LPL APO C2 ApoAV, GPIIIBP1 LMF1	↑↑хиломикрони и VLDL-C
Болест на Tangier (ан-алфалипопротеинемия)	1 на 10 ⁶	ABCA1	↓↓HDL-C
Фамилен дефицит на LCAT	1 на 10 ⁶	LCAT	↓HDL-C

Apo = аполипопротеин; FCH = фамилна комбинирана хиперлипидемия; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; HeFH = хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия; HoFH = хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия; IDL = липопротеин с междинна плътност; LCAT = лецитин холестерол ацилтрансфераза; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; VLDL = холестерол в липопротеини с много ниска плътност.

Таблица 12: Диагностични критерии за фамилна хиперхолестеролемия на Dutch Lipid Clinic Network

Критерии	Точки
1) Фамилна анамнеза	
Роднина по първа линия с известна преждевременна (мъже на възраст <55 години; жени <60 години) коронарна или съдова болест, или роднина по първа линия с известен LDL-C над 95-ия перцентил	1
Роднина по първа линия със сухожилни ксантоми и/или корнеален аркус, или деца на възраст <18 години с LDL-C над 95-ия перцентил	2
2) Клинична анамнеза	
Пациенти с преждевременна (мъже на възраст <55 години; жени <60 години) CAD	2
Пациенти с преждевременно (мъже на възраст <55 години; жени <60 години) мозъчно или периферно съдово заболяване	1
3) Физикален статус^a	
Сухожилни ксантоми	6
Корнелен аркус преди навършване на 45 години	4
4) Нива на LDL-C (без лечение)	
LDL-C ≥8.5 mmol/L (≥325 mg/dL)	8
LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
5) Анализ на DNA	
Функционална мутация в гените LDLR, apoB или PCSK9	8
За групиране се избира само един, най-високият приложим скор; диагнозата се базира на общия брой получени точки	
За „сигурна“ диагноза FH са необходими >8 точки	
За „вероятна“ диагноза FH са необходими 6–8 точки	
За „възможна“ диагноза FH са необходими 3–5 точки	
CAD = коронарна артериална болест; FH = фамилна хиперхолестеролемия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.	
^a Изключват се взаимно един-друг (напр. максимум 6 точки, ако са налице и двата признака).	

CAD. Честотата на HeFH се изчислява на 1/200–250,³⁶¹ което означава общ брой случаи между 14–34 милиона в целия свят.^{362,363} Само малка част от тези случаи е идентифицирана и правилно лекувана.

FH е моногенно заболяване, причинено от мутации със загуба на функция на LDLR или apoB гени, или мутация с при-

добиване на функция в PCSK9 ген; около 95% от случаите на FH са причинени от мутации в LDLR. В LDLR са идентифицирани повече от 1000 различни мутации, които причиняват FH. Различните мутации водят до намалена функция или пълна загуба на функция, като последната е свързана с по-тежка хиперхолестеролемия и CVD.

Диагностиката на FH се базира обикновено на клиничната картина. Обичайно използваните критерии на Dutch Lipid Clinic Network са показани в Таблица 12. Други критерии са регистърът на Simon Broome или критериите на WHO.^{364,365}

Диагнозата може да бъде потвърдена чрез демонстриране на причиняващи мутации в патогенните гени. В повечето проучвания обаче честотата на доловимите мутации при пациенти с клинично доказана или вероятна HeFH е между 60–80%. Това подсказва, че значителна част от пациентите с FH имат или полигенна причина за заболяването или че са включени други гени, които се нуждаят от идентифициране.

Генетично тестване и каскаден скрининг. Пробанди (индексни случаи) трябва да бъдат идентифицирани съгласно следните критерии:

- TC ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) без лечение при възрастен или възрастен член на семейството (или >95 -та персентила по възраст и пол за страната);
- Преждевременна CHD при пациент или при член на семейството;
- Сухожилни ксантоми при пациента или при член на семейството; или
- Внезапна преждевременна сърдечна смърт на член на семейството.

Каскаден скрининг на фамилен членове на установен съответен случай позволява ефикасна идентификация на нови случаи. Каскаден скрининг се извършва най-добре в липидна клиника. В повечето семейства случаите могат да бъдат идентифицирани с изследване на TC или LDL-C; все пак, при неуточнена причиняваща мутация се препоръчва генетично тестване.

Холестерол-понижаващото лечение трябва да бъде иницирано възможно най-бързо след поставяне на диагнозата. За подобряване на рисковата оценка се препоръчва употреба на образни методи с цел откриване на безсимптомна атеросклероза. Концепцията за кумулативно холестеролово обременяване илюстрира значението на ранното лечение (за децата вижте по долу). Лечението трябва да бъде иницирано с високоинтензивна статина терапия, в повечето случаи в комбинация с езетимиб. При пациенти с FH с много висок риск от ASCVD поради предшестваща анамнеза за ASCVD или друг голям рисков фактор, целите за LDL-C са $\geq 50\%$ редукция на LDL-C спрямо базата и LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). В отсъствието на ASCVD или друг голям рисков фактор, пациенти с FH се категоризират като висок риск, а целите по отношение на LDL-C са редукция с $\geq 50\%$ на LDL-C спрямо базата и LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL).

PCSK9 инхибитори понижават нивата на LDL-C с до 60% при добавяне към статин. Две RCTs съобщават за благоприятен ефект върху клиничните крайни показатели при пациенти с ASCVD без FH.^{119,120} PCSK9 инхибитори се препоръчват при много високорискови пациенти с FH, ако целта на лечение не е постигната с максимално поносима доза статин плюс езетимиб. PCSK9 инхибитори се препоръчват и при пациенти с FH, които не могат да понесат статини.^{366,367}

Препоръките за откриване и лечение на пациенти с HeFH са показани по-долу.

9.1.2.2. Хомозиготна фамилен хиперхолестеролемия.

HoFH е рядко и животозастрашаващо заболяване. Клиничната картина се характеризира с разпространени ксантоми, изразени преждевременни и прогресиращи CVD и TC >13 mmol/L (>500 mg/dL). Повечето пациенти развиват CAD и аортна стеноза преди навършване на 20 години и умира

Препоръки за откриването и лечение на пациенти с хетерозиготна фамилен хиперхолестеролемия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се диагнозата FH да се вземе предвид при: пациенти със CHD на възраст <55 години за мъже и <60 години за жени, при лица имащи роднини с преждевременни фатални или нефатални CVD, при лица имащи роднини със сухожилни ксантоми, при лица със силно повишен LDL-C [за възрастни >5 mmol/L (>190 mg/dL), за деца >4 mmol/L (>150 mg/dL)] и при роднини по първа линия на пациенти с FH.	I	C
Препоръчва се FH да бъде диагностицирана с помощта на клинични критерии и потвърдена по възможност с анализ на DNA.	I	C
След поставяне на диагнозата при съответния случай се препоръчва фамилен каскаден скрининг.	I	C
Препоръчва се пациенти с FH и с ASCVD или друг голям рисков фактор да бъдат лекувани като много високорискови, а тези без предшестващи ASCVD или други рискови фактори да бъдат лекувани като високорискови.	I	C
При пациенти с FH и с ASCVD, които са много високорискови, се препоръчва лечение с цел постигане на редукция с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). При невъзможност за постигане на целите се препоръчва лекарствена комбинация.	I	C
За първична превенция при лица с FH и много висок риск трябва да се вземе предвид редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL).	IIa	C
Лечение с PCSK9 инхибитор се препоръчва при много високорискови пациенти с FH, ако с максимално поносима доза статин плюс езетимиб не е постигната целта на лечението.	I	C
При деца се препоръчва тестване за FH от 5-годишна възраст или по-рано, ако има суспекция за HoFH.	I	C
Деца с FH трябва да бъдат обучени да възприемат подходяща диета и да бъдат лекувани със статин от 8–10-годишна възраст. При възраст >10 години целта на лечението трябва да бъде LDL-C <3.5 mmol/L (<135 mg/dL).	IIa	C

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; CHD = коронарна сърдечна болест; CVD = сърдечносъдови заболявания; FH = фамилен хиперхолестеролемия; HoFH = хомозиготна FH; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; PCSK9 = пропротеин конвераза субтилизин/кексин тип 9.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

преди 30-годишна възраст. Честотата на HoFH се изчислява на 1/160 000–1/320 000. Ранната идентификация на тези деца и незабавното насочване към специализирана клиника са много важни. Пациентите трябва да бъдат лекувани с интензивна LDL-понижаваща лекарствена терапия и, когато е възможно, с липопротеинова афереза. Това лечение (на всеки 12 седмици) може да понижи плазмените нива на LDL-C с 55–70%. Честотата на процедурата може да бъде пригодена към всеки пациент, тъй като липидните нива, симптомите и други свързани с болестта параметри се променят. Трябва да бъде поддържана максимално поносима фармакологич-

на терапия.³⁶⁸ За по-подробно обсъждане на HoFH, вижте публикувания консунсус на EAS.^{366,368}

9.1.2.3. Фамилна хиперхолестеролемия при деца.

FH се диагностицира при деца въз основа на фенотипни критерии, включително повишен LDL-C плюс фамилна анамнеза за повишен LDL-C, преждевременни CAD и/или положителен генетичен тест.³⁶⁹ Тестът по време на детството е оптимален период за разграничаване между FH и не-FH с помощта на LDL-C. При деца с фамилна анамнеза за висок холестерол или преждевременни CHD приетата граница е ≥ 4.0 mmol/L (≥ 160 mg/dL). Ако един родител има установен генетичен дефект, диагностичното ниво за детето е ≥ 3.5 mmol/L (≥ 130 mg/dL). При детето се предлага по възможност генетично тестване.

Въпреки че не са проведени плацебо-контролирани изпитвания при деца, обсервационните проучвания подсказваха, че ранното лечение може да редуцира обременяването с LDL-C, да подобри ендотелната функция, значително да забави развитието на атеросклероза и да подобри клиничния изход.^{369–371} Лечението на деца с FH включва здравословен начин на живот и статиново лечение. Здравословното за сърцето хранене трябва да бъде възприето в ранния живот, а статиново лечение трябва да се вземе предвид във възрастта 6–10 години. Статиновото лечение трябва да бъде започнато в ниски дози и дозата трябва да бъде повишавана до достигане на прицелни стойности.³⁷² Целта при деца >10-годишна възраст е LDL-C <3.5 mmol/L (<135 mg/dL), а в още по-малка възраст $\geq 50\%$ редукция на LDL-C.

9.1.3. Фамилна дисбеталипопротеинемия

Фамилната дисбеталипопротеинемия (т.е. хиперлипопротеинемия тип III; болест на отстраняването на остатъците) е рядка и по принцип се унаследява като автозомно рецесивно разстройство с променлива пенетрантност. Фамилната дисбеталипопротеинемия води до характерен клиничен синдром, при който преди лечение са повишени едновременно TC и TGs, обикновено и двата са в диапазон 7–10 mmol/L. При тежки случаи, пациентите развиват туберо-еруптивни ксантоми, особено върху лактите и коленете, и палмарни ксантоми в кожните гънки на дланите и китките. Рискът от CAD е много висок, а често се развива ускорена атеросклероза на феморалните и тибиялните артерии. Обикновено синдромът не е проявен в млада възраст или при жени преди менопауза. Мнозинството от случаите са хомозиготни за E2 изоформата на ApoE. ApoE има важно значение за чернодробния клирънс на хиломикронни остатъци и IDL. ApoE2 се свързва към чернодробните рецептори не толкова силно, колкото E3 и E4 изоформите. Без някаква придружаваща причина за дислипидемия обаче, като дислипидемия свързана с HTG, DM, затлъстяване или хипотиреоидизъм,^{373–375} ApoE2 хомозиготността обикновено не причинява фамилна дисбеталипопротеинемия.

Откриването на ApoE2 хомозиготност при дислипидемичен пациент има диагностична стойност, а изследването на изоформите на ApoE сега е достъпно в повечето клинични лаборатории. Наличието на холестеролни остатъци характерни за фамилната дисбеталипопротеинемия може да бъде предсказано надеждно въз основа на плазмените нива на холестерола, TGs и ApoB.³⁷⁶ При потвърдена суспекция може да се извърши генотипизиране на ApoE. При по-възрастни пациенти с ксантоми наподобяващи тези при фамилна дисбеталипопротеинемия, за които се оказва че не са хомозиготни за ApoE2, трябва да се търси парапротеин. Лечението

на фамилната дисбеталипопротеинемия трябва да бъде иницирано в специализирана клиника. В повечето случаи има добър отговор към лечение със статин или, ако доминират високи TGs, фибрат; често може да има нужда от комбинация на статин с фибрат.

9.1.4. Генетични причини за хипертриглицеридемия

Макар че генетичната етиология на HTG изглежда много сложна, нови данни разшириха генетичните ни разбирания за HTG, особено за хиломикронемията.^{37,226,377} Умереното покачване на TG нива (между 2.0–10.0 mmol/L) се причинява от полигенния ефект на множество гени повлияващи производството на VLDL, както и отстраняването им. Тежката моногенна HTG причинява хиломикронемия, панкреатит и липидни отлагания. Досега са разпознати мутации на шест гена (LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GPIHBP1 и GPD1) с моногенни ефекти, които водят до тежки елевации на серумните TGs, поради разрушаване на пътищата за отстраняване на хиломикрони. Тези мутации се унаследяват по автозомно рецесивни начини и са редки. Дълбокият дефект в катаболизма на хиломикроните и VLDL води до хиломикронемия и TG нива >11.2 mmol/L (>1000 mg/dL), с мътен и млекоподобен серум. Тежка HTG се наблюдава при пациенти, които са хомозиготни или със сложна хетерозиготност на мутациите за ензим LPL, както и в други гени свързани с метаболизма на богатите на TGs липопротеини.

Хетерозиготните носители на същите тези генни мутации често се проявяват с умерени елевации на серумните TG нива, които ги излагат на повишен риск от CVD.³⁷⁸ Напоследък беше разработена и тествана в клинични изпитвания генна терапия при дефицит на LPL,³⁷⁹ а през 2013 г. ЕМА одобри алипогена типарвовек. Тази терапия обаче не е вече налична. Мутация тип придобиване на функция в apoC3, която води до високи нива на ApoC-III, може също да предизвика тежка HTG чрез инхибиране на активността на LPL, докато мутациите тип загуба на функция са свързани с благоприятен липиден профил с ниски TG нива.³⁸⁰ Наличните данни повишиха вероятността ApoC-III да стане нов прицел на липидни лекарства.

9.1.4.1. Действия за превенция на остър панкреатит при тежка хипертриглицеридемия

Рискът от панкреатит е клинично значим, ако TGs са >10 mmol/L (880 mg/dL), особено ако е свързан с фамилна хиломикронемия, когато действията за предпазване от остър панкреатит са задължителни.^{381,382} Забележете, HTG е причина при 10% от всички случаи на панкреатит, а пациентите могат да развият панкреатит даже и при стойност на TG си концентрация 5–10 mmol/L (440–880 mg/dL). Скорешни данни от проспективно кохортно проучване съобщават, че рискът от остър панкреатит се увеличава значително над квартилите на серумните TGs, което подчертава факта, че серумните TGs може би са били подценени като рисков фактор.³⁸³ Всеки фактор, който повишава производството на VLDL, може да увеличи риска от панкреатит, като алкохолната консумация е най-честият допринасящ фактор. Пациентът трябва да бъде хоспитализиран при наличие на симптоматика или трябва да бъде предприето внимателно и плътно проследяване на TG стойности на пациента. Задължително е ограничаването на калориите и мастното съдържание (препоръките са за 10–15%) в храната и въздържане от употреба на алкохол. Трябва да бъде иници-

рана фибратна терапия (фенофибрат) при допълнителна терапия с n-3 мастни киселини (2–4 g/ден). При тежки случаи може да се вземе предвид и ломитапид.³⁷ При пациенти със DM трябва да бъде иницирана инсулинова терапия с цел постигане на добър гликемичен контрол. По принцип, в рамките на 2–5 дни се наблюдава рязко понижение на TG стойности. В остри условия плазмаферезата е в състояние да понижи бързо TG нива.³⁸⁴ Напоследък, като допълнение към диетата при възрастни пациенти с генетично потвърдена FCS, които са с висок риск от панкреатит, ЕМА одобри използването на воланесорсен.

9.1.5. Други генетични нарушения на липопротеинния метаболизъм

Понякога се срещат пациенти с извънредно ниски нива на LDL-C или HDL-C. Най-честата форма на генетична дислипидемия е хипобеталипопротеинемията, която е с доминантно унаследяване и често се дължи на окастриране на ApoB. Серумният LDL-C е типично между 0.5–1.5 mmol/L (20–60 mg/dL). По-силен дефицит на ApoB се среща при абеталипопротеинемия, при която стеаторея и неврологични или други усложнения налагат лечение от специалист. Почти липсващи нива на HDL-C се срещат при болест на Tangier (аналфалипопротеинемия), а много ниски нива на HDL-C има при дефицит на лецитин холестерол ацилтрансфераза (LCAT). Тези две състояния са свързани с отчетливи клинични синдроми и налагат изследване от специалист. Много високи нива на HDL-C се откриват при пациенти с дефицит на CETP. При херетозиготните форми типично се наблюдават нива от 2.0–2.3 mmol/L (80–90 mg/dL), а при хомозиготи се наблюдават нива ≥ 5 mmol/L (≥ 200 mg/dL). Това състояние не е свързано с атеросклеротични заболявания и може би дори е свързано с намален риск.

Дефицитът на лизозомна кисела липаза или състоянието на натрупване на холестеролови естери (при деца с болест на Wolman) са рядка причина (рецесивна трансмисия) за повишен LDL-C и нисък HDL-C, придружена от хепатомегалия и микровезикуларна хепатостеатоза. Статиновото лечение наистина понижава нивата на LDL-C и следователно би могло да предотврати ASCVD при тези пациенти, но не може да спре прогресията на чернодробното увреждане. Лечението с PCSK9 инхибитор може даже да доведе до още по-голямо претоварване на лизозомите.³⁸⁵ В близко бъдеще, ензимната заместителна терапия със себелипаза алфа би могла да предложи терапевтично решение.³⁸⁶

9.2. Жени

Малко рандомизирани изпитвания със статини съобщават отделно за сигнификантни CV ползи при жени,^{387,389} най-вече защото жените не са достатъчно представени в статинови изпитвания.

9.2.1. Ефекти на статините за първична и вторична превенция

Преди имаше противоречия по въпроса дали статините са ефективни за първична превенция при жени. Използвайки публикувани данни, Cochrane-ов анализ от 2013 г. показва, че статиновата терапия за първична превенция редуцира общата смъртност, съдовите усложнения и реваскуларизациите, а пропорционалните ефекти при жени са подобни на тези при мъже.²¹³ Колаборацията на CTT е осигурила по-

пълна оценка на данните чрез подробен анализ на IPD от 22 изпитвания на статини vs. контрола и пет изпитвания на по-интензивна vs. по-малко интензивна терапия.³⁵ Като цяло, 46 675 (27%) от 174 149 участници са били жени и след корекция за независими от пола разлики пропорционалното намаление за всеки mmol/L редукция на LDL-C на големите съдови усложнения, големите коронарни последствия, коронарната реваскуларизация и инсулта се оказват сходни при жени и мъже.³⁵

9.2.2. Нестатинови липидопонижаващи лекарства

Вече има сигурни доказателства за кардиопротективни ефекти на нестатинови лекарства, които понижават LDL-C, а благоприятните ефекти са подобни и при жени, и при мъже. В проучването IMPROVE-IT,³³ относителната полза от прибавяне на езетимиб към симвастатин е била сходна при жени и мъже.³³ В липидното проучване ACCORD не са излезли доказателства, че фенофибрат добавя към получените от симвастатин ефекти при пациенти със T2DM,³⁰⁶ но анализ на проучването FIELD показва последователна редукция на CV последствия и при жени, и при мъже.³⁸⁹ Сега има данни от няколко изпитвания за клиничен изход оценяващи ефектите от добавяне на PCSK9 инхибитор към високоинтензивна статинова терапия, които показват сходна пропорционална редукция на големите съдови усложнения при жени и мъже.^{120,286,290}

9.2.3. Хормонална терапия

Сега се приема, че предписваните трето поколение нискодозови естроген–прогестин перорални контрацептиви не увеличават коронарните събития³⁹⁰ и могат да се използват след оценка на базалния липиден профил при жени с приемливи нива на TC. Напротив, при жени с хиперхолестеролемия [LDL-C >4 mmol/L (>160 mg/dL)] или с множество рискови фактори и при тези с висок риск от тромбоза трябва да бъдат препоръчани алтернативни контрацептивни мерки.³⁹¹ За заместителната терапия с естроген, въпреки някои благоприятни ефекти върху липидния профил, не е доказано да намалява CV риск и не може да бъде препоръчана за превенция на CVD при жени.³⁹² По време на бременност и в периода на кърмене не трябва да се прилагат липидопонижаващи лекарства, тъй като липсват данни дали има нежелани реакции. Все пак, може да се вземе предвид приложение на секвестранти на жлъчната киселина.

В *Каре 6* са изброени основните мерки в подхода към дислипидемии при жени.

Каре 6: Подход към дислипидемията при жени

За първична превенция на ASCVD при високорискови жени се препоръчва статиново лечение.^{34,35}

Статини се препоръчват за вторична превенция при жени със същите показания и цели, както при мъже.^{34,35}

Когато се планира бременност, по време на бременност или в периода на кърмене, не трябва да се дават липидопонижаващи лекарства. При пациенти с тежка FH обаче могат да бъдат взети предвид секвестранти на жлъчната киселина (които не се резорбират) и/или афереза на LDL.

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; FH = фамилна хиперхолестеролемия; LDL = липопротеин с ниска плътност.

9.3. По-възрастни хора

Делът на по-старите хора (дефинирани тук като тези на възраст >65 години) в общността нараства и в резултат на това >80% от хората, които умират от CVD, са на възраст >65 години. Делът на пациентите с MI на възраст >85 години е нараснал неколkokратно.³⁹³

Метаанализ на обсервационни проучвания показва, че по-високият ТС е свързан с повишена смъртност от CAD във всяка възраст.^{62,394} Тъй като абсолютният риск от CAD е обаче по-висок при по-възрастни хора, придружаващото абсолютно повишение на риска при дадено увеличение на ТС е по-голямо с нарастване на възрастта.²¹⁷

9.3.1. Ефекти на статините за първична и вторична превенция

Употребата на статинова терапия намалява с нарастване на възрастта, което е отражение на рязлики в предписването и в комплайанса.^{395,396} Тази тенденция е дори още по-подчертана сред по-стари пациенти без данни за оклузивни съдови заболявания.³⁹⁶ Едно от обясненията за това явление е може би несигурността относно ефектите на статините при по-стари хора, поради относително малкия брой лица на възраст >75 години, които са включени в статинови изпитвания.^{233,397,398} Колаборацията на СТТ наскоро предостави подробна оценка на рандомизирани данни за ефектите на статиновата терапия в различни възрасти.²¹⁷ Сред 186 854 участници в 28 изпитвания, 14 483 (8%) са били на възраст >75 години при рандомизацията. Най-общо, статиновата терапия е довела до 21% релативна редукция на големите съдови усложнения (релативен риск 0.79, 95% CI 0.77–0.81) с всеки 1.0 mmol/L редукция на LDL-C, а има и преки доказателства за полза при лица на възраст >75 години. Релативната редукция на големите съдови събития е била сходна сред пациенти с предшестващо съдово заболяване, независимо от възрастта, но е най-често по-малка сред по-възрастни лица, за които не е известно да са имали съдови заболявания. Следователно, съществуващите доказателства от изпитванията показват, че статиновата терапия води до сигнификантна редукция на големите съдови събития, независимо от възрастта. Все пак, преките доказателства за полза сред пациенти на възраст >75 години, при които все още няма доказателства за оклузивно съдово заболяване, са по-малки, а тази ситуация в момента е обект на проучването STAREE (STATin therapy for Reducing Events in the Elderly) в Австралия.

9.3.2. Нежелани реакции, взаимодействия и придържане

Безопасността и нежеланите реакции при статините са обект на особено безпокойство при по-стари възрастни лица, защото те имат често придружаващи заболявания, приемат множество лекарства и са с нарушена фармакокинетика и фармакодинамика. Статиновите лекарствени взаимодействия будят тревога, преди всичко заради потенциала си да повишават свързани с мускулатурата статинови нежелани реакции, като миалгия без повишаване на СК, миопатия с повишаване на СК и рядко срещаната, но сериозна, рабдомиолиза. Препоръчва се статините да се започват в ниска доза, ако има сигнификантно бъбречно нарушение и/или потенциален риск от лекарствени взаимодействия, след което да се увеличават постепенно до достигане на терапевтичните цели на лечението за LDL-C.

Препоръките за лечение на дислипидемии при по-стари хора са показани по-долу.

9.4. Диабет и метаболитен синдром

Броят на лицата със DM ще се увеличи от 415 милиона днес до 550 милиона към 2030 година, но ситуацията може да стане и още по-лоша.³⁹⁹ Въпреки значителния напредък в стратегиите на поведение, които намаляват атеросклеротичните CVD рискови фактори, CVD остават водеща причина за морбидност и смъртност при пациенти със T2DM. Добрата новина е, че между 1998 и 2014 г. фаталните CV последствия са намалели значително при T1DM, както и при T2DM.⁴⁰⁰ Сам по себе си, DM е независим рисков фактор за CVD и е свързан с по-висок риск от CVD, а даже и в още по-голяма степен при жени. Разликата в риска от CVD между лица с и без DM се е стеснила значително през последните няколко десетилетия,⁴⁰¹ а между DM и съдовия клиничен изход има силна връзка.^{402,403} Нови данни показват, че DM сам по себе си повишава риска от CVD средно около два пъти, но рискът е обект на широки вариации в зависимост от популацията и сегашната агресивна профилактична терапия.^{401,404} Важно е, че тези със DM и CAD има значително по-висок риск от бъдещи усложнения на CVD. При T2DM рискът от ASCVD зависи силно от наличието на увреден таргетен орган – включително нефропатия (микроалбуминурия), невропатия или ретинопатия – като рисковете нарастват в зависимост от броя на наличните състояния.⁴⁰⁵ Хипертония, дислипидемия, абдоминален тип затлъстяване и неалкохолна мастна чернодробна болест (NAFLD) често се съчетават със T2DM и още повече влошават риска, който е най-висок при лица

Препоръки за лечение на дислипидемии при по-стари хора (на възраст >65 години)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При по-стари хора с ASCVD се препоръчва лечение със статини по същия начин, както при по-млади пациенти. ²¹⁷	I	A
За първична превенция при по-стари хора на възраст ≤75 години се препоръчва лечение със статини в съответствие с нивото на риска. ²¹⁷	I	A
Инициране на статиново лечение за първична превенция при по-стари хора на възраст >75 години може да се вземе предвид, ако са с висок и още по-голям риск. ²¹⁷	IIb	B
Препоръчва се статинът да бъде започнат в ниска доза, ако има сигнификантна бъбречна недостатъчност и/или потенциал за лекарствени взаимодействия, след което да бъде увеличаван постепенно до постигане на лечебни прицелни стойности на LDL-C.	I	C

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

със T2DM и множество кардиометаболитни рискови фактори.^{406–408} Важно е, че DM внася допълнителен риск за смърт след ACS, въпреки модерните терапии, което подчертава неблагоприятната прогноза при коронарни пациенти с T2DM и нужда от интензивна терапия.⁴⁰⁹

Как да обхванем допълнителния риск извън традиционните рискови фактори в клиничната практика е обект на спорове. Практичният подход е при идентификация на един компонент да се провежда систематично търсене на другите.⁴¹⁰

9.4.1. Специфични особености на дислипидемията при инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2

Диабетната дислипидемия е група нарушения на плазмените липиди и липопротеини, които са метаболитно взаимосвързани. Увеличението на големи частици VLDL при T2DM иницира серия от събития, които генерират атерогенни остатъци, малки плътни LDL и малки богати на TGs частици HDL.⁴¹¹ Тези компоненти не са изолирани нарушения, а са тясно свързани помежду си. И LDL, и HDL частиците показват различни промени в състава си, които рефлектират върху техните функции. За отбелязване, нивата на ApoC-III са повишени при лица с T2DM.⁴¹² Високите концентрации на ApoC-III противодействат на клирънса на TRLs, както и на остатъци, което води до удължен престой на тези частици в циркулацията.^{413,414} Всъщност, дефектният катаболизъм на TRLs изглежда има по-важен принос за повишаване на плазмените TGs от повишеното производство, водейки до излишък от остатъчни частици. Взети заедно, остатъците TRL, малките плътни LDL и малките плътни HDL обхващат атерогенния липиден профил, който се характеризира и с повишени концентрации на ApoB, поради повишен брой ApoB-съдържащи частици.

Капе 7: Обобщение на дислипидемията при метаболитен синдром и захарен диабет тип 2

Дислипидемията представлява сбор от липидни и липопротеинови нарушения, включително повишени TGs, ApoB и малки плътни LDL на гладно и постпрандиално и ниски нива на HDL-C и ApoA1.

Не-HDL-C или ApoB са добри маркери за TRLs и остатъци, и са вторичен обект на терапията. Не-HDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) и ApoB <80 mg/dL са желани стойности при високорискови лица, а не-HDL-C <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) и ApoB <65 mg/dL – при лица с много висок риск. При много високорискови лица с рекурентни прояви на ASCVD могат да се вземат предвидни стойности на не-HDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), а на ApoB <55 mg/dL.

Атерогенната дислипидемия е един от големите рискови фактори за CVD при лица с диабет тип 2 и при лица с абдоминален тип затлъстяване и инсулинова резистентност или нарушен глюкозен толеранс.

Apo = аполипопротеин; ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; CVD = сърдечносъдови заболявания; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL = липопротеини с ниска плътност; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; TG = триглицериди; TRLs = богати на триглицериди липопротеини.

Важно е, че TRLs – включително VLDL и техните остатъци – носят единична молекула ApoB, подобно на частиците LDL. Следователно, злокачественият характер на диабетната дислипидемия не винаги се разкрива от липидните измерители използвани в клиничната практика, защото нивата на LDL-C могат да останат в нормалните граници. Той може да бъде разкрит по-добре чрез нивата на не-HDL-C.⁴¹⁵ Повишение на TGs или ниски нива HDL-C на гладно или в пост-прандиално състояние се наблюдава при около половината от лицата с T2DM^{416,417} и е често налице при лица с абдоминален тип затлъстяване, инсулинова резистентност или нарушен глюкозен толеранс.⁴¹³

В Капе 7 е обобщена дислипидемията при MetS и T2DM.

9.4.2. Доказателства за липидопонижаващата терапия

9.4.2.1. Холестерол в липопротеини с ниска плътност.

LDL-C е основна мишена на липидопонижаващата терапия при пациенти със DM. Изпитвания насочени специфично към лица с T2DM, както и подгрупи лица със DM, в големи статинови изпитвания, постоянно демонстрират сигнификантни ползи от статинова терапия върху последствията от CVD при лица с T2DM.⁴¹⁸ По данни от един метаанализ статиновата терапия редуцира 5-годишната честота на големите последствия от CVD с 23% за 1 mmol/L редукция на LDL-C, независимо от началното ниво на LDL-C или други базални характеристики.⁴¹⁸ Метаанализът на CTT сочи допълнително, че лица с T2DM имат релативна рискова редукция сравнима с тази наблюдавана при недиагетици; Но тъй като са с по-висок абсолютен риск, абсолютен полза ще бъде по-голяма, което води до по-нисък NNT (number needed to treat, брой нуждаещи се от лечение). И така, статиновата терапия е лечение от първа линия за понижаване на LDL-C и редукция на обременяването с CVD.⁴¹⁹

Езетимиб понижава LDL-C с ~24% и добавен към статин понижава риска от големи съдови усложнения.³³ Релативната рискова редукция на големи съдови усложнения е пропорционална на абсолютен степен на понижаване на LDL-C и съответства на отношението наблюдавано при статините. Подгрупата пациенти с DM в IMPROVE-IT са били, както се е очаквало, с по-висока честота на големите съдови усложнения от пациентите без DM (46 vs. 31% 7-годишна Kaplan–Meier-ова честота в плацебо групата). Езетимиб се е оказал особено ефикасен при пациенти със DM, с релативната рискова редукция 15% (95% CI 6–22%) и абсолютен рискова редукция 5.5%.²⁹⁹

Инхибиторите на mAb PCSK9 еволокумаб и алирокумаб понижават нивата на LDL-C с 60% и, когато се добавят към статинова терапия, понижават риска от големи съдови усложнения.¹¹⁹ В проучване FOURIER релативната рискова редукция на големите съдови усложнения е била сходна при пациенти с и без DM; предвид по-високия базален риск при пациенти с DM, абсолютен рискова редукция е показала тенденция да бъде по-голяма при пациенти с DM (2.7% абсолютно намаление на големите съдови усложнения за срок от 3 години).²⁹⁷ За отбелязване, постигнатият LDL-C в групата с еволокумаб е 0.8 mmol/L. Същите ползи бяха демонстрирани напоследък и при пациенти с диабет след прекаран ACS в изпитване ODYSSEY.⁴²⁰

Скорешни проучвания подсказват повишена честота на DM при пациенти лекувани със статини.²⁴⁷ Тези наблюдения са наблюдавани в проучвания с менделова рандомиза-

ция и в клинични изпитвания, макар че ефектът изглежда по-голям при пациенти, които имат предварително висок риск от DM (напр. имащи предиабет). Тези наблюдения не трябва да намалят вниманието ни към лекуването на пациентите, тъй като общите ползи, изразяващи се в намаляване на CV последствия, остават и надхвърлят в многократно повишената честота на DM. В RCTs, нито при езетимиб, нито при PCSK9 инхибиторите има съобщения за повишаване на риска от DM.²⁹⁷

9.4.2.2. Триглицериди и холестерол в липопротеини с висока плътност.

Промените в начина на живот представляват основен метод за подобряване на атерогенната дислипидемия, поради многостранните си ефекти. Загубата на телесно тегло е в повечето случаи най-ефективната мярка, тъй като е свързана с много изразени ефекти върху нивата на плазмените TG и HDL, заедно с леко понижение на нивата на TC и LDL-C. И умерени до силни аеробни упражнения са свързани с подобрене на плазменния липиден профил чрез редукция на TG нива и повишаване на концентрациите на HDL-C. Що се отнася до състава на храната, въпреки нуждата от елиминиране на транс мазнините, наличните доказателства подкрепят ограничаването на приема на наситени мазнини и заместването им с ненаситени мазнини, както и заместването на висок процент от рафинираните скорбялни храни и прости захари с богати на фибри храни, като плодове, зеленчуци и пълнозърнести.¹⁷⁹

Клиничните ползи постигнати чрез лечение на високите TG нива и ниските нива на HDL-C (често срещани при DM) са все още обект на спорове, тъй като в кохортите със T2DM на проучване FIELD и на проучване ACCORD е отчетено, че няма ефект от фенофибратна терапия върху големите проследствия (MACE).^{306,307} В post hoc анализ на проучването FIELD, фенофибрат е редуцирал усложненията на CVD с 27% при тези с повишени TGs [2.3 mmol/L (200 mg/dL)] и е повишил нивата на HDL-C (NNT = 23).⁴¹⁶ Изпитването ACCORD се установява следното: пациенти, които са били едновременно с TG в по-високата третина [2.3 mmol/L (200 mg/dL)] и ниво на HDL-C level в по-ниската третина [≤ 0.4 mmol/L (≤ 34 mg/dL)], представляващи 17% от всички участници, изглежда са имали полза от добавянето на фибрат към симвастатин.³⁰⁶

Напоследък, в проследяване след края на изпитването при участници в липидното изпитване ACCORD благоприятен ефект от фенофибрат се съобщава при лица с HTG и ниски базални нива на HDL-C.⁴²¹ В съответствие с тези данни, метаанализ на фибрати в превенцията на CVD при 11 590 лица със T2DM е показал, че фибратите са редуцирали сигнификантно с 21% риска от нефатален MI, но са били без никакъв ефект върху риска от обща смъртност или коронарна смъртност.⁴²² В изпитвания за клиничен CV изход на фибрати рисковата редукция изглежда е била просто пропорционална на степента на понижаване на не-HDL-C.⁵⁰

В заключение, получените данни показват, че диабетици с атерогенна дислипидемия могат да извлекат клинична полза от TG-понижаваща терапия добавена към статиново лечение.³⁵⁴ Продължаващото изпитване PROMINENT изследва ефикасността на пемафибрат, нов селективен PPAR- α модулатор, за редуциране на клиничния изход от CVD при 10 000 диабетици с атерогенна дислипидемия провеждащи лечение със статин.^{317,423}

Има ограничени данни за отражението върху CVD при добавяне на омега-3 мастни киселини към статинова терапия при пациенти с високи плазмени TG нива приемащи статини. Изпитването REDUCE-IT е изследвало ефектите на

икозапент етил 2 g b.i.d. върху CV събития при 8179 високорискови пациенти с HTG приемащи статин. След средно 4.9 години е настъпила сигнификантна ($P < 0.001$) редукция с 25% на комбинирания първичен краен показател CV смърт, нефатален MI, нефатален инсулт, коронарна реваскуларизация или нестабилна ангина, съответстваща на абсолютна редукция 4.8%, но на цената на нарастване с 1% на риска от хоспитализация за предсърдно мъждене или трептене.¹⁹⁴ Изпитването STRENGTH изследва ефекта от омега-3 мастни киселини, добавени към статин, при лица с HTG и ниски нива на HDL-C, които имат висок риск от CVD. Изпитването ASCEND е проучване с 2x2 факторен дизайн върху добавки с аспирин и омега-3 мастна киселина с цел първична превенция на CV събития при лица със DM, но не непременно с HTG. Сред 15 480 лица рандомизирани да получават добавки с омега-3 мастна киселина vs. плацебо за среден период от 7.4 години не е получен значим ефект (HR 0.97, 95% CI 0.87–1.08) върху сериозните съдови усложнения [нефатален MI, нефатален инсулт, транзиторна исхемична атака (TIA) или съдова смърт].^{329,424–426}

9.4.3. Захарен диабет тип 1

T1DM е свързан с висок риск от CVD, особено при пациенти с микроалбуминурия и бъбречно засягане.⁴²⁷ Окончателните данни са потвърдили предположението, че хипергликемията ускорява атеросклерозата. Нови данни подчертават честото съчетаване на MetS със T1DM, което води до т.нар. двоен диабет, който повишава риска от CVD.⁴²⁸

Липидният профил при пациенти със T1DM с добър гликемичен контрол е „супернормален“ и се характеризира със субнормални нива на TG и LDL-C, докато нивата на HDL-C са обикновено в рамките на горната граница на нормата или леко повишени. Това се обяснява с подкожното приложение на инсулин, което повишава активността на LPL в адипозната тъкан и скелетната мускулатура и съответно оборота на VLDL частиците.⁴²⁹ В състава на HDL и на LDL частиците обаче има обаче потенциално атерогенни промени.

Последователни данни показаха ефикасността на статините за превенция на CV усложнения и редукция на CV смъртност при пациенти с DM, без данни за междуполови разлики.^{430,431} Метаанализ включващ 18 686 пациенти със DM е демонстрирал, че статин-индуцираната редукция на LDL-C е довела до 9% намаление на общата смъртност и 21% намаление на честотата на големите CV последствия за 1.0 mmol/L (40 mg/dL) по-нисък LDL холестерол.⁴¹⁸ Подобни ползи са установени при пациенти със T1DM и T2DM. При диабетици с ACS, интензивното статиново лечение е довело до намаляване на общата смъртност и CV смърт и е допринесло за намаляване на атеросклеротичната прогресия.⁴³²

9.4.4. Подход към дислипидемия при бременни жени с диабет

И при T1DM, и при настъпващ в млада възраст T2DM, данните са осъдни и не позволяват да се посочи възрастта, в която трябва да бъде иницирана статинова терапия. Що се отнася до подхода, статините не са показани по време на бременност⁴³³ и трябва да се избягват при лица със T1DM, както и при лица със T2DM, които планират забременяване. Ако лицата с диабет на възраст ≤ 30 години нямат данни за съдово увреждане и особено микроалбуминурия, при безсимптомните

лица изглежда разумно статиновата терапия да се отложи до навършване на 30-годишна възраст. Под тази възраст статиновата терапия трябва да бъде преценявана въз основа на индивидуална оценка, като се вземат предвид наличието на микроалбинурия, увреждане на таргетен орган и придружаващите нива на LDL-C.

Препоръките за лечение на дислипидемия при DM са дадени в таблицата по-долу.

Препоръки за лечение на дислипидемии при захарен диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с T2DM в много висок риск се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL). ^{34,418,432}	I	A
При пациенти с T2DM в много висок риск се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL). ⁴¹⁸	I	A
При пациенти с T1DM, които са с висок или много висок риск, се препоръчват статини. ⁴²⁷	I	A
Преди включване на комбинирана терапия трябва да се вземе предвид интензификация на статиновата терапия.	IIa	C
Ако целите не бъдат постигнати, трябва да се вземе предвид статин в комбинация с езетимиб. ^{33,299}	IIa	B
Статинова терапия не се препоръчва при предменопаузални пациентки с диабет, които планират бременност и не използват надеждна контрацепция.	III	C
Статинова терапия може да се вземе предвид при пациенти с T1DM и T2DM на възраст ≤ 30 години с данни за увреждане на таргетен орган и/или ниво на LDL-C > 2.5 mmol/L, стига да не се планира бременност.	IIb	C

LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; T1DM = захарен диабет тип 1; T2DM = захарен диабет тип 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Вижте Таблица 6.

9.5. Пациенти с остри коронарни синдроми и пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция

Пациенти, които се явяват с ACS, имат повишен риск от преживяване на рекурентни CV усложнения. При тези пациенти трябва да се предприеме овладяване на липидите в контекста на комплексната стратегия за понижаване на глобалния риск включваща съобразен начин на живот, третиране на рисковите фактори и прилагането на кардиопротективна лекарствена стратегия. В идеалния случай, пациентите трябва да бъдат записани в програми за сърдечна рехабилитация с цел засилване на контрола на липидните нива⁴³⁴ и подобряване на преживяемостта като цяло след прекаран ACS.⁴³⁵ Въпреки признатите клинични ползи от понижаване на LDL-C при пациенти с ACS,⁴³⁶ постигането на таргетните стойности на LDL-C остава субоптимално в тези много високорискови условия.⁴³⁷

9.5.1. Липидопонижаваща терапия при пациенти с остри коронарни синдроми

През първите дни на ACS нивата на LDL-C показват тенденция към понижаване и следователно липиден профил трябва да бъде получен колкото може по-рано след хоспитализация за ACS. Пациентите не е необходимо да са гладни, тъй като това има слабо отражение върху нивата на LDL-C.¹⁰⁰ Липидопонижаващо лечение трябва да бъде иницирано колкото може по-рано с цел повишаване на придържането на пациента след изписване. Липидните нива трябва да бъдат оценени повторно 4–6 седмици след ACS с цел да се определи дали целите на лечението са постигнати и да бъде направена проверка за проблеми с безопасността; терепевтичният режим трябва да бъде съответно адаптиран.

9.5.1.1. Статини.

Данни от RCTs и метаанализи показват, че рутинното ранно приложение на високоинтензивна статина терапия е свързано с бързи и продължителни клинични ползи.^{438–442} Ние препоръчваме иницирането на високоинтензивна статина терапия при всички статин-наивни пациенти с ACS без противопоказания, независимо от началните стойности на LDL-C; целта на лечението е достигане на 50% редукция на LDL-C спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL). При лицата с рекурентни усложнения в рамките на 2 години на фона на приемане на максимално поносима статина терапия, трябва да се вземе предвид прицелна стойност на LDL-C < 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL). Интензивността на статиновата терапия трябва да бъде увеличена при тези пациенти, които при явяването си са вече на статиново лечение с ниска или умерена интензивност, освен при сигурна анамнеза за непоносимост към високоинтензивна статина терапия. При пациенти с повишен риск от нежелани реакции при високоинтензивна статина терапия, като тези в напреднала възраст, пациенти с диагностицирано чернодробно или бъбречно нарушение или в случаите на потенциален риск от лекарствени взаимодействия с други основни придружаващи терапии, трябва да се вземе предвид употребата на статина терапия с по-ниска интензивност. Що се отнася до определянето на момента за инициране на статина терапия, рандомизираното, плацебо-контролирано изпитване SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization) е оценило наскоро влиянието на перипроцедурното насищане с аторвастатин [две насищащи дози от 80 mg, преди и 24 h след планирана перкутанна коронарна интервенция (PCI)] върху MACE за срок от 30 дни при 4191 пациенти с ACS и планиран инвазивен подход.⁴⁴³ Всички пациенти са получили аторвастатин 40 mg на ден, стартирайки 24 h след втората насищаща доза. Авторите не са открили сигнификантна полза от лечение в проучената популация като цяло. В предварително определения анализ е била наблюдавана сигнификантна 28% релативна рискова редукция на MACE сред пациентите подложени на PCI (65% от всички пациенти). Ползата е била даже още по-изразена (46% релативна рискова редукция) в post hoc анализ включващ 865 пациенти с MI с ST-елевация (STEMI) подложени на реперфузия чрез първична PCI.⁴⁴³ Въз основа на сегашните доказателства, ние препоръчваме инициране на високоинтензивна статина терапия през първите 14 дни от хоспитализацията за съответния ACS.^{438–442} Нещо повече, предварителното лечение (или насищаща доза

при пациенти вземащи вече статини) с високоинтензивен статин трябва да бъде взето предвид при пациенти с ACS с планирано инвазивно поведение.⁴⁴³

9.5.1.2. Езетимиб.

В изпитване IMPROVE-IT добавянето на езетимиб към симвастатинова терапия е осигурило допълнителна полза (релативна рискова редукция 6.4% на комплексния клиничен краен показател) при пациенти след ACS.³³ Клиничната полза от добавяне на езетимиб е постоянна сред пациентските подгрупи,^{299,444} а е довела и до обща редукция на CV последствия,⁴⁴⁵ инсулта⁴⁴⁶ и рехоспитализациите.⁴⁴⁷ Пациентите с висок атеротромбозен риск [по оценка на TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) рисков скор за вторична превенция] са имали най-голяма полза от добавяне на езетимиб.⁴⁴⁸ В друго рандомизирано изпитване с явен протокол, включващо 1734 пациенти с ACS, добавянето на езетимиб към умерено-интензивна статинова терапия (2 mg питавастатин) не е успяло да подобри клиничния изход като цяло, но е редуцирало комплексния първичен краен показател (смърт, MI, инсулт, нестабилна ангина и дължаща се на исхемия реваскуларизация) през 3.9-годишния период на проследяване при пациенти с повишена интестинална резорбция на холестерол (по преценка свързана с повишените нива на ситостерол)⁴⁴⁹; този резултат се нуждае обаче от допълнително потвърждение.

9.5.1.3. Пропртеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 инхибитори.

В изпитването FOURIER, включващо 27 564 пациенти с атеросклеротични CV заболявания, добавянето на еволокумаб към статинова терапия (69% високоинтензивна терапия) е довело до 15% релативна рискова редукция на комплексния първичен краен показател за период на проследяване от 2.2 години. Резултатите са били постоянни в пациентската подгрупа с анамнеза за MI (81% от всички пациенти).^{119,450} Поданализ на изпитване FOURIER е показал, че пациентите постигащи най-ниски стойности на LDL-C при лечение срещу PCSK9 са били и с най-нисък риск от бъдещи MACE.⁴⁵¹ В изпитването ODYSSEY Outcomes, което е включило 18 924 пациенти със скорошен ACS (1–12 месеца преди набиране, средно 2.6 месеца), алирокумаб добавен към статинова терапия (при 89% високоинтензивна терапия) е довел до 15% релативна рискова редукция на първичния комплексен краен показател и е бил свързан с 15% релативна редукция на общата смъртност за срок на проследяване 2.8 години.¹²⁰ В тези две големи изпитвания не се съобщава за сериозни нежелани реакции или проблеми на безопасността. Оптималното време за инициране на PCSK9 инхибиция след ACS и отражението му върху клиничния изход се нуждаят от уточняване. Независимо от момента за инициране на лечение за инхибиране на PCSK9, post hoc анализи в изпитването FOURIER са показали, че колкото по-близо до събитието бъде направено това, толкова по-добре. Инициране на лечение с PCSK9 инхибитори по време на острата фаза на ACS се намира в процес на изследване в изпитването EVOPACS (EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes).⁴⁵² Въз основа на сегашните доказателства, ние препоръчваме инициране на лечение с PCSK9 инхибитори при пациенти с ACS, които не достигат необходимите си прицелни стойности на LDL-C (както са очертани в Таблица 7) след 4–6 седмици максимално поносима терапия със статин и езетимиб. При

пациенти, които се представят с ACS и чиито нива на LDL-C не са достигнали целта, въпреки провеждания вече прием на максимално поносима статинова доза и езетимиб преди събитието, трябва да се вземе предвид ранно добавяне на PCSK9 инхибитор след събитието (по възможност, по време на болничното лечение за епизода на ACS).

9.5.1.4. n-3 полиненаситени мастни киселини.

Пероралната добавка на високо-пречистени n-3 PUFAs е редуцирало смъртността при преживели MI в едно проучване [GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione)], но не е успяла да повлияе клиничните последствия при последвали изпитвания използващи съвременни вторични превантивни терапии. Скорошен метаанализ на наличните RCTs не е показал редукция на смъртността, MI или големите съдови усложнения във връзка с n-3 PUFAs, включително в подгрупата пациенти с известна CAD.⁴⁵³ По тази причина, не може да се препоръча рутинно лечение с n-3 PUFAs.

9.5.1.5. Инхибитори на холестерилов естер трансферен протеин.

През 2007 г., голямо проспективно проучване използващо CETP инхибитора торцетрапиб не е успяло да покаже каквато и да е клинична полза при повече от 15 000 високорискови пациенти, а се е оказал и потенциално вреден.³³⁶ CETP инхибиторите далцетрапиб (при >30 000 пациенти със скорошен ACS⁶⁵) и евацетрапиб (при >12 000 високорискови пациенти⁶³) са били изследвани през 2012 и съответно през 2017 г. Нито едно от клиничните проучвания не е могло да покаже клинична полза свързана с CETP инхибитори.⁶⁵ Още по-наскоро, проучването REVEAL е изследвало анацетрапиб при >30 000 пациенти с атеросклеротични съдови заболявания и е довело до по-ниска честота на MACE в сравнение с плацебо след 4 години, без опасения за безопасност.⁶⁴ Това вещество обаче не е в списъка на лекарствата за маркетингово одобрение.

9.5.2. Липидопонижаваща терапия при пациенти подложени на перкутанна коронарна интервенция

В метаанализи на 13 рандомизирани проучвания включващ 3341 пациенти планирани за извършване на PCI, предварителното лечение с висока доза статин (статин-наивни пациенти, 11 проучвания) или високодозово статиново насищане е намалило риска от MACE (смърт, MI или реваскуларизация на таргетен съд) с 44% за перипроцедурния MI и за MACE в рамките на 30 дни.⁴⁵⁴ При всички (с изключение на едно) проучвания, PCI е била проведена в условията на стабилна ангина или в неспешни условия при ACS без ST-елевация (NSTEMI-ACS). Едно от проучванията включени в метаанализа е показало подобрение на коронарния кръвоток, когато е била използвана първична PCI за лечение на STEMI.⁴⁵⁵ При планова PCI или NSTEMI-ACS трябва да се вземе предвид рутинна стратегия на краткотрайно предварително лечение или на насищане (на фона на предшестваща терапия) с висока доза статин преди PCI.^{454,456,457}

В допълнение, за предварителното лечение със статин е доказано и че редуцира риска от контраст-индуцирано остро бъбречно увреждане след коронарна ангиография или интервенция.⁴⁵⁸

Препоръките за липидопонижаваща терапия при пациенти с ACS и пациенти подложени на PCI са обобщени по-долу.

Препоръки за липидопонижаваща терапия при много високорискови пациенти с остри коронарни синдроми

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При всички пациенти с ACS, без противопоказания или сигурна анамнеза за непоносимост, се препоръчва да бъде инициирана високодозна статина терапия или такава да бъде продължена възможно най-рано, независимо от началните стойности на LDL-C. ^{438,440,442}	I	A
Липидните нива трябва да бъдат повторно изследвани 4–6 седмици след ACS с цел да се определи, дали е постигната редукция $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелни нива на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL). Едновременно трябва да се направи оценка за безопасност и съответно съобразяване на дозите на статиновото лечение.	IIa	C
Ако след 4–6 седмици с максимална поносима доза статин не е постигната прицелна стойност на LDL-C, се препоръчва комбиниране с езетимиб. ³³	I	B
Ако след 4–6 седмици не е постигната прицелна стойност на LDL-C, въпреки максималната поносима статина терапия и езетимиб, се препоръчва добавяне на PCSK9 инхибитор. ^{119,120}	I	B
При пациенти с потвърдена статина непоносимост или при които има противопоказания за статини, трябва да се вземе предвид езетимиб.	IIa	C
При пациенти, които се представят с ACS и чито нива на LDL-C не са в прицелни стойности, въпреки приемането на максимално поносима доза статин и езетимиб, трябва да се вземе предвид рано добавяне на PCSK9 инхибитор след пристъпа (по възможност по време на хоспитализацията за същия епизод на ACS).	IIa	C

ACS = остър коронарен синдром; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Препоръки за липидопонижаваща терапия при много високорискови пациенти подлежащи на перкутанна коронарна интервенция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Рутинно предварително лечение или насищане (на фона на хронична терапия) с висока доза статин трябва да се вземе предвид при пациенти подлежащи на PCI за ACS или елективна PCI. ^{443,454,456}	IIa	B

ACS = остър коронарен синдром; PCI = перкутанна коронарна интервенция.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

9.6. Инсулт

Инсултът има хетерогенна етиология, включително сърдечен тромбоемболизъм [често свързан с предсърдно мъждене, но и при неясен източник (емболичен инсулт с неуточен източник)], атеросклероза на каротидна артерия и на проксималната аорта с тромбоемболизъм, CVD на малките съдове и интракраниална хеморагия (включително интрацеребрална и субарахноидална хеморагия). Дислипидемията може да играе различна роля в патогенезата на инсулта, в зависимост

от конкретната етиология. Зависимостта между дислипидемия и атеротромбозни усложнения, включително исхемичен инсулт и TIA, е добре известна, докато връзката на дислипидемията с други видове инсулт е несигурна. Въпреки всичко, придружаващият контрол на други етиологични фактори, като хипертония, има изключително голямо значение. След исхемичен инсулт или TIA, пациентите имат риск не само от рекурентни мозъчносъдови усложнения, но и от други големи CV събития, включително MI. Вторичната превантивна терапия със статини редуцира риска от рекурентен инсулт (с 12% за mmol/L редукция на LDL холестерол), MI и съдова смърт.^{459,460} В анализ на сборни данни предварителното статиново лечение в началото на TIA е било свързано с редукция на риск от ранен инсулт при пациенти с каротидна стеноза, което подкрепя иницииране на статини колкото може по-рано след инсулт.^{460–462} Статиновата терапия може да доведе до леко покачване на риска от хеморагичен инсулт, но доказателствата за такъв риск са несигурни.^{34,36,251,252}

Препоръки за липидопонижаваща терапия с цел превенция на усложнения на атеросклеротични сърдечносъдови заболявания при пациенти с прекаран исхемичен инсулт

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Пациенти с анамнеза за исхемичен инсулт или TIA са с много висок риск от ASCVD, особено рекурентен исхемичен инсулт, така че се препоръчва те да получат интензивна понижаваща LDL-C терапия. ^{459,460}	I	A

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; TIA = транзиторна исхемична атака.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

9.7. Сърдечна недостатъчност и клапни заболявания

9.7.1. Превенция на настъпване на сърдечна недостатъчност при пациенти с коронарна артериална болест

Понижаването на холестерола със статини редуцира честотата на HF при пациенти с CAD (стабилна CAD или анамнеза за ACS) без предшестваща HF; това се демонстрира постоянно в RCTs, които сравняват статиново лечение vs. без статиново лечение,^{463,464} както и по-интензивна vs. по-малко интензивна статина терапия.^{465–468} Широкомашабен метаанализ на RCTs върху първичната и вторичната превенция със статини е показал лека (10%) редукция на хоспитализациите за първа нефатална HF при статиново лечение при липса на ефект върху смъртността от HF в рамките на ограничения период на RCT.⁴⁶⁹ Няма доказателства, че статините могат да предотвратят HF с неисхемичен произход.

9.7.2. Хронична сърдечна недостатъчност

Две големи RCTs^{466,470} (включващи предимно пациенти със систолна HF), както и метаанализ на 24 RCTs, показват липса на полза от статиново лечение върху CV смъртност или инсулта;⁴⁷¹ Редукция на хоспитализациите за HF,^{218,471} както и малка

редукция на MI се наблюдават в сборен анализ на изпитвания CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) и GISSI-HF.⁴⁷² Въз основа на сегашните данни, рутинно приложение на статини при пациенти със HF без други показания за употребата им (напр. CAD) не се препоръчва. Тъй като няма доказателства за вреда при пациенти на статиново лечение след настъпване на HF, няма нужда от спиране на статина при пациенти поставени вече на това лечение.

Няма доказателства за ефект от PCSK9 инхибиция при пациенти с хронична HF. В скорошните изпитвания за клиничен изход FOURIER119 и ODYSSEY Outcomes¹²⁰ PCSK9 инхибицията при пациенти с атеросклеротични CVD или след ACS не е намалила риска от хоспитализация за HF. В проучване BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) на 2174 пациенти с влошаваща се HF мултивариантен анализ е разкрил линейна зависимост между нивата на PCSK9 и риска от смъртност, както и на комбинацията от смъртност и непланирана хоспитализация за HF.⁴⁷³ По подобен начин е имало негативна връзка между нивата на LDLR и смъртността, което показва възможна зависимост между оста PCSK9–LDLR и клиничния изход сред пациенти със HF, което се нуждае от по-нататъшно изследване.^{473,474}

Лечението с 1 g n-3 PUFAs o.d. може да доведе до малка полза при пациенти с хронична HF, както показва сигнификантната релативна рискова редукция с 9% на смъртността в RCT GISSI-HF.⁴⁷⁵

9.7.3. Клапни сърдечни заболявания

Аортната стеноза повишава риска от CV усложнения и смъртност и често се съчетава с атеросклеротични CVD. Доживотните високи нива на LDL-C⁴⁷⁶ и Lp(a)⁴⁷⁷ бяха свързани с поява на аортна клапна стеноза и аортна клапна калцификация в генетични проучвания с менделова рандомизация. Обсервационни проучвания са показали възможни благоприятни ефекти от интензивно липидопонижение свързани със забавяне в прогресията на нативната клапна аортна стеноза.⁴⁷⁸ Това не се потвърди обаче в RCTs,^{266,479–481} или в метаанализи на обсервационни и рандомизирани изпитвания.^{482,483} Три изпитвания с малки размери^{479–481} и едно голямо рандомизирано изпитване (SEAS, което включва 1873 пациенти лекувани с 40 mg симвастатин плюс 10 mg езетимиб или плацебо)²⁶⁶ не е успяло да покаже редукция в клиничната прогресия на аортната стеноза при пациенти с лека до умерена аортна стеноза на нативната клапа. В post hoc анализ на изпитване SEAS ефикасността на липидопонижаващата терапия за забавяне на прогресията на аортната стеноза е нараснала при по-високи нелекувани нива на LDL-C и по-ниска пикова скорост на аортния джет (т.е. по-лека предшествваща аортна стеноза).⁴⁸⁴ По подобен начин, post hoc анализ на три RCTs, включващи пациенти без известна базална аортна клапна стеноза, [TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Incremental Decrease In Endpoints Through Aggressive Lipid-lowering) и SPARCL (Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)] не са показали ефект от високодозова vs. обичайно-дозова статинова терапия върху честотата на аортната клапна стеноза.⁴⁸⁵ При пациенти, подложени на транскатетърно аортно клапно протезиране, статиновата терапия е била свързана с подобрен клиничен изход в малко обсервационно проучване.⁴⁸⁶

Аортната клапна склероза (калциране на аортните платна без сигнификантен трансвалвуларен градиент на налягане) е свързана с повишен риск от CAD дори и при липса на повишен рисков профил. Дали статините могат да бъдат полезни или не за прогресиране на аортното клапно заболя-

ване, както и за прогресиране на CAD при такива пациенти, е въпрос, който се нуждае от допълнително изследване.⁴⁸⁷

Препоръки за липидопонижаваща терапия при пациенти със HF и клапни заболявания са показани по-долу.

Препоръки за лечението на дислипидемии при хронична сърдечна недостатъчност или клапни сърдечни заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Инициране на липидопонижаваща терапия не се препоръчва при пациенти с HF, ако няма други показания за такава употреба. ^{466,470}	III	A
Инициране на липидопонижаваща терапия при пациенти с аортна клапна стеноза без CAD с цел забавяне на прогресията на аортната клапна стеноза при липса на други показания за употреба не се препоръчва. ^{266,479–481}	III	A

CAD = коронарна артериална болест; HF = сърдечна недостатъчност.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

9.8. Хронична бъбречна недостатъчност

CKD се дефинира като нарушения на бъбречната структура или функция съществуващи >3 месеца, с последствия за здравето. CKD се класифицира въз основа на причината, категорията GFR и категорията албуминурия.⁴⁸⁸ Сред възрастното население понижението на GFR е свързано с риск за CVD, независимо от други CV рискови фактори.^{489–492} Има повишен риск от атеросклеротични съдови заболявания, както и от структурни сърдечни заболявания.⁴⁹² Пациенти с CKD и установени CVD имат много по-висок риск от смърт в сравнение с пациенти със CVD и нормална бъбречна функция.⁴⁹³ Следователно, пациенти с CKD се считат за такива с висок риск (CKD стадий 3) или много висок риск (CKD стадий 4–5 или диализа) от CVD и при тези пациенти няма нужда от използване на модели за рискова оценка

9.8.1. Липопротеинов профил при хронична бъбречна недостатъчност

В началните стадии на CKD TG нива са специфично повишени, а нивата на HDL-C са понижени. LDL субкласове показват отклонение към излишък на малки плътни LDL частици. Проучвания подсказват, че бъбрекът има роля в катаболизма на Lp(a) и че нивата на Lp(a) са повишени във връзка с бъбречна недостатъчност. Такива придобити нарушения могат да претърпят обратно развитие чрез бъбречна трансплантация или ремисия на нефроза.

9.8.2. Доказателства за намаляване на риска с базираща се на статин терапия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В изпитването 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), което включва 1200 пациенти с диабет на хемодиализа, аторвастатин не показал сигнификантен ефект върху риска от CVD.²²⁰ Подобни резултати са получени в изпитване AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular

haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), което включва 2776 пациенти на хемодиализа.²²¹

В проучването SHARP,²²² комбинираната терапия със симвастатин и езетимиб е редуцирала риска от големи атеросклеротични усложнения (коронарна смърт, MI, нехеморагичен инсулт или всеки вид реваскуларизация) в сравнение с плацебо при лица с CKD стадий 3A–5. Изпитването не е било с достатъчна статистическа сила, че да направи отделна оценка на ефектите върху първичния клиничен изход при пациенти с диализа и недиализирани пациенти. Въпреки че статин-базираната терапия е с явна ефективност при лека до умерена CKD, основно противоречие, което остава нерешено след публикуването на проучвания 4D, AURORA и SHARP е дали статиновата терапия е ефективна при по-напреднала CKD, особено при пациенти на диализа. Чрез комбиниране на данни от трите изпитвания при CKD с други изпитвания в съществуващата база данни, CTT изследователите са установили, че, дори и след корекция за по-малки редукции на LDL-C постигнати сред пациенти с по-напреднала CKD и за разлики в дефинициите за клиничен изход между изпитвания при диализа, е имало тенденция към по-малки релативни редукции за mmol/L намаление LDL-C на големите атеросклеротични последствия при понижаване на изчислената GFR (eGFR) (с малко данни относно ползата при пациенти на диализа).²¹⁴ Това намаление на релативната рискова редукция настъпващо с намаляването на GFR означава, че поне при недиализирани пациенти са нужни по-интензивни LDL-понижаващи режими, за да бъде постигната същата полза.

9.8.3. Безопасност на повлияването на липидите при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

В напреднали стадии на CKD (стадии 3–5) въпросите за безопасността и адаптирането на дозите са важни, тъй като нежеланите последствия са често дозозависими и се дължат

Препоръки за подход към липидите при пациенти с умерена до тежка (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative стадий 3–5) хронична бъбречна недостатъчност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се пациенти с CKD в стадий 3–5 на Kidney Disease Outcomes Quality Initiative ^c да се вземат предвид като такива с висок или много висок риск от ASCVD. ^{489–493}	I	A
Употребата на статини или на комбинация статин/езетимиб се препоръчва при пациенти в не-зависим от диализа стадий 3–5 CKD. ^{214,222,495,496}	I	A
При пациенти приемащи вече статини, езетимиб или комбинация статин/езетимиб към момента на инициране на диализа, трябва да се вземе предвид продължаване на тези лекарства, особено при пациенти с ASCVD.	IIa	C
При пациенти със зависима от диализа CKD, които са без ASCVD, не се препоръчва започване на статинова терапия. ^{220,221}	III	A

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; CKD = хронична бъбречна недостатъчност; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Дефинирана като eGFR < 60 ml/min/1.73m² в две изследвания с интервал над 3 месеца.

на повишени концентрации на вещества в кръвта. Въпреки че има предложения за даване на предимство на режими и дози, за които в проведени специално при такива пациенти RCTs е доказано, че са полезни,⁴⁹⁴ метаанализът на CTT изяснява, че целта – както при пациенти без CKD – трябва да бъде безопасно постигане на възможно най-голяма абсолютна редукция на LDL-C. Макар че няма специфични опасения за безопасност повдигнати от изпитвания 4D, AURORA или SHARP, статини метаболизиращи се през CYP3A4 могат да доведат до нежелани реакции поради лекарствени взаимодействия и е необходимо повишено внимание.

На базата на доказателства за липидното повлияване при пациенти с CKD, организацията KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) разработи актуализирани практически насоки за поведение към липидите при CKD.⁴⁹⁴ Съответните препоръки, но с акцент върху пациенти, които са с висок или много висок риск от развитие на CVD, са обобщени по-долу.

9.9. Трансплантация

Дислипидемията е много честа при пациенти подложени на сърдечна, белодробна, бъбречна трансплантация или на алогенни хематопоеични стволови клетки, и предразполага тези пациенти към повишен риск от развитие на ASCVD и артериална васкулопатия на трансплантата.^{497–501} При пациенти с CKD подложени на бъбречна трансплантация рискът от ASCVD може да бъде поне отчасти определен поради повишен риск в резултат на самата CKD.

Имуносупресивните лекарствени режими могат да предизвикат нежелани реакции върху липидния метаболизъм, тъй като водят до покачване на TC, VLDL и TGs, както и на размера и плътността на LDL частиците. Тези ефекти варират при различни имуносупресивни лекарства.^{497,498,502–506}

Подходът към дислипидемията при реципиенти на трансплантанти е сравним с това, което се препоръчва при пациенти с висок или много висок риск от ASCVD, макар че е необходимо по-голямо внимание предвид причините за липидните нарушения и възможните нежелани реакции дължащи се на лекарствени взаимодействия (вижте Препоръки относно липопротеините с ниска плътност при пациенти с трансплантация на солиден орган по-долу).

Клиничната ефективност на статините при пациенти с трансплантиран бъбрек е несигурна поради липса на рандомизирани изпитвания сред тази популация. Систематичен преглед на ползите и вредите от статини при пациенти с функциониращ трансплантиран бъбрек е включил 3465 пациенти без CHD от 22 проучвания. Макар че авторите правят заключение, че най-вероятно статините редуцират CV усложнения, те декларират и необходимост от допълнителни проучвания.²⁵³ Все пак, при пациенти с функциониращ трансплантиран бъбрек с повишен риск от CVD може би е подходящо да се направи екстраполация на явните доказателства за полза от статинова терапия, без да има опасения за безопасност, при лица с умерена редукция на GFR.²¹⁴

Трябва да бъдат взети предвид и няколко потенциални лекарствени взаимодействия, особено с циклоспорин, който се метаболизира от CYP3A4 и може да повиши системната статинова експозиция и риска от миопатия. Циклоспорин повишава кръвните нива на всички статини.

Флувастатин, правастатин и розувастатин се метаболизират спрямо другите статини от различни CYP ензими и имат по-малък потенциал за взаимодействие.⁵⁰⁷

Препоръки за понижаване на липопротеините с ниска плътност при пациенти с трансплантация на солиден орган

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Статините трябва да се считат за средства от първа линия при трансплантирани пациенти. Иницирането им трябва да става в ниски дози с внимателно покачване и с повишено внимание по отношение на потенциални лекарствени взаимодействия, особено при пациенти на циклоспорин. ⁵⁰⁷	Ia	B
При пациенти с непоносимост към статини или тези със сигнификантна дислипидемия, въпреки максимално поносимото статиново лечение, може да се вземе предвид алтернативна или допълнителна терапия с езетимиб.	Ib	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Такролимус също се метаболизира от CYP3A4, но изглежда че има по-малък потенциал от циклоспорин за вредно взаимодействие със статини. Други лекарства, които повлияват активността на CYP3A4 трябва по възможност да се избягват и да се използват с крайна степен на повишено внимание при пациенти получаващи едновременно инхибитори на калциневрин и статини.

При пациенти с трансплантация и дислипидемия би могъл да се вземе предвид езетимиб, като алтернатива при пациенти, които не могат да вземат статин, или да бъде добавен към най-високата поносима статина доза.^{507–509} Не разполагаме с данни за клиничен изход от това лекарство и то трябва по принцип да се използва като средство от втора линия. Циклоспорин може да индуцира нарастване с 2–12 пъти на нивото на езетимиб.

Необходимо е повишено внимание при употреба на фибрати, тъй като те могат да понижат циклоспориновите нива и имат потенциал да причинят миопатия. Крайно повишено внимание е необходимо, ако се планира фибратна терапия в комбинация със статин. Холестирамин не е ефективен като монотерапия при пациенти със сърдечна трансплантация и има потенциал да редуцира резорбцията на имunosупресанти; този потенциал се свежда до минимум при разделно приложение.

9.10. Периферни артериални заболявания

PAD включват всички съдови области, включително каротидни, вертебрални артерии и артерии на горните крайници, мезентериални, ренални артерии и артерии на долните крайници. В термина често се включва и аортата.⁵¹⁰ PAD са чести прояви на атеросклерозата и такива пациенти са с повишен риск от коронарни събития, а PAD представлява независим рисков фактор за MI и CV смърт.^{510,511} Пациентите с PAD са с много висок риск и трябва да бъдат лекувани в съответствие с препоръките дадени в Таблица 7. Повишеният CV риск е довел до включването на PAD в списъка на състоянията наречени „рискови еквиваленти“ и трябва да бъдат прилагани терапевтични стратегии за вторична превенция (вижте Препоръки за липидопонижаващи лекарства при пациенти с периферни артериални заболявания (включително каротидна артериална болест) по-долу). Все пак, въпреки

високият риск от CV заболяемост и смъртност, пациентите с PAD обикновено не са достатъчно лекувани в сравнение с пациентите с CAD.⁵¹¹

9.10.1. Артериална болест на долните крайници

Ниският ABI (0.90) има диагностична стойност за артериална болест на долните крайници (LEAD). Ниският (0.90), както и високият (1.40, свързан с артериално втвърдяване) ABI имат предсказваща стойност за CV заболяемост и смъртност. Понижаването на нивата на LDL-C редуцира риска от исхемични CV събития и влошаване на клаудикацията, като същевременно увеличава изминатото разстояние при ходене. Що се отнася до кардиологичните усложнения, систематичен обзор на 18 изпитвания включващ 10 000 пациенти с нормални до повишени холестеролови нива съобщава, че при лица засегнати от атеросклероза на долните крайници липидопонижаващата терапия е била свързана с 20% редукция на общите CV последствия, заедно с незначителна редукция 14% на общата смъртност.⁵¹² В Heart Protection Study нуждата от некоронарна реваскуларизация при статина терапия е намалела с 16%.⁵¹³

В допълнение към статините, и за PCSK9 инхибиторите беше показано, че редуцират CV усложнения при пациенти с PAD. В предварително зададен подгрупов анализ на изпитване FOURIER, при пациенти с PAD еволокумаб е редуцирал сигнификантно първичния краен показател.⁵¹⁴ При PAD е била постигната по-голяма редукция на абсолютния риск от първичния краен показател (3.5% с PAD при 1.6% без PAD). Еволокумаб е редуцирал с 42% и риска от големи нежелани реакции от страна на крайниците при пациенти с последователен ефект при лица с и без прояви на PAD. В изпитване FIELD, фенофибрат е редуцирал риска от ампутации, особено малки ампутации при липса на установено съдово заболяване, вероятно чрез нелипидни механизми.⁵¹⁵

9.10.2. Каротидна артериална болест

Макар че в момента няма рандомизирани проучвания оценяващи дали липидопонижаващото лечение намалява честотата на CV събития при пациенти без предшестващи CV събития включени поради каротидна атеросклеротична болест, липидопонижаващата терапия е намалила риска от инсулт в редица проучвания. В метаанализ на RCTs събрали >90 000 пациенти, статинотерапията наистина е довела до 21% редукция на честотата на всички инсулти в различни популации; този ефект е бил зависим преди всичко от степента на редукция на LDL-C.⁴⁶⁰

9.10.3. Съдова болест на ретината

Атеросклеротичните промени на ретиналните артерии корелират с нивата на TC, LDL-C, TG и apoB, а и с CAD.⁵¹⁶ Фенофибрат намалява прогресията на диабетната ретинопатия.^{517,518}

9.10.4. Вторична превенция при пациенти с абдоминална аортна аневризма

Наличието на абдоминална аортна аневризма представлява рисков еквивалент за CAD, който е свързан с възраст, мъжки пол, лична анамнеза за атеросклеротични CVD, тютюнопушене, хипертония и дислипидемия;⁵¹⁹ от друга страна при диабетите рискът е по-малък.

Досега липсват клинични изпитвания върху редукцията на CV риск с липидопонижаваща терапия при пациенти засегнати от това състояние. Систематични прегледи,⁵²⁰ базиращи се на най-вече на ретроспективни нерандомизира-

ни студии, съобщават, че все още няма окончателни данни дали статиновата терапия намалява периперативната CV морбидност и смъртност. В едно RCT, сравняващо аторвастатин 20 mg с плацебо, комплексният краен показател сърдечна смърт, MI, инсулт и нестабилна ангина е редуциран сигнификантно при 100 пациенти, подложени на съдова несърдечна хирургия, включително корекция на абдоминална аортна аневризма.⁵²¹ В друго двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при 497 пациенти подложени на съдова хирургия, периперативната терапия с флувастатин (80 mg/ден) е била свързана с подобрене на постоперативния сърдечен изход.⁵²²

9.10.5. Реноваскуларна атеросклероза

Липидопонижаваща терапия никога не е тествана в RCT при пациенти засегнати от реноваскуларна атеросклероза; скорошно нерандомизирано популационно проучване при пациенти на възраст над 65 години с атеросклеротична реноваскуларна болест обаче поражда хипотеза, че това лечение може да доведе до кардиоренални ползи; рискът от голям комплексен кардиоренален краен показател (MI, инсулт, HF, остра бъбречна недостатъчност, диализа и смърт) е бил сигнификантно по-нисък при употреба на статин, отколкото при неприемали статин.⁵²³

9.11. Други специални популации с повишен риск от атеросклеротични сърдечносъдови заболявания

По принцип, ефектите при понижаване на LDL-C се определят от абсолютния риск за ASCVD и постигнатата редукция на LDL-C, така че е важно да се идентифицират и лекуват всички хора с повишен риск от ASCVD. Има малък брой специфични групи пациенти, при които подлежащата болест води до голямо повишение на риска, а и стандартното ѝ лечение може само по себе си да предизвика дислипидемия увеличаваща риска от ASCVD. Такива болести са: (i) хронично имуномедирано възпалително заболяване, (ii) пациенти с човешки имунодефицитен вирус (HIV) и (iii) пациенти с тежко умствено заболяване. Принципите на поведение при тези групи пациенти са същите, но лечението може би трябва да бъде съобразено със специфични проблеми свързани с конкретни дислипидемии и с лекарствената безопасност. Подробности са предоставени в текст включен в Допълнителни данни.

Препоръки за липидопонижаващи лекарства при пациенти с периферни артериални заболявания (включително каротидна артериална болест)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с PAD се препоръчва липидопонижаваща терапия, включваща максимално поносима доза статин, при нужда плюс езетимиб или комбинация с PCSK9 инхибитор, с цел редукция на риска от епизоди на ASCVD. ^{512,524}	I	A

ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; PAD = периферна артериална болест; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

10. Възпаление

Скорошни достижения на фундаменталната наука установиха основна роля на нискостепенното хронично възпаление в осъществяването на всички стадии на атеросклерозата, от инициране през прогресия и накрая руптура на плаката с настъпване на тромботични атеросклеротични усложнения. Клетъчните и молекулните взаимодействия участващи в хода на атерогенезата не са фундаментално различни от тези при хронични възпалителни-фибропролиферативни заболявания, като ревматоиден артрит (RA), гломерулосклероза или белодробна фиброза.⁵²⁵ В процеса на атеросклерозирание са идентифицирани почти всички клетъчни видове на имуно-възпалителната система, като макрофаги, T- и B-клетки, както и много про- и анти-възпалителни цитокини.⁵²⁶

Интерес представлява фактът, че натрупването на холестерол в клетките дава начало на възпалителен отговор и води до производство на възпалителни медиатори, като (IL)-1 β . Редица изследвания при животни, използващи нокаут модел, демонстрираха, че възпалението и имунната система играят едновременно решаваща роля в атерогенезата.⁵²⁷

По време на възпалителните процеси са идентифицирани голям брой протеини на острата фаза, а няколко клинични проучвания докладват, че C-реактивният протеин⁵²⁸ е най-полезният серумен маркер за възпаление, макар че има ниска специфичност за конкретен възпалителен процес, включително атеросклероза. Високочувствителният диагностичен тест за C-реактивен протеин беше разработен с цел откриване на много ниски нива на C-реактивен протеин, като по този начин дава възможност за по-точно и прецизно измерване на хроничното възпаление в сравнение със стандартния C-реактивен протеин.⁵²⁹ Този диагностичен метод се различава само по диапазона на нивата на C-реактивен протеин, които може да открие. Няколко проучвания са установили, че повишените нива на високочувствителен C-реактивен протеин в кръвта са свързани с повишен риск от CV събития и биха могли да се използват за предсказване на клиничен изход, независимо от холестероловите нива.^{530,531} Други проучвания не са били в състояние да покажат въз основа на нивата високочувствителния C-реактивен протеин зависимост между лекостепенното хронично възпаление и повишения CV риск.⁵³²⁻⁵³⁵ И накрая, генетични проучвания в големи популационни кохорти не са демонстрирали, че хронично повишеният високочувствителен C-реактивен протеин повишава риска от атеросклеротични усложнения.⁵³⁶ Въпреки това, в някои препоръки високочувствителният C-реактивен протеин е добавен към традиционните рискови фактори като прогностична информация, особено при пациенти с умерен риск.^{537,538}

Има доказателства, че статините намаляват секрецията на C-реактивен протеин от хепатоцитите,⁵³⁹ а серия от клинични изпитвания и post hoc анализи са установили, че благоприятния клиничен изход след статинова терапия зависи едновременно от редукцията на холестерола и от намалението на възпалението.⁵⁴⁰⁻⁵⁴⁴ Изпитването JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)⁵⁴² е показало, че като първична превенция при лица с хронично повишен C-реактивен протеин (>2 mg/L) статиновото лечение редуцира значително CV усложнения.⁵⁴⁵ За отбелязване, други липидопонижаващи средства, като езетимиб и още по-наскоро анти-PCSK9 mAbs, не повлияват нивата на високочувствителен C-реактивен протеин,^{546,547} но водят до сигнификантна допълни-

телна редукция на CV последствия, когато бъдат добавени към статина терапия.

Специфично противовъзпалително лечение е било тествано в изпитване CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study).⁵⁴⁸ При пациенти с предшестваш MI и хронично повишени нива на високочувствителен C-реактивен протеин, всичките на оптимално медикаментозно лечение, включително статини, анти-IL-1 β mAb-действащият канакинумаб е редуцирал по дозозависим начин високочувствителния C-реактивен протеин и е понижил сигнификантно честотата на рекурентните CV усложнения в сравнение с плацебо, независимо от нивото на липидопонижение. Не е изненада, че във връзка с канакинумаб е имало леко повишение на риска от тежки и фатални инфекции. Това проучване е първото, което подчертава позитивната корелация между високочувствителния C-реактивен протеин и CV усложнения, като постигнатите по-ниски нива на високочувствителен C-реактивен протеин са в директна корелация с по-нисък риск от бъдещи CV усложнения.⁵⁴⁸ Въпреки това, FDA отказва да одобри канакинумаб като средство за редукция на CV риск въз основа на статистическата сила на данните от проучване CANTOS. Тъй като лечението с канакинумаб не е тествувано срещу анти-PCSK9 mAb и/или езетимиб добавени към статина терапия, въпросът за остатъчния риск остава неразрешен при пациенти с повишен високочувствителен C-реактивен протеин, въпреки постигането на много ниски (подприцелни) стойности на LDL-C, както и въпросът дали пациенти с много нисък LDL-C биха имали полза от анти-IL-1 β лечение или други противовъзпалителни средства. В допълнение, всички понастоящем препоръчвани липидопонижаващи лекарства, включително анти-PCSK9 mAbs, са демонстрирали благоприятни ефекти върху състава на атеросклеротичната плака, както и регресия на обема на плаката; такива резултати все още липсват за противовъзпалителното лечение. Друг противовъзпалителен подход използващ метотрексат е бил тестван в CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial).⁵⁴⁹ Много ниска доза метотрексат (10 mg седмично), доказан противовъзпалителен режим, който намалява нивата на туморо-некротичния фактор (TNF), IL- и на C-реактивния протеин и се използва широко в лечението на RA, е бил алокиран vs. плацебо при 7000 пациенти със стабилна CAD. Това проучване е спряно преждевременно, поради безполезност. Интересно е, че този режим на приложение на метотрексат не е имал никакъв ефект върху кръвните нива на IL-6 и на високочувствителния C-реактивен протеин сред тази популация, което би могло да обясни неутралните резултати в това изпитване.⁵⁵⁰ Въз основа на сегашните доказателства, не могат да бъдат направени допълнителни препоръки за употреба на противовъзпалителни средства.⁵⁵¹

11. Мониториране на липидите и ензимите при пациенти на липидопонижаваща терапия

Доказателствата по въпроса кои тестове трябва да бъдат провеждани с цел проследяване на липидите при пациенти провеждащи лечение са ограничени. По подобен начин ограничено е и значението на изследванията за възможна токсичност, като ALT и СК. Препоръките са по-скоро резултат на консенсус, отколкото на медицината на доказателствата.

Отговорът към терапията може да бъде оценен 6–8 седмици след инициирането ѝ, но отговорът към промените в начина на живот може да изисква повече време. Стандартната практика за последващо проследяване е 6–12 месеца, но тези интервали на мониториране са произволни. Като минимум, LDL-C трябва да се изследва, когато това е възможно, но по-добри решения за поведение ще бъдат вероятно възможни, когато се извърши пълен липиден профил, включително HDL-C и TGs. Не-HDL-C или ApoB трябва също да бъдат изследвани и да се използват като вторична цел на лечението. Отделен въпрос е ролята на редовното мониториране на липидите за повишаване на придържането на пациента към промените в начина на живот или лекарствените режими, които, както установиха редица проучвания, имат положително отражение върху здравето им. Не е ясно дали само процесът на проследяване има решаващо значение за постигане на тези цел и дали е необходима комбинация от обучение, редовен контакт и оценка на придържането.

Когато се използва фармакологична липидопонижаваща терапия, се препоръчват кръвни изследвания за безопасност, включително начално изследване на ALT и СК, с цел да се идентифицира ограничен брой пациенти, при които лечението е противопоказано. СК трябва да се провери при пациенти с висок риск от миопатия, като тези в много напреднала възраст и коморбидности, пациенти с предшествващи мускулни симптоми или пациенти получаващи взаимодействащи лекарства. Лека и типично преходна елевация на ALT се установява при 2% от пациентите, а с продължаване на терапията се наблюдава нормализация.^{240,244,552} Скорошните обзори са окуражаващи по отношение на безопасността на дългосрочната статина терапия, а за статин-индуцирано чернодробно увреждане се съобщава много рядко.^{243,244,553–555} Преди започване на лечението се препоръчва изследване на ALT; рутинен контрол на ALT по време на лечение не се препоръчва, но трябва да се направи, ако има показания на базата на клинични наблюдения. По време на фибратна терапия все още се препоръчва редовно контролиране на ALT. При пациенти с покачване на чернодробните функционални тестове повече от три пъти над ULN трябва да се търси обяснение, като прием на алкохол или NAFLD, а нивата да бъдат проследени. Ако нивата останат повишени, липидопонижаващата терапия трябва да бъде спряна, но може да бъде внимателно възобновена на фона на проследяване след възвръщане на нивата към нормални стойности.

Липсва предсказваща стойност на рутинното повторно изследване на СК за рабдомиолиза, тъй като нивото може да се повиши по много причини, включително мускулно нараняване или прекомерно натоварване на мускулатурата. Въпреки това, СК трябва да се изследва незабавно при пациенти, които се явяват с мускулна болка и слабост, и особено при по-възрастните, а лечението трябва да бъде спряно, ако СК се повиши до стойности >10 пъти по-високи от ULN. Стратегии за овладяване на покачванията на СК са дадени в Таблица 13.

Поради повишената честота на DM по време на статина лечение,^{247,249,556,557} при пациенти с висок риск от развитие на DM и на високи дози статина лечение трябва да се имат предвид редовни проверки на HbA1c. Групите, при които трябва да се има предвид глюкозен контрол са по-възрастните или тези с MetS, затлъстяване или признаци на инсулинова резистентност.

Таблица 13: на препоръките за мониториране на липидите и ензимите при пациенти преди и на фона на липидопонижаваща терапия

Изследване на липиди

Колко често трябва да се изследват липидите?

- Преди започване на липидопонижаващо лекарствено лечение трябва да се направят поне две измервания с интервал между тях 1–12 седмици, с изключение на състояния, при които се препоръчва незабавно лекарствено лечение, като ACS и пациенти с много висок риск.

Колко често трябва да се изследват липидите при пациента след започване на липидопонижаващо лечение?

- След започване на лечение: 8 ($\pm$ 4) седмици.
- След корекция на лечение: 8 ($\pm$ 4) седмици до постигане на целта.

Колко често трябва да се изследват липидите при пациента, след като при даден пациент е достигнато таргетно или оптимално липидно ниво?

- Веднъж годишно (освен когато има проблеми с придържането или други специфични причини за по-чести проверки).

Мониториране на чернодробни и мускулни ензими

Колко често трябва да се прави рутинно изследване на чернодробни ензими (ALT) при пациенти приемащи липидопонижаващи лекарства?

- Преди лечение.
- Веднъж, 8–12 седмици след започване на лекарствено лечение или след покачване на дозата.
- След това не се препоръчва рутинен контрол на ALT по време на статиново лечение, освен при симптоми подсказващи развитие на чернодробна болест. По време на лечение с фибрати не се препоръчва контрол на ALT.

Какво да се прави при покачване на чернодробни ензими при лице приемащо липидопонижаващи лекарства?

При ALT <3 ULN:

- Продължете терапията.
- Проверете отново чернодробните ензими след 4–6 седмици.

Ако ALT се покачи до стойности $\geq$ 3 ULN

- Спрете липидопонижаващата терапия или намалете дозата и проверете отново чернодробните ензими в рамките на 4–6 седмици.
- Може да се има предвид повторно започване на терапия с повишено внимание след връщане на ALT към нормата.
- Ако ALT остане повишена, проверете за други причини.

Колко често трябва да се изследва СК при пациенти вземащи липидопонижаващи лекарства?

Преди лечението:

- Преди започване на терапия.
- Ако базалната СК е >4 ULN не започвайте лекарствена терапия; направете повторно изследване.

Мониториране:

- Рутинно мониториране на СК не е необходимо.
- Проверете СК, ако пациентът развие миалгия.

Бъдете бдителни за миопатия и повишаване на СК при рискови пациенти, като: пациенти в напреднала възраст, тези на едновременна намесваща се терапия, множество назначения, чернодробна или бъбречна болест, или състезатели.

Какво да правим, ако СК се покачи при лице вземащо липидопонижаващи лекарства?

Направете нова преценка на показанията за статиново лечение.

Ако СК е $\geq$ 4 ULN:

- При СК >10 ULN: спрете лечението, проверете бъбречната функция и следете СК на всеки 2 седмици.
- При СК <10 ULN: при липса на симптоматика, продължете липидопонижаващата терапия на фона на проследяване на СК на всеки 2 до 6 седмици.
- При СК <10 ULN: при наличие на симптоматика, спрете статина и проследете СК за нормализация, преди повторно започване с по-ниска доза статин.
- Вземете предвид вероятността за преходно покачване на СК по други причини, като физическо натоварване.
- Вземете предвид миопатия, ако СК остане повишена.
- Вземете предвид комбинирана терапия или алтернативно лекарство.

Ако СК е <4 ULN:

- При липса на мускулна симптоматика, продължете статина (пациентът трябва да бъде предупреден да съобщава за оплаквания; проверете СК).
- При мускулни симптоми, следете редовно симптоматиката и СК.
- При персистиране на симптомите, спрете статина и преценете отново симптомите след 6 седмици; направете нова преценка на показанията за статиново лечение.
- Вземете предвид включване отново на същия или на друг статин.
- Вземете предвид ниска доза статин, режим на дозиране през ден или веднъж/два пъти седмично, или комбинирана терапия.

За подробности относно покачването на СК и подхода към мускулната симптоматика по време на статиново лечение, вижте алгоритъма в *Допълнителна Фигура 4*.

При кои пациенти трябва да се провери HbA1c или кръвната захар?

- Редовни проверки на HbA1c или захарта трябва да се вземат предвид при пациенти с висок риск от развитие на диабет и с високодозово лечение със статини.
- Категории, които трябва да се имат предвид за глюкозен контрол са по-възрастни и пациенти с метаболитен синдром, затлъстяване или други признаци на инсулинова резистентност.

ACS = остър коронарен синдром; ALT = аланин аминотрансфераза; СК = креатинкиназа; ULN = горна граница на нормата.

12. Рентабилност на превенцията на сърдечносъдовите заболявания чрез липидна модификация

През 2015 г. е имало >85 милиона души живеещи в Европа с CVD.⁵⁵⁸ Основен принос има застаряването на населението,⁵⁵⁹ нездравословното хранене, тютюнопушенето, обездвижването, все по-често срещаното се затлъстяване и диабета.^{560–563} CVD са коствали на Европейския съюз около 210 милиарда евро през 2015 г., половината от които са изразходвани за здравеопазване (8% от общите разходи за здравеопазване), а другата половина са загуби на продуктивност и за неформални грижи.⁵⁵⁸

В тези препоръки обединената работна група включва редица насочени към плазмените липиди действия за намаляване на CVD, вариращи от инициативи популяризиращи здравословен начин на живот насочени към цялото население до намеси на индивидуално ниво за намаляване на рисковите фактори за CVD, като нездравословно хранене и високи липидни нива. Анализът на рентабилността може да помогне за насочване на ресурсите към интервенции с най-голяма нетната здравна полза спрямо съществуващите ресурси и нуждата от които нараства в цяла Европа.⁵⁶⁴ Рентабилността обаче зависи от наличните ресурси, разходите за услуги и риска за заболяване сред населението, така че резултатите получени в една страна биха могли да не бъдат валидни за друга страна.⁵⁶⁵ Допълнително, с цел пълно обхващане на дългосрочните ефекти от интервенциите, проучвания за рентабилност съчетаващи данните от RCTs с моделирането им и ограниченията в тях могат да повлияят надеждността на констатациите им. Тук са обобщени доказателствата за рентабилност на превантивните мерки върху ASCVD насочени към модификация на липидите; препоръчва се допълнителна критична оценка съобразена с местните особености.

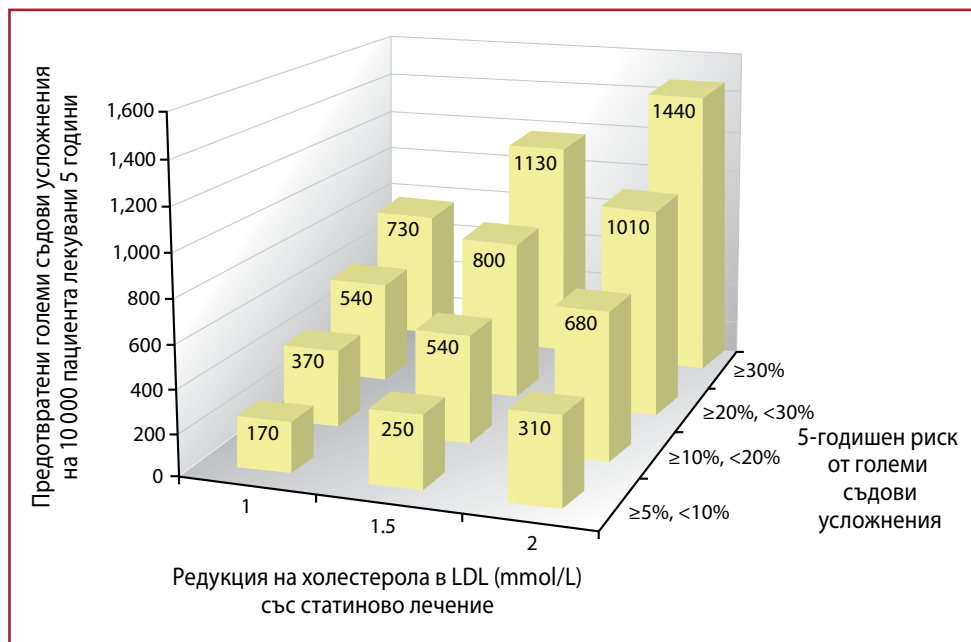


Пирамидата на здравно въздействия обобщава данните за относителното усилие във връзка с въздействието върху здравето (Фигура 5), като интервенциите с най-широко отражение върху популациите са поставени в основата, а интервенциите изискващи значително индивидуално усилие са поставени на върха.⁵⁶⁶ Има консенсус, че трябва да бъдат атакувани всички нива на пирамидата, но акцентът трябва да бъде върху по-ниските ѝ нива. Това би довело до преодоляване на продължаващото социално-икономическо разделение в CV здраве, въпреки големите постижения в лечението на ASCVD.⁵⁵⁸

Повечето от половината от намалението на CV смъртност през последните три десетилетия се отдава на промени в CV рискови фактори, преди всичко намаление на плазменния холестерол, нивата на BP и тютюнопушенето, настъпили сред населението.^{560–563,567} Промените в начина на живот на ниво население могат да бъдат по-рентабилни от интервенциите върху начина на живот и лекарствата на индивидуално ниво, особено когато са насочени към популации с повишен риск. Осведомеността и знанията по какъв начин рисковите фактори в начина на живот водят до CVD са нараснали в последните десетилетия. Нещо повече, има публикации, че законодателството, което насърчава здравословния начин на живот, като намален прием на сол и забрани за тютюнопушене, е рентабилно средство за предотвратяване на CVD,^{568–573} а инициативите за подобряване на инфраструктурата и поощряване на физическата активност са обнадяващи.^{574,575} Редица структурни стратегии комбинирани на международно, национални и регионални нива могат значително да редуцират заболяемостта и смъртността от CVD.^{576,577} Намеси на индивидуално ниво за подобряване на храненето,^{578,579} повишаване на физическата активност⁵⁸⁰ и отказ от тютюнопушене⁵⁸¹ също могат да бъдат рентабилни.⁵⁸² Неоптималното придържане обаче ограничава ползите,^{583,584} а интервенциите за подобряване на придържането, като електронни устройства за напомняне целящи затвърждаване на благоприятните здравни навици, са в процес на все по-голямо проучване.⁵⁸⁵

Всички статинови режими и езетимиб са налични сега в генерични форми из цяла Европа. Има убедителни доказателства, че понижаването на нивата на холестерол в кръвта чрез употреба на евтини статини има широка рентабилност^{586–590} при много категории пациенти. По отношение на вторичната превенция на CVD, данните подсказват, че статиновото лечение е много рентабилно,^{586,590,591} а добавянето на евтин езетимиб към високоинтензивна статинова терапия намалява допълнително LDL-C и риска от CVD по рентабилен начин.⁵⁹² При първичната превенция на ASCVD, данните показват, че лечението на базата на генерични статини е рентабилно за хората с най-малко 1% годишен тотален риск от CVD, а би могло да бъде рентабилно даже и при още по-нисък риск,⁵⁸⁹ като най-високата поносима статинова доза е вероятно най-рентабилна.^{591,593,594} Важно е, че много пациенти провеждащи статиново лечение не успяват да вземат достатъчно лекарства и/или да достигнат терапевтичните си цели,⁵⁹⁵ което има клинични и икономически последствия.^{596,597} Засилването на мерките целящи подобряване на придържането към лечение е рентабилно.^{598–600}

Проучванията показват, че в средата на 2018-та цените на PCSK9 инхибиторите са били най-общо нерентабилни.^{601–604} Рентабилността е по-добра при избрани високорискови пациенти, като тези с клинични CVD или FH, други коморбидности и високи нива на LDL-C.^{605,606} При по-ниски цени обаче



Фигура 6: Абсолютна редукция на големи съдови усложнения със статинова терапия.²³³

LDL = липопротеини с ниска плътност. Възпроизведено по The Lancet, 388/10059, Collins *et al.*, "Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy", 2532-2561, 2016, с разрешение на Elsevier.

PCSK9 инхибиторите биха станали рентабилни сред широк кръг от високорискови пациенти, скорошните намаления на цените могат следователно да доведат до увеличена употреба.⁶⁰⁷ Данни за рентабилност липсват за други липидомодифициращи терапии.

Ефективните намеси за превенция на ASCVD, включващи статини, типично показват сходна редукция на релативния риск сред различни категории пациенти, включително тези с риск от ASCVD; следователно, здравните

ползи и рентабилността са по-големи сред лицата с по-висок риск от ASCVD (Фигура 6).^{36,233} Следователно, на ниво индивиди и популации с по-висок риск от ASCVD трябва да имаме за цел повишени усилия и намеси с по-висока интензивност.

В *Каре 8* са изброени основните послания отнасящи се до рентабилността на превенцията на CVD чрез липидна модификация, а в *Каре 9* са подчертани празнините в доказателствата.

Каре 8: Основни послания

Превенцията на CVD чрез промени в начина на живот, лекарства или и двете имат добра рентабилност в много ситуации, включително популационни подходи и действия насочени към конкретни лица с повишен риск от CVD.

Рентабилността зависи от няколко фактора, включително базален риск от CVD и нива на LDL, цена на лечението и възприемане на превантивни стратегии.

Намесите за превенция на CVD са с по-добра рентабилност сред лица и популации с по-висок риск от CVD.

За анализиране на рентабилността важно значение има информацията за дългосрочната прогноза на заболяването и ефектите от лечението. Поощрява се все по-убедителното доказване на тези прогнози.

CVD = сърдечносъдови заболявания; LDL = липопротеин/и с ниска плътност.

Каре 9: Липсващи доказателства

Рентабилността се нуждае от доказателства за ефекта от интервенциите върху здравето и здравеопазването за дълъг период от време; моделиращи техники попълват празнините. Необходими са повече данни от RCTs и обсервационни проучвания.

Липсват преки доказателства за ефектите от липидо-модифициращите лечения върху общата смъртност, особено сред хора с нисък до умерен риск от CVD, по-стари хора и при нов вид интервенции. Трябва да бъде насърчавано продължително проследяване след проведени RCTs.

Рентабилността на използването на доживотния риск от CVD и на по-прецизни скорове за риск от CVD с цел насочване на интервенциите се нуждае от допълнително проучване.

CVD = сърдечносъдови заболявания; RCT = рандомизирано контролирано изпитване.

13. Стратегия за насърчаване на възприемането на здравословни промени в начина на живот и придържане към липидомодифициращи терапии

Помагането на пациентите да променят начина си на живот с по-здравословни навици се постига най-ефективно чрез официални програми за превантивни грижи, вероятно поради интензивното проследяване и мултидисциплинарната експертиза осигурявани от тях.⁶⁰⁸ В ежедневните грижи обаче придържането към промените целящи здравословен начин на живот и към медикаментозните режими е предизвикателство за пациентите и специалистите.

Препоръчва се по-скоро комплексен, насочен към пациента и семейството му, подход осъществяван в един здравен център, отколкото справяне с единични рискови фактори чрез повече от една интервенция в центрове с различна локализация. В *Капе 10* са включени някои полезни методи при консултиране на пациентите с цел поведенчески промени. Подробен подход за подобряване на придържането към назначенията е описан в текст, включен в Допълнителни данни.

Капе 10: Методи за подобряване на придържането към промените в начина на живот

1. Проучете мотивацията и открийте колебанията. Преценете елементите „за“ и „против“ промяната, оценете и изградете самоефикасност и увереност и избягвайте обсъждане в затворен кръг.
2. Предложете подкрепа и се съюжете с пациента и неговото/нейното семейство.
3. Включете партньора, други членове на домакинството или придружители, които могат да окажат влияние върху начина на живот на пациента.
4. Използвайте метода OARS (Open-ended questions [неразрешени въпроси], Affirmation [утвърждаване], Reflective listening [рефлексивно слушане], Summarising [обобщаване]), когато обсъждате поведенчески промени (www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf).
5. Съобразявайте съветите си с индивидуалната култура на пациента, навиците му и ситуацията.
6. Използвайте целевата нагласа SMART (договорете цели за промяна, които са Specific [специфични], Measurable [измерими], Achievable [постижими], Realistic [реалистични] и Timely [навременни]). Проследете изпълнението на целите и ги записвайте в споделен протокол.

14. Основни послания

(1) Холестерол и риск. Всички проспективни проучвания, рандомизирани изпитвания и проучвания с менделова рандомизация показаха, че повишеният LDL-C е причина за ASCVD. В целия спектър от нива на LDL-C „по-ниското е по-добро“ без долна граница, поне до 1 mmol/L. Понижаването на LDL-C може да произведе заслужени ползи при пациенти със среден или под средния LDL-C, които вече получават LDL-C-понижаващо лечение. Пропорцио-

налната редукция на риска от ASCVD постигнат чрез понижаване на LDL-C (т.е. със статин, езетимиб или PCSK9 инхибитор) зависи от абсолютната редукция на LDL-C, като всяка редукция с 1 mmol/L съответства на редукция с около една пета на ASCVD.

- (2) PCSK-9 инхибитори.** Големи изпитвания са показали, че PCSK9 инхибиторите понижават допълнително риска от ASCVD, когато се добавят към базираща се на статин терапия, а употребата им може би трябва да бъде ограничена до лицата с най-висок риск от ASCVD.
- (3) Приложение на образни методи с цел рискова стратификация.** Оценката на CAC скор с CT може да помогне за вземане на решение относно лечението при пациенти, които са с умерен риск от ASCVD. Получаването на такъв скор може да помогне в обсъждането на лечебни стратегии при пациенти, при които не е постигната прицелна стойност на LDL-C само с намеса върху начина на живот и се поставя въпросът дали да бъде назначено LDL-C-понижаващо лечение. При тези обстоятелства информативна може да бъде и оценката за обременяване с артериална (каротидна или феморална) плака при ултрасонография.
- (4) Използване на Аров в рисковата стратификация.** Аров може да бъде по-добра мярка за експозицията на лицето на атеросклеротични липопротеини и следователно използването му може да бъде много полезно за оценка на риска при лица, при които измерването на LDL-C подценява това обременяване, като например тези с високи TG, DM, затлъстяване или много нисък LDL-C.
- (5) Използване на Lp(a) в рисковата стратификация.** Едно единствено изследване на Lp(a) може да помогне за идентифициране на лица с много високи наследствени нива на Lp(a), които могат да имат значителен доживотен риск от ASCVD. Може да бъде полезен и за допълнителна рискова стратификация при пациенти с висок риск от ASCVD, при пациенти с фамилна анамнеза за преждевременни CVD и за определяне на стратегията на лечение при лица, чийто изчислен риск е на границата на рисковите категории.
- (6) Интензификация на целите на лечението.** Важно е да бъдем сигурни, че лечението при пациенти с най-висок риск постига възможно най-голямата редукция на LDL-C. Тези препоръки целят да подкрепят това чрез определяне на минималния процент редукция на LDL-C (50%) и абсолютна цел на лечението на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) при много високорискови пациенти и <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) при високорискови пациенти. Препоръчва се пациенти с FH придружена от ASCVD или друг голям рисков фактор да бъдат лекувани като много високорискови, а тези без предшествашащи ASCVD или други рискови фактори – като високорискови.
- (7) Лечение при пациенти със скорошни ACS.** Нови рандомизирани изпитвания подкрепят стратегия за интензификация на LDL-C-понижаващата терапия при много високорискови пациенти с ACS (MI или нестабилна ангина). Ако поставената цел на лечение на LDL-C не е постигната след 4–6 седмици с най-високата поносима статинова доза и езетимиб, подходящо е да бъде добавен PCSK9.
- (8) Безопасност на ниските концентрации LDL холестерол.** Не са известни нежелани реакции на много ниските концентрации LDL-C [т.е. <1 mmol/L (40 mg/dL)].
- (9) Подход към статинова „непоносимост“.** Макар че статините рядко причиняват сериозно мускулно ув-

реждане (миопатия или в най-тежките случаи рабдомиолиза), в обществото съществуват големи опасения, че статините причиняват често макар и по-леки мускулни симптоми. Такава статинова „непоносимост“ се среща често от специалистите и може да бъде трудна за овладяване. Въпреки това, плацебо-контролирани рандомизирани изпитвания са показали много ясно, че истинската статинова непоносимост е рядка и че по принцип е възможно да бъде назначена някакъв вид статинова терапия (напр. промяна на статина или редукция на дозата) при преобладаващото мнозинство от пациентите с риск от ASCVD.

(10) Статиново лечение при по-стари хора. Метаанализ на рандомизирани изпитвания показва, че ефектите на статиновата терапия се определят от абсолютната редук-

ция на LDL-C, както и от базалния риск от ASCVD и са независими от всички известни рискови фактори, включително възрастта. По тази причина, при по-стари хора трябва да се вземе предвид статинова терапия в зависимост от изчисленото ниво на риск и базалните стойности на LDL-C, макар и при достатъчно съобразяване с подлежащия здравен статус на лицето и с риска от лекарствени взаимодействия. Има по-малка сигурност относно ефектите на статините при лица на възраст >75 години, особено с цел първична превенция. Статиновата терапия трябва да бъде започната в ниска доза, ако им сигнификантно бъбречно нарушение и/или потенциал за лекарствени взаимодействия, която постепенно да бъде увеличена до постигане на поставената цел на лечението за LDL-C.

15. Недостатъчни доказателства

- Необходими са проспективни проучвания за изследване на добавъчната стойност на прекласифицирането на тоталния CV риск и определяне на показания за липидопонижаваща терапия на базата на CAC скор при лица с умерен или висок риск.
- Необходими са сравнения на базата на клиничен изход между CAC скорове vs. оценка на артериалното (каротидно или феморално) плаково обременяване при ултрасонография с цел прекласификация на CV риск при лица с умерен или висок риск.
- Макар че повечето европейски страни разполагат със специфични за страната версии на системата SCORE, в повечето страни липсват рискови таблици на базата на специфични за страната кохортни данни. Необходими са регионални таблици на тоталните усложнения (а не таблици само според смъртността).
- Оценката на тоталния CV риск с помощта на системата SCORE и съответните препоръки относно показанията за статини, както и относно целите на лечението се базират на TC, докато LDL-C е основен липиден показател за скрининг, диагноза и лечение.
- Липсват сравнения на базата на клиничен изход между LDL-C и ApoB като основни методи за скрининг, диагностика и лечение.
- На фона на данни от генетични и рандомизирани клинични изпитвания, показващи липса на сигнификантен ефект от повишаване на нивата на HDL върху риска от CV събития, клиничното значение на терапиите променящи функцията на HDL частиците е неизвестно. Необходими са повече данни за очевидно неблагоприятната връзка между извънредно високите нива на HDL-C и клиничния изход.
- Необходими са проучвания посветени на оценката на клиничния изход от специфични Lp(a)-понижаващи терапии.
- Необходими са повече данни за PCSK9 инхибитори при специфични популации, включително пациенти с тежка CKD и на диализа, пациенти с HIV инфекция, при деца и подрастващи с FH, след сърдечна трансплантация и по време на бременност.
- Ефектите на PCSK9 инхибицията във всички области на тялото (както с siRNA или антисенс) или само в рамките на плазмата (както при моноклонални антитела) подлежат на уточняване.
- Колко рано трябва да бъде започнат PCSK9 инхибитор при пациенти с ACS или инсулт? Предвид доказателствата за продължителна клинична полза свързана с ранното инициране на статиново лечение в острата фаза на ACS или инсулт, оптималният момент за лечение с PCSK9 инхибитор при пациенти с ACS и инсулт трябва да стане тема на проучвания за клиничен изход.
- Дали много ниските LDL-C нива постигнати с комбинацията от статин, езетимиб и PCSK9 инхибитор намаляват нуждата от последваща PCI трябва да стане тема на проучвания за клиничен изход.
- При пациенти с хронична HF, в едно RCT е показана малка полза от n-3 PUFAs, което показва, че са необходими допълнителни изследвания.
- Каква е оптималната скринингова програма за откриване на FH?
- Предвид ограничения достъп до генетично тестване на различни места, има нужда от повече данни за клиничен изход само с клиничен vs. генетичен скрининг и диагностика на FH.
- Необходими са повече данни от RCT подкрепящи употребата на статин-базиращо се лечение при по-стари хора (на възраст ≥ 75 години, но особено при тези на възраст ≥ 80 години).
- Необходими са повече данни от RCT за статиново лечение при пациенти с трансплантиран бъбрек.
- Няма данни за ефектите на статини, езетимиб или фибрати върху CV събития при дислипидемични HIV-инфектирани пациенти.
- Необходими са повече доказателства относно постигането на препоръчаните целеви стойности на LDL сред много високорискови пациенти в реалната световна практика в ерата на все по-често предписване на комбинирана терапия за понижаване на LDL.

16. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Оценка на риска от CVD		
При безсимптомни лица на възраст >40 години без данни за CVD, DM, CKD, фамилна хиперхолестеролемия или LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL) се препоръчва изчисляване на тоталния риск с помощта за система за оценка на риска, като SCORE.	I	C
Препоръчва се идентификация на лица с висок и много висок риск на базата на документиран CVD, DM, умерени до тежки бъбречни заболявания, много високи нива на рискови фактори, FH или висок SCORE риск. При такива лица се препоръчва приоритетно даване на съвети и повлияване на всички рискови фактори.	I	C
При пациенти с DM или FH не се препоръчва използване на рискови скорове разработени за оценка на CV риск.	III	C
Изследвания на липиди с цел оценка на риска от CVD		
ТС трябва да се използва за оценка на тоталния CV риск чрез системата SCORE.	I	C
Препоръчва се изследване на HDL-C за допълнително прецизиране на рисковата оценка с помощта на онлайн системата SCORE.	I	C
Изследването на LDL-C се препоръчва като основен метод за липидно изследване с цел скрининг, диагностика и повлияване.	I	C
Изследването на TG се препоръчва като част от рутинния процес на изследване на липидите.	I	C
Изчисляването на не-HDL-C се препоръчва с цел оценка на риска, особено при лица с високи нива на TG, DM, затлъстяване или много ниски нива на LDL-C.	I	C
Изследване на ApoB се препоръчва с цел оценка на риска, особено при лица с високи нива на TG, DM, затлъстяване, метаболитен синдром или много ниски нива на LDL-C. Ако е налично, може да се използва като алтернатива на LDL-C, като основно изследване с цел скрининг, диагностика и повлияване, а може и да се предпочете пред не-HDL-C при лица с високи нива на TG, DM, затлъстяване или много ниски нива на LDL-C.	I	C
Цели на лечението по отношение на LDL-C		
За вторична превенция при пациенти с много висок риск се препоръчва редукция на LDL-C с ≥50% спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL).	I	A
За първична превенция при лица с много висок риск, но без FH се препоръчва редукция на LDL-C с ≥50% спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL).	I	C
При пациенти с висок риск се препоръчва редукция на LDL-C с ≥50% спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL).	I	A
Фармакологично понижаване на LDL-C		
Препоръчва се предписване на статин с висок интензитет до най-високата поносима доза с цел постигане на прицелни стойности съответстващи на специфичните нива на риск.	I	A
Ако прицелните стойности не бъдат постигнати с максимално поносима доза статин, препоръчва се комбинация с езетимиб.	I	B
За вторична превенция при пациенти с много висок риск недостигащи прицелната си стойност с максимална поносима доза статин и езетимиб, се препоръчва комбинация с PCSK9 инхибитор.	I	A
При много високорискови пациенти с FH (т.е., с ASCVD или с друг голям рисков фактор), които не достигат прицелната си стойност с максимално поносима доза статин и езетимиб, се препоръчва комбинация с PCSK9 инхибитор.	I	C
Лекарствено лечение при пациенти с НТГ		
Лечение със статин се препоръчва като първи лекарствен избор с цел редуциране на риска от CVD при високорискови лица с хипертриглицеридемия [нива на TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)].	I	B
Подход при пациенти с HeFH		
Препоръчва се диагнозата FH да се вземе предвид при: пациенти със CHD на възраст <55 години за мъже и <60 години за жени, при лица имащи роднини с преждевременни фатални или нефатални CVD, при лица имащи роднини със сухожилни ксантоми, при лица със силно повишен LDL-C [за възрастни >5 mmol/L (>190 mg/dL), за деца >4 mmol/L (>150 mg/dL)] и при роднини по първа линия на пациенти с FH.	I	C
Препоръчва се FH да бъде диагностицирана с помощта на клинични критерии и потвърдена по възможност с анализ на DNA.	I	C
След поставяне на диагнозата при съответния случай се препоръчва фамилна каскаден скрининг.	I	C
Препоръчва се пациенти с FH и с ASCVD или друг голям рисков фактор, да бъдат лекувани като много високорискови, а тези без предшествващи ASCVD или други рискови фактори да бъдат лекувани като високорискови.	I	C
При пациенти с FH и с ASCVD, които са с много висок риск, се препоръчва лечение с цел постигане на редукция с ≥50% спрямо базалните стойности и на LDL-C <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). При невъзможност за постигане на целите се препоръчва лекарствена комбинация.	I	C
Лечение с PCSK9 инхибитор се препоръчва при много високорискови пациенти с FH, ако с максимално поносим статин плюс езетимиб не е постигната целта на лечението.	I	C
При деца се препоръчва тестване за FH от 5-годишна възраст или по-рано, ако има suspectция за HoFH.	I	C

Продължава

Продължение

Лечение на дислипидемии при по-стари хора		
При по-стари хора с ASCVD се препоръчва лечение със статини по същия начин, както при по-млади пациенти.	I	A
За първична превенция при по-стари хора на възраст ≤ 75 години се препоръчва лечение със статини, в съответствие с нивото на риска.	I	A
Препоръчва се статинът да бъде започнат в ниска доза, ако има сигнификантно бъбречно увреждане и/или потенциал за лекарствени взаимодействия, след което да бъде увеличаван постепенно до постигане на лечебни прицелни стойности на LDL-C.	I	C
Лечение на дислипидемии при DM		
При пациенти с T2DM в много висок риск се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL).	I	A
При пациенти с T2DM в много висок риск се препоръчва редукция на LDL-C с $\geq 50\%$ спрямо базалните стойности и прицелна стойност на LDL-C < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL).	I	A
При пациенти с T1DM, които са с висок или много висок риск, се препоръчват статини.	I	A
Статинова терапия не се препоръчва при пред-менопаузални пациентки с диабет, които планират бременност и не използват достатъчна контрацепция.	III	C
Подход при пациенти с ACS		
При всички пациенти с ACS, без противопоказания или сигурна анамнеза за непоносимост, се препоръчва да бъде инициирана високодозова статинова терапия или такава да бъде продължена възможно най-рано, независимо от началните стойности на LDL-C.	I	A
Ако след 4–6 седмици с максимална поносима доза статин не е постигната прицелна стойност на LDL-C, се препоръчва комбинирани с езетимиб.	I	B
Ако след 4–6 седмици не е постигната прицелна стойност на LDL-C, въпреки максималната поносима статинова терапия и езетимиб, се препоръчва добавяне на PCSK9 инхибитор.	I	B
Липидопонижаваща терапия с цел превенция на ASCVD при пациенти с прекаран исхемичен инсулт		
Пациенти с анамнеза за исхемичен инсулт или TIA са с много висок риск от ASCVD, особено рекурентен исхемичен инсулт, така че се препоръчва те да получат интензивна понижаваща LDL-C терапия.	I	A
Лечение на дислипидемии при хронична HF или клапни сърдечни заболявания		
Инициране на липидопонижаваща терапия не се препоръчва при пациенти с HF при липса на други показания за такава употреба.	III	A
Инициране на липидопонижаваща терапия при пациенти с аортна клапна стеноза без CAD с цел забавяне на прогресията на аортната клапна стеноза при липса на други показания за употреба не се препоръчва.	III	A
Подход към липидите при пациенти с умерено до тежко (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative стадии 3–5) CKD		
Препоръчва се пациенти с CKD в стадии 3–5 на Kidney Disease Outcomes Quality Initiative да се вземат предвид като такива с висок или много висок риск от ASCVD.	I	A
Употребата на статини или на комбинация статин/езетимиб се препоръчва при пациенти в независим от диализа стадии 3–5 CKD.	I	A
При пациенти със зависимо от диализа CKD, които са без ASCVD, не се препоръчва започване на статинова терапия.	III	A
Липидопонижаващи лекарства при пациенти с PAD (включително каротидна артериална болест)		
При пациенти с PAD се препоръчва липидопонижаваща терапия, включваща максимално поносима доза статин, при нужда плюс езетимиб или комбинация с PCSK9 инхибитор, с цел редукция на риска от епизоди на ASCVD.	I	A
Липидопонижаващи лекарства при пациенти с CIID		
Употребата на липидопонижаващи лекарства само на базата на наличие на CIID не се препоръчва.	III	C
Липидопонижаващи лекарства при пациенти с SMI		
Препоръчва се SMI да се използват като модификатори за изчисляване на тоталния риск от ASCVD.	I	C
Препоръчва се при пациенти с SMI да се използват същите препоръки за поведението към тоталния риск от ASCVD, каквито се използват при пациенти без такъв вид заболяване.	I	C
Препоръчва се при пациенти с SMI да се обръща по-голямо внимание на спазването на промените в начина на живот и придържането към лекарственото лечение.	I	C

ACS = остър коронарен синдром; Apo = аполипопротеин; ASCVD = атеросклеротични сърдечносъдови заболявания; CAD = коронарна артериална болест; CHD = коронарна сърдечна болест; CIID = хронични имунни възпалителни заболявания; CKD = хронична бъбречна недостатъчност; CV = сърдечносъдов/а/о/и; CVD = сърдечносъдови заболявания; DM = захарен диабет; FH = фамилен хиперхолестеролемия; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; HeFH = хетерозиготна FH; HF = сърдечна недостатъчност; HoFH = хомозиготна FH; HTG = хипертриглицеридемия; LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; MetS = метаболитен синдром; PAD = периферна артериална болест; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; SCORE = систематична оценка на коронарния риск; SMI = тежко психично заболяване; TC = общ холестерол; TG = триглицериди; TIA = транзиторна исхемична атака; T1DM = DM тип 1; T2DM = DM тип 2.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

17. Допълнителни данни

Допълнителни данни с включени Допълнителни таблици, карета и текстове допълващи пълния текст – както и раздели върху други особености на здравословното хранене допринасящи за превецията на сърдечносъдовите заболявания, хроничните имуно-медиирани възпалителни заболявания, пациенти с HIV, тежко умствено заболяване и придържането към назначенията, заедно със съответните препратки – могат да бъдат намерени в уебсайта на European Heart Journal и през уебсайта на ESC на www.escardio.org/guidelines.

18. Приложение

Автори/Присъединени членове на работната група:

Konstantinos C. Koskinas, Cardiology, Bern University Hospital (Inselspital), Bern, Switzerland; **Manuela Casula**, Epidemiology and Preventive Pharmacology Service (SEFAP), Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences (DiSFeB), University of Milan, Milan, Italy and IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (Milan), Italy; **Lina Badimon**, Cardiovascular Program-ICCC and CiberCV, IR-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; **M. John Chapman**, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Paris, France; Sorbonne University, Paris, France; and Division of Endocrinology- Metabolism, Pitie-Salpetriere University Hospital, Paris, France; **Guy G. De Backer**, Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Brian A. Ference**, Centre for Naturally Randomized Trials, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; **Ian M. Graham**, Cardiology, Trinity College, Dublin, Ireland; **Alison Halliday**, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, Oxford, United Kingdom and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, United Kingdom; **Ulf Landmesser**, Department of Cardiology, Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany; and German Center of Cardiovascular Research (DZHK), Berlin, Germany; **Borislava Mihaylova**, Nuffield Department of Population Health and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oxford, United Kingdom and Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; **Terje R. Pedersen**, Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Aker, Oslo, Norway; **Gabriele Riccardi**, Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Naples, Italy; **Dimitrios J. Richter**, Cardiac Department, Euroclinic, Athens, Greece; **Marc S. Sabatine**, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America; **Marja-Riitta Taskinen**, Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, University of Helsinki, Helsinki, Finland; **Lale Tokgozoglu**, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turkey; **Olov Wiklund**, Institute of Medicine, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.

Комитет по практически препоръки (CPG) на ESC: Stephan Windecker (Председател) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Colin Baigent (Обединено кралство), Jean-Philippe Collet (Франция), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Холандия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Chris P. Gale (Обединено кралство), Diederick E. Grobbee (Хо-

ландия), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Iung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Basil S. Lewis (Израел), Bela Merkely (Унгария), Christian Mueller (Швейцария), Steffen Petersen (Обединено кралство), Anna Sonia Petronio (Италия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Руска федерация), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Rhan M. Touyz (Обединено кралство).

Национални кардиологични дружества към ESC активно участвали в ревизирането на 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.

Алжир: Algerian Society of Cardiology, Djamaledine Nibouche; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskic; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Кипър:** Cyprus Society of Cardiology, Lambros Kypris; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Jindřich Špinar; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Mogens Lytken Larsen; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Hesham Salah Eldin; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Финландия:** Finnish Cardiac Society, Timo E. Strandberg; **Франция:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Rusudan Agladze; **Германия:** German Cardiac Society, Ulrich Laufs; **Гърция:** Hellenic Society of Cardiology, Loukianos Rallidis; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, László Bajnok; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorbjörn Gudjónsson; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Израел:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Michele Massimo Gulizia; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **Косово (Република):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Либия:** Lebanese Society of Cardiology, Omar Hamoui; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Молдова (Република):** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Черна гора:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Mbarek Nazzzi; **Нидерландия:** Netherlands Society of Cardiology, Frank Visseren; **Северна Македония:** North Macedonian Society of Cardiology, Irena Mitevka; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Kjetil Retterstøl; **Полша:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Leopoldo Perez de Isla; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Emil Hagström; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid;

Турция: Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdogan; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **Обединено кралство Великобритания и Северна Ирландия:** British Cardiovascular Society, Riyaz S. Patel.

19. Източници

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;**37**:2999-3058.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. 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;**38**:2459-2472.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;**36**:2696-2705.
- Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I; SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:541-549.
- World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (17 July 2019).
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1209-1227.
- Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:339-355.
- Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;**122**:300-310.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;**33**:1635-1701.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM, Authors/ Task Force M. 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**:2315-2381.
- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:1093-1103.
- Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;**366**:321-329.
- Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, O'Donnell CA, Mair FS. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health* 2018;**3**:e576-e585.
- Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;**156**:438-444.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;**241**:507-532.
- Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;**308**:788-795.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;**38**:2478-2486.
- Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, Rodriguez CJ, Ouyang P, Budoff M. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:221-230.
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;**320**:281-297.
- Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1065-1074.
- McDermott MM, Kramer CM, Tian L, Carr J, Guralnik JM, Polonsky T, Carroll T, Kibbe M, Criqui MH, Ferrucci L, Zhao L, Hippe DS, Wilkins J, Xu D, Liao Y, McCarthy W, Yuan C. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:1003-1012.
- Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:1042-1050.
- Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;**32**:1986-1993, 1993a, 1993b.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holveijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:796-803.
- Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;**31**:2041-2048.
- Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, Leigh JA, Greenland P, Blaha MJ, Yoon AJ, Wong ND, Yeboah J, Budoff MJ. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018;**12**:493-499.
- Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, Blumenthal RS, Blaha MJ, Krumholz HM, Nasir K. Implications of coronary artery calcium

- testing for treatment decisions among statin candidates according to the ACC/ AHA cholesterol management guidelines: a cost-effectiveness analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:938-952.
28. Cho I, Al'Aref SJ, Berger AB OH, Gransar H, Valenti V, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Al-Mallah MH, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJW, DeLago A, Villines TC, Hadamitzky M, Hausleiter J, Leipsic J, Shaw LJ, Kaufmann PA, Feuchtnr G, Kim YJ, Maffei E, Raff G, Pontone G, Andreini D, Marques H, Rubinshtein R, Chang HJ, Min JK. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J* 2018;**39**:934-941.
 29. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohlenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA* 2016;**316**:2126-2134.
 30. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG, PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;**379**:2053-2062.
 31. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:485-494.
 32. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;**338**:b2376.
 33. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Terhakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387-2397.
 34. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670-1681.
 35. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. 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**:1397-1405.
 36. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. 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**:581-590.
 37. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raaij FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:655-666.
 38. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devreux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network metaanalysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1769-1781.
 39. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**294**:2437-2445.
 40. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; 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. *Circulation* 2014;**129**:S1-S45.
 41. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017;**136**:1878-1891.
 42. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;**116**:1832-1844.
 43. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016;**27**:473-483.
 44. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1141-1156.
 45. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kautanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;**307**:2499-2506.
 46. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkila K, Hypponen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyytikainen LP, Magnusson PKE, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strikewbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney ASF, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Ingi Eyjolfsson G, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJP, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJF, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Muller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TVM, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Schernagl H, Seelye J, Silander K, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tired L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YI, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedousis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrieres J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Julia A, Kahonen M, Kaprio J, Kesaniemi A, Kivimäki M, Koener JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metaspalum A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quatermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PEH, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Ware-

- ham NJ, Whitfield JB, Wolfenbuttel BHR, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CNA, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR; Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;**45**:1274-1283.
47. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjorntjes A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lyytikäinen LP, Mihailov E, Morrison AC, Pervjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, Konig IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardisson D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooner JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RFJ, Melander O, Metspalu A, Marz W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J, Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;**47**:1121-1130.
 48. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2631-2639.
 49. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Sverdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, consortium U, Doevendans PA, Balmford AJ, Hall AS, North KE, Almoguera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;**36**:539-550.
 50. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;**316**:1289-1297.
 51. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourijina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267-1278.
 52. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;**354**:1264-1272.
 53. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, Laufs U, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Nicholls SJ, Bhatt DL, Sabatine MS, Catapano AL. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019;**321**:364-373.
 54. Ference BA, Majeeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1552-1561.
 55. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, Voros S, Giugliano RP, Davey Smith G, Fazio S, Sabatine MS. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:2144-2153.
 56. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;**375**:1634-1639.
 57. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:427-436.
 58. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev* 2015;**36**:131-147.
 59. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol* 2017;**28**:161-169.
 60. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;**370**:1829-1839.
 61. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008;**299**:2524-2532.
 62. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgerirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Britt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardisson D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;**380**:572-580.
 63. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McElean E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1933-1942.
 64. HPS/TIMI/REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Walendzys K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1217-1227.
 65. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;**367**:2089-2099.
 66. Aim-High Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;**365**:2255-2267.
 67. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Walendzys K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;**371**:203-212.
 68. Andrews J, Janssan A, Nguyen T, Pisaniello AD, Scherer DJ, Kastelein JJ, Merkely B, Nissen SE, Ray K, Schwartz GG, Worthley SG, Keyserling C, Dasseux JL, Butters J, Girardi J, Miller R, Nicholls SJ. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;**7**:45-51.

69. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, Kastelein JJ, Keyserling C, Klepp H, Koenig W, L'Allier PL, Lesperance J, Luscher TF, Paolini JF, Tawakol A, Waters DD; Can HDL Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis REgression (CHI-SQUARE) Investigators. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:3277-3286.
70. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;**57**:1953-1975.
71. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, Ravandi A, Nederveen AJ, Verberne HJ, Scipione C, Nieuwdorp M, Joosten LA, Netea MG, Koschinsky ML, Witztum JL, Tsimikas S, Riksen NP, Stroes ES. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;**134**:611-624.
72. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore.n J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgo.zoglu L, Tybj.rg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;**31**:2844-2853.
73. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;**302**:412-423.
74. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;**361**:2518-2528.
75. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;**301**:2331-2339.
76. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Ceska R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgozoglu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;**139**:1483-1492.
77. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, Willeit P, Young R, Surendran P, Karthikeyan S, Bolton TR, Peters JE, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Benn M, Langsted A, Schnohr P, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Ford I, Packard C, Trompet S, Jukema JW, Sattar N, Di Angelantonio E, Saleheen D, Howson JMM, Nordestgaard BG, Butterworth AS, Danesh J; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:619-627.
78. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, Offer A, Pedersen TR, Baigent C, Collins R, Landray M, Armitage J; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e001696.
79. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, Watts GF, Bore.n J, Baum H, Bruckert E, Catapano A, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Kolovou G, Kronenberg F, Langsted A, Pulkki K, Rifai N, Sypniewska G, Wiklund O, Nordestgaard BG; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;**64**:1006-1033.
80. Jialal I, Inn M, Siegel D, Devaraj S. Underestimation of low density lipoprotein-cholesterol with the Friedewald equation versus a direct homogenous low density lipoprotein-cholesterol assay. *Lab Med* 2017;**48**:220-224.
81. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, Joshi PH, Kulkarni KR, Mize PD, Kwiterovich PO, Defilippis AP, Blumenthal RS, Jones SR. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:732-739.
82. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;**48**:236-254.
83. Razi F, Forouzanfar K, Bandarian F, Nasli-Esfahani E. LDL-cholesterol measurement in diabetic type 2 patients: a comparison between direct assay and popular equations. *J Diabetes Metab Disord* 2017;**16**:43.
84. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:471-482.
85. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018;**137**:10-19.
86. Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS, Saenger A, Sokoll LJ, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol* 2017;**11**:1065-1072.
87. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, Saenger AK. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem* 2014;**60**:1519-1523.
88. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Bore.n J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C; EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;**233**:83-90.
89. Miida T, Nishimura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Miyashita Y, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Kayamori Y, Nakamura M, Nobori T, Miyazawa Y, Teramoto T, Yokoyama S. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2012;**225**:208-215.
90. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Nilsson G, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultra-centrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;**56**:977-986.
91. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res* 2016;**57**:526-537.
92. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;**49**:1785-1796.
93. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol* 2018;**12**:1313-1323.
94. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008;**118**:993-1001.
95. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;**34**:1826-1833.
96. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;**9**:258-270.
97. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;**9**:271-280.
98. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;**384**:626-635.
99. Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apolipoprotein B from measurements of triglycerides and total apolipoprotein B. *Clin Chem* 2008;**54**:907-910.
100. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Bore.n J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgo.zoglu L, Tybj.rg-Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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**:1345-1361.
101. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem* 2018;**52**:61-66.

102. National Clinical Guideline Centre (UK). *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
103. Joint British Societies Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;**100**:ii1-ii67.
104. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014;**130**:546-553.
105. Harari G, Green MS, Magid A, Zelber-Sagi S. Usefulness of non-high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men in 22-year follow-up. *Am J Cardiol* 2017;**119**:1193-1198.
106. Gu X, Yang X, Li Y, Cao J, Li J, Liu X, Chen J, Shen C, Yu L, Huang J, Gu D. Usefulness of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as predictors of cardiovascular disease in Chinese. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1063-1070.
107. van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, Kappelle LJ, Nethoe HM, Visseren FLJ; SMART Study Group. Low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B and cardiovascular risk in patients with manifest arterial disease. *Am J Cardiol* 2016;**118**:804-810.
108. van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 2011;**57**:490-501.
109. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 2012;**225**:444-449.
110. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:287-296.
111. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1146-1156.
112. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:851-860.
113. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines Committees (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. 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**:1769-1818.
114. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1785-1822.
115. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;**319**:1566-1579.
116. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1666-1675.
117. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract* 2016;**70**:886-897.
118. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;**36**:1953-2041.
119. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713-1722.
120. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecroix G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**:2097-2107.
121. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;**55**:473-480.
122. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;**259**:481-492.
123. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000759.
124. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:316-322.
125. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;**127**:364-369.
126. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**:S76-S99.
127. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;**169**:659-669.
128. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:398-406.
129. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;**7**:e1000252.
130. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ* 2018;**361**:k2139.
131. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2016;**37**:1079-1081.
132. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;**104**:1209-1217.
133. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, Sacks FM, Svetkey LP, Vogt TM, Conlin PR, Simons-Morton DG, Carter-Edwards L, Harsha DW. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension* 1999;**34**:472-477.

134. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014;**17**:2769-2782.
135. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, Galvano F, Kales SN. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;**57**:3218-3232.
136. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;**99**:779-785.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2018;**378**:2441-2442.
138. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;**63**:S5-S21.
139. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;**27**:1060-1080.
140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:30-42.
141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;**102**:556-572.
142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegaard L, Jessup W, Jones PJ, Lu, tjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Bore, n J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgo, zoglu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;**232**:346-360.
143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;**85**:9-28.
144. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, Bernini F, Visioli F, Bianchi A, Canzone G, Crescini C, de Kreutzenberg S, Ferrara N, Gambacciani M, Ghiselli A, Lubrano C, Marelli G, Marrocco W, Montemurro V, Parretti D, Pedretti R, Perticone F, Stella R, Marangoni F. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018;**134**:51-60.
145. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;**9**:e98611.
146. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;**101**:1689-1693.
147. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**:285-293.
148. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;**17**:1001-1011.
149. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;**102**:276-294.
150. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;**2**:274-282.
151. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD003817.
152. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremeaeker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;**12**:147.
153. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;**319**:1523-1528.
154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:632-646.
155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;**13**:1048-1066.
156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;**167**:149-158.
157. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;**13**:474-483.
158. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;**30**:503-510.
159. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyens C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;**119**:1322-1334.
160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, Chardigny JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;**112**:1914-1922.
161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009;**48**:9-19.
162. Kastorini CM, Milionis HJ, Eposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1299-1313.
163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;**37**:283-290.
164. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;**77**:1146-1
165. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;**348**:g2272.
166. Schwingshackl L, Bogensberger B, Bencic A, Knuppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res* 2018;**59**:1771-1782.
167. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;**56**:320-328.
168. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J* 2012;**164**:117-124.
169. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;**347**:1483-1492.
170. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;**342**:d636.
171. De Natale C, Annucci G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber

- diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;**32**:2168-2173.
172. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;**73**:560-566.
 173. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;**101**:1144-1154.
 174. Taskinen MR, Soderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietilainen KH, Rasanen S, Lundbom N, Bjornsen E, Eliasson B, Mancina RM, Romeo S, Almeras N, Pepa GD, Vetrani C, Prinster A, Annuzzi G, Rivellese A, Despres JP, Boren J. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med* 2017;**282**:187-201.
 175. Look Ahead Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:145-154.
 176. Batis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc* 2017;**65**:257-268.
 177. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;**119**:902-907.
 178. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King JB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;**158**:515-525.
 179. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How well can we control dyslipidemias through lifestyle modifications? *Curr Cardiol Rep* 2016;**18**:66.
 180. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;**3**:e419-e428.
 181. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, Gupta R, Lear S, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Mory P, Varma RP, Kumar R, Chifamba J, Alhabib KF, Mohammadifard N, Oguz A, Lanis F, Rozanska D, Bostrom KB, Yusuf K, Tsolkile LP, Dans A, Yusufali A, Orlandini A, Poirier P, Khatib R, Hu B, Wei L, Yin L, Deeraili A, Yeates K, Yusuf R, Ismail N, Mozaffarian D, Teo K, Anand SS, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2018;**392**:2288-2297.
 182. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:S1-S16.
 183. Global Burden of Disease 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;**392**:1015-1035.
 184. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Gioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kahvanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;**391**:1513-1523.
 185. De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1429-1430.
 186. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**1**:CD011472.
 187. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;**27**:2-17.
 188. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:772-780.
 189. Mas R, Castano G, Illnait J, Fernandez L, Fernandez J, Aleman C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanols in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;**65**:439-447.
 190. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanols on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;**25**:701-707.
 191. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;**161**:69-81.
 192. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;**136**:e1-e23.
 193. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;**6**:5-18.
 194. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.
 195. 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;**5**:257-264.
 196. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;**24**:1057-1066.
 197. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**:758-769.
 198. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2541-2548.
 199. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;**23**:799-807.
 200. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lele A, Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibrate, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res* 2014;**7**:465-474.

201. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;**51**:1546-1553.
202. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, Schwartz GG; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;**110**:1406-1412.
203. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014;**129**:635-642.
204. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;**109**:III39-III43.
205. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 2017;**120**:229-243.
206. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;**10**:10-17.
207. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;**95**:393-404.
208. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;**91**:2274-2282.
209. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;**97**:946-952.
210. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;**282**:2340-2346.
211. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berranger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;**104**:109-124.
212. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1024-1031.
213. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**1**:CD004816.
214. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:829-839.
215. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:641-657.
216. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;**133**:1073-1080.
217. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;**393**:407-415.
218. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;**2**:289-297.
219. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigator. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231-1239.
220. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;**353**:238-248.
221. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395-1407.
222. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:2181-2192.
223. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;**7**:e29849.
224. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**7**:CD007514.
225. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**12**:CD008623.
226. Rahimi K, Bhala N, Kamphuisen P, Emberson J, Biere-Rafi S, Krane V, Robertson M, Wikstrand J, McMurray J. Effect of statins on venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001310. doi: 10.1371/journal.pmed.1001310. Epub 18 September 2012.
227. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;**342**:d1250.
228. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;**374**:1744-1753.
229. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**10**:CD008565.
230. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**1**:CD003160.
231. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Robinson JG, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;**377**:633-643.
232. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoglu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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;**39**:2526-2539.
233. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;**388**:2532-2561.
234. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; 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;**36**:1012-1022.

235. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;**97**:52C-60C.
236. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;**19**:403-414.
237. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;**97**:32C-43C.
238. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;**389**:2473-2481.
239. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:464-474.
240. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:390-399.
241. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:554-561.
242. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;**47**:398-404.
243. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;**10**:264-271.
244. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;**126**:1287-1292.
245. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamäki J, Valenti L. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;**63**:705-712.
246. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;**329**:62-65.
247. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735-742.
248. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA* 2011;**305**:2556-2564.
249. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:148-152.
250. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmer J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Maljutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Consortium D, Consortium M, InterAct C, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarencu P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimäki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevodova M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:351-361.
251. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;**43**:2149-2156.
252. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, Donner A, Mamdani M, Douketis JD, Arima H, Chalmers J, MacMahon S, Tirschwell DL, Psaty BM, Bushnell CD, Aguilar MI, Capampangan DJ, Werring DJ, De Rango P, Viswanathan A, Danchin N, Cheng CL, Yang YH, Verdel BM, Lai MS, Kennedy J, Uchiyama S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Mrkobrada M. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;**124**:2233-2242.
253. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**1**:CD005019.
254. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006;**97**:748-755.
255. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:2258-2265.
256. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;**3**:547-557.
257. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;**365**:285-287.
258. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;**15**:397.
259. Franssen R, Vergeer M, Stoes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;**11**:89-94.
260. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;**101**:95-97.
261. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;**8**:415-427.
262. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;**265**:568-580.
263. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Ter-shakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;**223**:251-261.
264. Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;**13**:315-323.
265. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**315**:1580-1590.
266. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi Y, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;**359**:1343-1356.
267. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;**160**:785-794.e10.
268. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK. 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* 2018;**39**:2540-2545.
269. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, König I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardisino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altschuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;**371**:2072-2082.
 270. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2016;**23**:983-999.
 271. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:495-507.
 272. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, Sattar S, Ahmed H, Kaluski E, Kraskusi R. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:844-853.
 273. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;**39**:1172-1180.
 274. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;**227**:850-857.
 275. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;**31**:2-14.
 276. The Lipid Research Clinics Program. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 1983;**36**:467-479.
 277. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;**251**(3):351-64.
 278. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1399-1410.
 279. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**104**:401-409.
 280. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villegier L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154-156.
 281. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;**54**:273-293.
 282. Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;**24**:895-907.
 283. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;**30**:297-304.
 284. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**4**:CD011748.
 285. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, Nativel B, Pichelin M, Cariou B, Bourane S, Tang L, Farnier M, Raal FJ, Lambert G. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor) implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;**38**:592-598.
 286. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1489-1499.
 287. Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of atherosclerosis treatment? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;**15**:491-494.
 288. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, Du Y, Ferland AC, Ginsberg HN, Stein EA. Effect of alirocumab, a monoclonal pro-protein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;**114**:711-715.
 289. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1278-1288.
 290. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1500-1509.
 291. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;**164**:600-607.
 292. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf* 2014;**13**:1023-1030.
 293. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;**37**:536-545.
 294. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, Hartwig FP, Horta BL, Hypponen E, Power C, Moldovan M, van Iperen E, Hovingh GK, Demuth I, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Demuth J, Bertram L, Liu T, Coassin S, Willeit J, Kiechl S, Willeit K, Mason D, Wright J, Morris R, Wamathethee G, Whincup P, Ben-Shlomo Y, McLachlan S, Price JF, Kivimaki M, Welch C, Sanchez-Galvez A, Marques-Vidal P, Nicolaides A, Panayiotou AG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Matullo G, Fiorito G, Guarrera S, Sacerdote C, Wareham NJ, Langenberg C, Scott R, Luan J, Bobak M, Malyutina S, Pajak A, Kubinova R, Tamosiunas A, Pikhart H, Husemoen LL, Grarup N, Pedersen O, Hansen T, Linneberg A, Simonsen KS, Cooper J, Humphries SE, Brilliant M, Kitchner T, Hakonarson H, Carrell DS, McCarthy CA, Kirchner HL, Larson EB, Crosslin DR, de Andrade M, Roden DM, Denny JC, Carty C, Hancock S, Attia J, Holliday E, O'Donnell M, Yusuf S, Chong M, Pare G, van der Harst P, Said MA, Eppinga RN, Verweij N, Snieder H, LifeLines Cohort study g, Christen T, Mook-Kanamori DO, Gustafsson S, Lind L, Ingelsson E, Pazoki R, Franco O, Hofman A, Uitterlinden A, Dehghan A, Teumer A, Baumeister S, Dorr M, Lerch MM, Volker U, Volzke H, Ward J, Pell JP, Smith DJ, Meade T, Maitland-van der Zee AH, Baranova EV, Young R, Ford I, Campbell A, Padmanabhan S, Bots ML, Grobbee DE, Froguel P, Thuillier D, Balkau B, Bonnefond A, Cariou B, Smart M, Bao Y, Kumari M, Mahajan A, Ridker PM, Chasman DI, Reiner AP, Lange LA, Ritchie MD, Asselbergs FW, Casas JP, Keating BJ, Preiss D, Hingorani AD; UCLEB consortium, Sattar N. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:97-105.
 295. Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:1391-1398.
 296. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care* 2018;**41**:364-367.
 297. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset

- diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:941-950.
298. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bi-oresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;**164**:752-763.
 299. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;**137**:1571-1582.
 300. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and anti-rug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;**376**:1517-1526.
 301. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Averna MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Probert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;**381**:40-46.
 302. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ike-waki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;**356**:148-156.
 303. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Curr Atheroscler Rep* 2015;**17**:467.
 304. Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;**14**:367-376.
 305. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;**126**:314-345.
 306. Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfeld J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563-1574.
 307. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1849-1861.
 308. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskenpaa P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237-1245.
 309. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Lin-ares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:410-418.
 310. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;**86**:839-848.
 311. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;**325**:1139.
 312. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;**191**:138-148.
 313. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;**349**:g4379.
 314. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;**57**:267-272.
 315. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2061-2071.
 316. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;**217**:492-498.
 317. Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:124.
 318. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, Ginsberg H, Hiatt WR, Ishibashi S, Koenig W, Nordestgaard BG, Fruchart JC, Libby P, Ridker PM. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;**206**:80-93.
 319. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**:3C-18C.
 320. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;**292**:2585-2590.
 321. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:804-811.
 322. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD study investigators. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;**29**:950-955.
 323. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;**189**:19-30.
 324. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;**110**:984-992.
 325. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;**108**:682-690.
 326. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the Epanova for Lowering Very high triglycerides (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:94-106.
 327. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnstrom M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2018;**12**:321-330.
 328. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**7**:CD003177.
 329. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1540-1550.
 330. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;**332**:752-760.
 331. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial

- infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;**105**:1897-1903.
332. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Pedersen TR, Ridker PM, Ray K, Karlson BW, Lundstrom T, Wolski K, Nissen SE. Assessment of omega3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol* 2018;**41**:1281-1288.
 333. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Albert CM, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;**380**:23-32.
 334. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyers FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;**105**:1132-41.
 335. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;**101**:20B-26B.
 336. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;**357**:2109-2122.
 337. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, Packard CJ, Laufs U, Brook RD, Oliver-Williams C, Butterworth AS, Danesh J, Smith GD, Catapano AL, Sabatine MS. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA* 2017;**318**:947-956.
 338. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnaw A, Simon A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;**376**:41-51.
 339. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;**376**:1430-1440.
 340. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin* 2018;**36**:257-264.
 341. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;**277**:195-203.
 342. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;**380**:1022-1032.
 343. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, Natarajan P, Klarin D, Emdin CA, Zekavat SM, Nomura A, Erdmann J, Schunkert H, Samani NJ, Kraus WE, Shah SH, Yu B, Boerwinkle E, Rader DJ, Gupta N, Frossard PM, Rasheed A, Danesh J, Lander ES, Gabriel S, Saleheen D, Musunuru K, Kathiresan S; PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2054-2063.
 344. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, Chyu KY, Sasiela WJ, Chan KC, Brisson D, Khoury E, Banerjee P, Gusarova V, Gromada J, Stahl N, Yancopoulos GD, Hovingh GK. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017;**377**:296-297.
 345. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurh E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Croke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;**377**:222-232.
 346. Graham MJ, Lee RG, Bell TA III, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burke J, Croke ST, Croke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;**112**:1479-1490.
 347. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, DuFour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, Moriarty P, Hughes S, Jones R, Witztum JL, Gaudet D. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis Supp* 2017;**28**:e1-e2.
 348. Gaudet D, Digenio A, Alexander V, Arca M, Jones A, Stroes E, Bergeron J, Civeira F, Hemphill L, Blom D, Flaim J, Hughes S, Geary R, Tsimikas S, Witztum J, Bruckert E. The approach study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis* 2017;**263**:e10.
 349. Rocha NA, East C, Zhang J, McCullough PA. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep* 2017;**19**:62.
 350. Didichenko SA, Navdaev AV, Cukier AM, Gille A, Schuetz P, Spycker MO, Therond P, Chapman MJ, Kontush A, Wright SD. Enhanced HDL functionality in small HDL species produced upon remodeling of HDL by reconstituted HDL, CSL112: effects on cholesterol efflux, anti-inflammatory and antioxidative activity. *Circ Res* 2016;**119**:751-763.
 351. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, Graham MJ, Hughes SG, Yu R, Singleton W, Baker BF, Bhanot S, Croke RM. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;**39**:1408-1415.
 352. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Croke RM, Croke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;**388**:2239-2253.
 353. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem* 2018;**25**:1538-1548.
 354. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, Hamilton-Craig I, Alexander DD, Davidson MH. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016;**10**:905-914.
 355. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation* 2018;**138**:770-781.
 356. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;**237**:319-335.
 357. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkila K, Hypponen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytikainen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Beem LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante G, Goodarzi MO, Grallert H, Gravitto ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Muller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrieres J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Jula A, Kahonen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Sieghart A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Ware-

- ham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;**45**:1274-1283.
358. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016;**27**:131-140.
359. Ripatti P, Ramo JT, Soderlund S, Surakka I, Matikainen N, Pirinen M, Pajukanta P, Sarin AP, Service SK, Laurila PP, Ehnholm C, Salomaa V, Wilson RK, Palotie A, Freimer NB, Taskinen MR, Ripatti S. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. *PLoS Genet* 2016;**12**:e1006078.
360. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:274-282.
361. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;**7**:e016461.
362. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;**133**:1067-1072.
363. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Avena M, Bore N, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;**34**:3478-3490a.
364. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;**303**:893-896.
365. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: World Health Organization; 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346> (17 July 2019).
366. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Luscher TF, Sinning D, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017;**38**:2245-2255.
367. Ridker PM, Revkin J, Amarencu P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;**376**:1527-1539.
368. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Avena M, Boileau C, Boren J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;**35**:2146-2157.
369. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Avena M, Boileau C, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;**36**:2425-2437.
370. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, Gaudet D, Morrison KM, Wiegman A, Turner T, Miller E, Kusters DM, Raichlen JS, Martin PD, Stein EA, Kastelein JJP, Hutten BA. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017;**136**:359-366.
371. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, U Ramaswami. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**7**:CD006401.
372. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:1095-1097.
373. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;**24**:133-139.
374. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 2009;**50**:S183-S188.
375. Marais D. Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2015;**26**:292-297.
376. Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol* 2010;**6**:335-346.
377. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015;**11**:352-362.
378. Bauer RC, Khetarpal SA, Hand NJ, Rader DJ. Therapeutic targets of triglyceride metabolism as informed by human genetics. *Trends Mol Med* 2016;**22**:328-340.
379. Gaudet D, Methot J, Dery S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;**20**:361-369.
380. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;**112**:1405-1408.
381. Moulin P, Dufour R, Avena M, Arca M, Cefalu AB, Noto D, D'Erasmo L, Di Costanzo A, Marçais C, Alvarez-Sala Walther LA, Banach M, Boren J, Cramb R, Gouni-Berthold I, Hughes E, Johnson C, Pinto X, Reiner Z, van Lennep JR, Soran H, Stefanutti C, Stroes E, Bruckert E. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018;**275**:265-272.
382. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis* 2015;**14**:8.
383. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol* 2012;**12**:317-324.
384. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;**20**:497-504.
385. Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, Mariano C, Lobarinhas G, Guerra A, Mansilha H, Cortez-Pinto H, Bourbon M. Lysosomal acid lipase deficiency: a hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol* 2017;**11**:477-484.e2.
386. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, Coker M, Consuelo-Sanchez A, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Erbe R, Ezgu F, Ficcioglu C, Furuya KN, Kane J, Laukaitis C, Mengel E, Neilan EG, Nightingale S, Peters H, Scarpa M, Schwab KO, Smolka V, Valayannopoulos V, Wood M, Goodman Z, Yang Y, Eckert S, Rojas-Caro S, Quinn AG. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015;**373**:1010-1020.
387. Hague W, Forde P, Simes J, Hunt D, Tonkin A; LIPID Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study. *Am Heart J* 2003;**145**:643-651.
388. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;**96**:4211-4218.
389. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC; FIELD Study Investigators. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;**57**:2296-2303.

390. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002;**17**:2307-2314.
391. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:221-231.
392. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;**349**:523-534.
393. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;**33**:562-563.
394. Second Joint Task Force of European and other Societies. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;**19**:1434-1503.
395. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, Bots ML. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J* 2013;**34**:3198-3205.
396. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, Spatz ES, Desai NR, Rana JS, Virani SS, Blankstein R, Khera A, Blaha MJ, Blumenthal RS, Lloyd-Jones D, Nasir K. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the medical expenditure panel survey. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:56-65.
397. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014;**312**:1136-1144.
398. Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. *BMJ* 2007;**335**:285-287.
399. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol* 2017;**3**:1.
400. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**376**:1407-1417.
401. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, Thim T, Jensen LO, Raungaard B, Botker HE, Sorensen HT, Maeng M. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care* 2017;**40**:1103-1110.
402. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;**375**:2215-2222.
403. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;**370**:1514-1523.
404. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;**56**:686-695.
405. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:588-597.
406. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;**126**:1301-1313.
407. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as driving force in coronary heart disease? *Gut* 2017;**66**:213-214.
408. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018;**14**:99-114.
409. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765-775.
410. Levesque V, Poirier P, Despres JP, Almeras N. Relation between a simple life-style risk score and established biological risk factors for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2017;**120**:1939-1946.
411. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;**239**:483-495.
412. Taskinen MR, Boren J. Why is apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? *Curr Atheroscler Rep* 2016;**18**:59.
413. Boren J, Watts GF, Adiels M, Soderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, Lundbom N, Matikainen N, Kahri J, Verges B, Barrett PH, Taskinen MR. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter-tracerkinetic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;**35**:2218-2224.
414. Gordts PL, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, Thacker BE, Basu D, Lee RG, Mullick AE, Graham MJ, Goldberg IJ, Crooke RM, Witztum JL, Esko JD. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest* 2016;**126**:2855-2866.
415. Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, Paragh G, Kondapally Seshasai SR, Ray KK. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis* 2015;**241**:62-68.
416. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; Fenofibrate Intervention Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;**32**:493-498.
417. Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Costabile G, Marra M, Santangelo C, Masella R, Rivellese AA. Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:531-538.
418. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**:117-125.
419. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;**41**:S86-S104.
420. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tuñón J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg G; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; pii: S2213-8587(19)30158-5. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5. [Epub ahead of print] Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 July 8.
421. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, Lopez C, O'Connor PJ, Sweeney ME, Weiss D, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm R, Ismail-Beigi F, Goff DC Jr, Fleg JL, Rosenberg Y, Byington RP; ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:370-380.
422. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;**141**:157-166.
423. Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Mae-gawa H, Yoshioka N, Tanizawa Y, Watada H, Suganami H, Ishibashi S. Effects of pemafibrate, a novel selective PPAR α modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2018;**41**:538-546.
424. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, De Ferrari GM, Colivicchi F, Desideri G, Temporelli PL. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;**28**:197-205.
425. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Murphy SA, Soni PN, Braeckman RA, Juliano RA, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol* 2017;**40**:138-148.
426. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armit-

- age J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1529-1539.
427. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**:760-765.
 428. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;**63**:181-187.
 429. Annuzzi G, Iovine C, Mandarino B, Patti L, Di Marino L, Riccardi G, Rivellese AA. Effect of acute exogenous hyperinsulinaemia on very low density lipoprotein subfraction composition in normal subjects. *Eur J Clin Invest* 2001;**31**:118-124.
 430. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:438-445.
 431. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;**32**:1409-1415.
 432. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:255-262.
 433. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2016;**10**:1081-1090.
 434. Gencer B, Koskinas KC, Räber L, Karagiannis A, Nanchen D, Auer R, Carballo D, Carballo S, Klingenberg R, Heg D, Matter CM, Lüscher TF, Rodondi N, Mach F, Windecker S. Eligibility for PCSK9 inhibitors according to American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) guidelines after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006537.
 435. Kureshi F, Kennedy KF, Jones PG, Thomas RJ, Arnold SV, Sharma P, Fendler T, Buchanan DM, Qintar M, Ho PM, Nallamothu BK, Oldridge NB, Spertus JA. Association between cardiac rehabilitation participation and health status outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:980-988.
 436. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellert H, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndegegn T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J* 2017;**38**:3056-3065.
 437. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, Bash LD, Ashton V, Horack M, Almahmeed W, Chiang FT, Poh KK, Brudi P, Ambe-gaonkar B. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis* 2017;**266**:158-166.
 438. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;**292**:1307-1316.
 439. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, Gorny B, Wirianta J, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Suryapranata H. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;**113**:1753-1764.
 440. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1405-1410.
 441. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1294-1296.
 442. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:1711-1718.
 443. Berwanger O, Santucci EV, de Barros ESPGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, Santos RHN, Laranjeira LN, Egydio FM, Borges de Oliveira JA, Dall Orto FTC, Beraldo de Andrade P, Bienert IRC, Bosso CE, Mangione JA, Polanczyk CA, Sousa A, Kalil RAK, Santos LM, Sposito AC, Rech RL, Sousa ACS, Baldissera F, Nascimento BR, Giraldez R, Cavalcanti AB, Pereira SB, Mattos LA, Armagani-jan LV, Guimaraes HP, Sousa J, Alexander JH, Granger CB, Lopes RD; SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2018;**319**:1331-1340.
 444. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, Murphy SA, Park JG, Braunwald E, Giugliano RP. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006901.
 445. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Ter-shakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:353-361.
 446. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, White JA, Mach F, Van de Werf F, Dalby AJ, White HD, Ter-shakovec AM, Cannon CP, Braunwald E. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;**136**:2440-2450.
 447. Pokharel Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, Wang K, Mark DB, Davies G, Blazing MA, Giugliano RP, Braunwald E, Cannon CP, Cohen DJ, Magnuson EA. Impact of ezetimibe on the rate of cardiovascular-related hospitalizations and associated costs among patients with a recent acute coronary syndrome: results from the IMPROVE-IT trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**:e003201.
 448. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, Murphy SA, White JA, Kesaniemi YA, Pedersen TR, Brady AJ, Mitchel Y, Cannon CP, Braunwald E. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:911-921.
 449. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, Tobaru T, Tanaka H, Oka T, Endoh Y, Saito K, Uchida T, Matsui K, Ogawa H. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin .ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017;**38**:2264-2276.
 450. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kuder JF, Murphy SA, Wiviott SD, Kurtz CE, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation* 2018;**138**:756-766.
 451. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;**390**:1962-1971.
 452. Koskinas KC, Windecker S, Buhayer A, Gencer B, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Muller O, Matter CM, Raber L, Heg D, Mach F; EVOPACS Investigators. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. *Clin Cardiol* 2018;**41**:1513-1520.
 453. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:225-234.
 454. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciascio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;**123**:1622-1632.
 455. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:332-339.
 456. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose

- of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:2157-2163.
457. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:558-565.
 458. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Kolodziejczak MM, Palmer SC, Dias S, Buffon A, Kubica J, Kowalewski M, Jadczyk T, Laskiewicz M, Je. drzejek M, Brockmeyer M, Airoldi F, Ruospo M, De Servi S, Wojakowski W, O'Connor C, Strippoli GF. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures—a systematic review and network metaanalysis. *PLoS One* 2017;**12**:e0168726.
 459. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;**355**:549-559.
 460. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;**8**:453-463.
 461. Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsvigoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;**44**:2814-2820.
 462. Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA, Johnston SC. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke* 2017;**48**:1788-1794.
 463. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349-1357.
 464. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;**3**:249-254.
 465. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;**115**:576-583.
 466. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullesstad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaefelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;**357**:2248-2261.
 467. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1001-1009.
 468. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2326-2331.
 469. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amarenco P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G, Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015;**36**:1536-1546.
 470. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231-1239.
 471. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;**12**:e0171168.
 472. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:434-441.
 473. Bayes-Genis A, Nunez J, Zannad F, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Lang CC, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwiderman AH, Metra M, Lupón J, Voors AA. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSTAT-CHF subanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2128-2136.
 474. Francis GS. Cholesterol and heart failure: is there an important connection? *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2137-2138.
 475. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1223-1230.
 476. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, Rukh G, Dufresne L, Almgren P, Owens DS, Harris TB, Peloso GM, Kerr KF, Wong Q, Smith AV, Budoff MJ, Rotter JI, Cupples LA, Rich S, Kathiresan S, Orho-Melander M, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS, Thanassoulis G; Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CARGE) Extracoronary Calcium Working Group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA* 2014;**312**:1764-1771.
 477. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:692-711.
 478. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;**104**:2205-2209.
 479. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;**121**:306-314.
 480. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;**352**:2389-2397.
 481. Dichtl W, Alber HF, Feuchtnner GM, Hintringer F, Reinthaler M, Bartel T, Susenbacher A, Grander W, Ulmer H, Pachinger O, Muller S. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol* 2008;**102**:743-748.
 482. Thiago L, Tsuji SR, Nyong J, Puga ME, Gois AF, Macedo CR, Valente O, Atallah AN. Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**9**:CD009571.
 483. Zhao Y, Nicoll R, He YH, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;**246**:318-324.
 484. Greve AM, Bang CN, Boman K, Egstrup K, Forman JL, Kesaniemi YA, Ray S, Pedersen TR, Best P, Rajamannan NM, Wachtell K. Effect modifications of lipid-lowering therapy on progression of aortic stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study). *Am J Cardiol* 2018;**121**:739-745.
 485. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarenco P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;**113**:1378-1382.
 486. Huded CP, Benck LR, Stone NJ, Sweis RN, Ricciardi MJ, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. Relation of intensity of statin therapy and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2017;**119**:1832-1838.
 487. Miliin AK, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001111.
 488. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;**158**:825-830.
 489. Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, Rozentny P, Polonski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;**11**:758-767.

490. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;**382**:339-352.
491. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;**45**:1605-1612.
492. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073-2081.
493. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;**108**:554-562.
494. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;**160**:182.
495. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;**72**:35-44.
496. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**5**:CD007784.
497. Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant* 2016;**6**:125-134.
498. Bamgbold O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;**7**:110-127.
499. Numakura K, Kagaya H, Yamamoto R, Komine N, Saito M, Hiroshi T, Akihama S, Inoue T, Narita S, Tsuchiya N, Habuchi T, Niioka T, Miura M, Satoh S. Characterization of clinical and genetic risk factors associated with dyslipidemia after kidney transplantation. *Dis Markers* 2015;**2015**:179434.
500. Pinto AS, Chedid MF, Guerra LT, Cabelleira DD, Kruel CD. Dietary management for dyslipidemia in liver transplant recipients. *Arq Bras Cir Dig* 2016;**29**:246-251.
501. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;**12**:1975-1982.
502. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:850-857.
503. Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, Mourad G. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc* 2006;**38**:2311-2313.
504. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;**8**:1384-1392.
505. Li HY, Li B, Wei YG, Yan LN, Wen TF, Zhao JC, Xu MQ, Wang WT, Ma YK, Yang JY. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients. *Dig Dis Sci* 2012;**57**:204-209.
506. Morrisett JD, Abdel-Fattah H, Hoogveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002;**43**:1170-1180.
507. Page RL II, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;**111**:230-239.
508. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwayn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl* 2009;**15**:504-508.
509. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;**87**:771-775.
510. European Stroke Organisation/Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2851-2906.
511. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2157-2162.
512. 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;**4**:CD000123.
513. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005-2016.
514. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;**137**:338-350.
515. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**373**:1780-1788.
516. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skorik B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1107-1109.
517. Accord Study Group, Accord Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;**363**:233-244.
518. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:1687-1697.
519. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**:2605-2613.
520. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;**32**:286-293.
521. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;**39**:967-975; discussion 975-976.
522. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;**361**:980-989.
523. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;**32**:598-610.
524. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:317-325.
525. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;**340**:115-126.
526. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity* 2017;**47**:621-634.
527. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donck C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol* 2017;**816**:3-13.
528. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930;**52**:561-571.

529. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E; PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/ American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;**115**:1528-1536.
530. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;**336**:973-979.
531. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;**342**:836-843.
532. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1387-1397.
533. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Ashby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Mt-Isa S, McCarthy MI, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruokonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin MR, Mooser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Koener JS. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009;**302**:37-48.
534. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tsoetso A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;**367**:1310-1320.
535. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;**359**:1897-1908.
536. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, Cook NR, Ridker PM, Kwiatkowski DJ. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 2005;**69**:623-638.
537. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol* 2013;**168**:5126-5134.
538. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberger N, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;**50**:735-1097;39033-39038.
539. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, Mach F. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;**25**:1231-1236.
540. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, Terhakovec AM, Blazing MA, Braunwald E. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;**132**:1224-1233.
541. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;**352**:20-28.
542. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195-2207.
543. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;**344**:1959-1965.
544. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;**98**:839-844.
545. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;**373**:1175-1182.
546. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, Franca CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci* 2013;**92**:845-851.
547. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol* 2016;**81**:1175-1190.
548. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1119-1131.
549. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009;**7**:332-339.
550. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;**380**:752-762.
551. Weber C, Badimon L, Mach F, van der Vorst EPC. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;**117**:1258-1264.
552. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;**97**:61-67.
553. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:547-557.
554. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;**56**:374-380.
555. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, Ford I, Mills PR. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD cohort. *PLoS One* 2016;**11**:e0151587.
556. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;**58**:1109-1117.
557. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;**121**:1069-1077.
558. Atlas Writing Group, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018;**39**:508-579.

559. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;**372**:1333-1341.
560. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsen B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010;**5**:e13957.
561. Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;**30**:1046-1056.
562. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:634-642.
563. Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerceklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013;**13**:1135.
564. EUnetHTa Joint Action 2, Work Package 7, Subgroup 3; Heintz E, Gerber-Grote A, Ghabri S, Hamers FF, Rupel VP, Slabe-Erker R, Davidson T. Is there a European view on health economic evaluations? Results from a synopsis of methodological guidelines used in the EUnetHTa partner countries. *Pharmacoeconomics* 2016;**34**:59-76.
565. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2009;**12**:409-418.
566. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;**100**:590-595.
567. Hotchkiss JW, Davies CA, Dundas R, Hawkins N, Jhund PS, Scholes S, Bajekal M, O'Flaherty M, Critchley J, Leyland AH, Capewell S. Explaining trends in Scottish coronary heart disease mortality between 2000 and 2010 using IMPACT-SEC model: retrospective analysis using routine data. *BMJ* 2014;**348**:g1088.
568. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;**7**:e41842.
569. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;**17**:517-524.
570. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A; MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;**9**:e84445.
571. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* 2015;**10**:e0118353.
572. O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;**3**:e002837.
573. Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ* 2011;**343**:d4044.
574. Muennig PA, Epstein M, Li G, DiMaggio C. The cost-effectiveness of New York City's Safe Routes to School Program. *Am J Public Health* 2014;**104**:1294-1299.
575. Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl HW III, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. *Am J Prev Med* 2008;**35**:578-588.
576. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D; PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:409-421.
577. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011;**123**:2870-2891.
578. Dalziel K, Segal L. Time to give nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 nutrition interventions. *Health Promot Int* 2007;**22**:271-283.
579. Ahern AL, Wheeler GM, Aveyard P, Boyland EJ, Halford JCG, Mander AP, Woolston J, Thomson AM, Tsiountsioura M, Cole D, Mead BR, Irvine L, Turner D, Suhrcke M, Pimpin L, Retat L, Jaccard A, Webber L, Cohn SR, Jebb SA. Extended and standard duration weight-loss programme referrals for adults in primary care (WRAP): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;**389**:2214-2225.
580. Neumann A, Lindholm L, Norberg M, Schoffer O, Klug SJ, Norstrom F. The cost-effectiveness of interventions targeting lifestyle change for the prevention of diabetes in a Swedish primary care and community based prevention program. *Eur J Health Econ* 2017;**18**:905-919.
581. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010;**65**:711-718.
582. Forster M, Veerman JL, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of diet and exercise interventions to reduce overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;**35**:1071-1078.
583. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;**121**:750-758.
584. Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, Welch K, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess* 2011;**15**:1-182.
585. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The cost-effectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ* 2013;**14**:789-797.
586. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;**35**:290-298.
587. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;**24**:1823-1832.
588. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, Pletcher MJ, Goldman L, Kazi DS, Bibbins-Domingo K. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Circulation* 2017;**136**:1087-1098.
589. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;**314**:142-150.
590. Heart Protection Study C, Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ* 2006;**333**:1145.
591. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;**11**:1-160, iii-iv.
592. Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. *J Med Econ* 2017;**20**:723-731.
593. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B; IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J* 2007;**28**:1448-1453.
594. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, Greving JP, Dorresteyn JA, Visseren FL. Cost-effectiveness of intensifying lipid-lowering therapy with statins based on individual absolute benefit in coronary artery disease patients. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e004648.
595. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Milicic D, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Vulic D, Wood D, On Behalf Of The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:2007-2018.
596. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;**12**:489-497.
597. Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, Ceconi C, Funck-Brentano C, Kaski JC, Niessner A, Tamargo J, Walther T, Wassmann S,

- Rosano G, Schmidt H, Saely CH, Drexel H. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J* 2017;**38**:2473-2479.
598. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancini G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis* 2011;**217**:479-485.
599. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health* 2010;**13**:685-694.
600. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;**86**:304-314.
601. Bonow RO, Harrington RA, Yancy CW. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors: proof in the modeling. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:1298-1299.
602. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:1369-1374.
603. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, van Hout B, Villa G, Qian Y, Somaratne R, Sabatine MS. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:1069-1078.
604. Korman M, Wisloff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;**4**:15-22.
605. Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J* 2018;**39**:2546-2550.
606. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2412-2421.
607. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, Bibbins-Domingo K. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA* 2017;**318**:748-750.
608. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:1999-2012.