

# Mere primerne prevencije kardiovaskularnih bolesti : od stila života do medikamentne terapije



**PROF IVANA NEDELJKOVIĆ**

**Medicinski fakultet , Univerzitet u Beogradu**

**Univerzitetski klinički centar Srbije**



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2021) **42**, 3227–3337

doi:10.1093/eurheartj/ehab484

**ESC GUIDELINES**

---

# 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

**Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies**

**With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)**

Downloaded from



# Preporučene mere prevencije CVD

- Lečenje hiprlipoproteinemije
- Lečenje arterijske hipertenzije
- Prestanak pušenja
- Fizička aktivnost
- Redukcija telesne težine i zdrava shrana
- Lečenje dijabetesa DMT2
- Primena aspirina



## Top highlights for primary ASCVD prevention

- Adopting a team-based care approach improves the quality and maintenance of care.
- Engaging patients in shared-decision making helps identify and address potential barriers to treatment.

### **A** ASSESS RISK

- For adults who are 40 to 75 years of age, clinicians should use the Pooled Cohort Equations to estimate 10-year ASCVD risk but should also acknowledge that PCE may either significantly overestimate or underestimate ASCVD risk in selected patients.
- Risk-enhancing factors and coronary artery calcium scores may help refine risk assessment in adults, when there is uncertainty about the reliability of the 10-year ASCVD risk estimation.

#### **ANTIPLATELET THERAPY**

- Aspirin should be used infrequently for primary ASCVD prevention and should be reserved for high risk individuals after other risk factors have been addressed.

### **B** BLOOD PRESSURE

- Lifestyle interventions are recommended for all those with elevated blood pressure and hypertension.
- For those requiring antihypertensive medications, the goal blood pressure should be <130/80 mmHg.

### **C** CHOLESTEROL

- Statins are recommended for adults 40 to 75 years of age with 10-year ASCVD risk of  $\geq 7.5\%$ , diabetics and those with LDL-C  $\geq 190$  mg/dL.
- Risk-enhancing factors and a coronary artery calcium score may guide statin therapy when there is uncertainty about the reliability of ASCVD risk estimation.

#### **CIGARETTE SMOKING**

- For those who use tobacco, a combination of behavioral intervention plus pharmacotherapy should be recommended to assist quitting.
- Having a dedicated trained staff to tobacco treatment in every institution can facilitate tobacco cessation.

### **D** DIABETES

- Metformin remains the first line therapy for patients with type 2 diabetes.
- In diabetic patients with other ASCVD risk factors who require additional glucose lowering, the addition of a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor or glucagon-like peptide-1 receptor agonist is reasonable.

#### **DIET AND WEIGHT**

- A diet rich in vegetables, fruits, legumes, nuts, whole grains, and fish is recommended.
- Intake of trans and saturated fats should be avoided.
- For overweight or obesity adults, reducing daily caloric intake by >500 kCal/day from baseline and increasing physical activity to >150 min of brisk activity per week are reasonable for initial intervention.

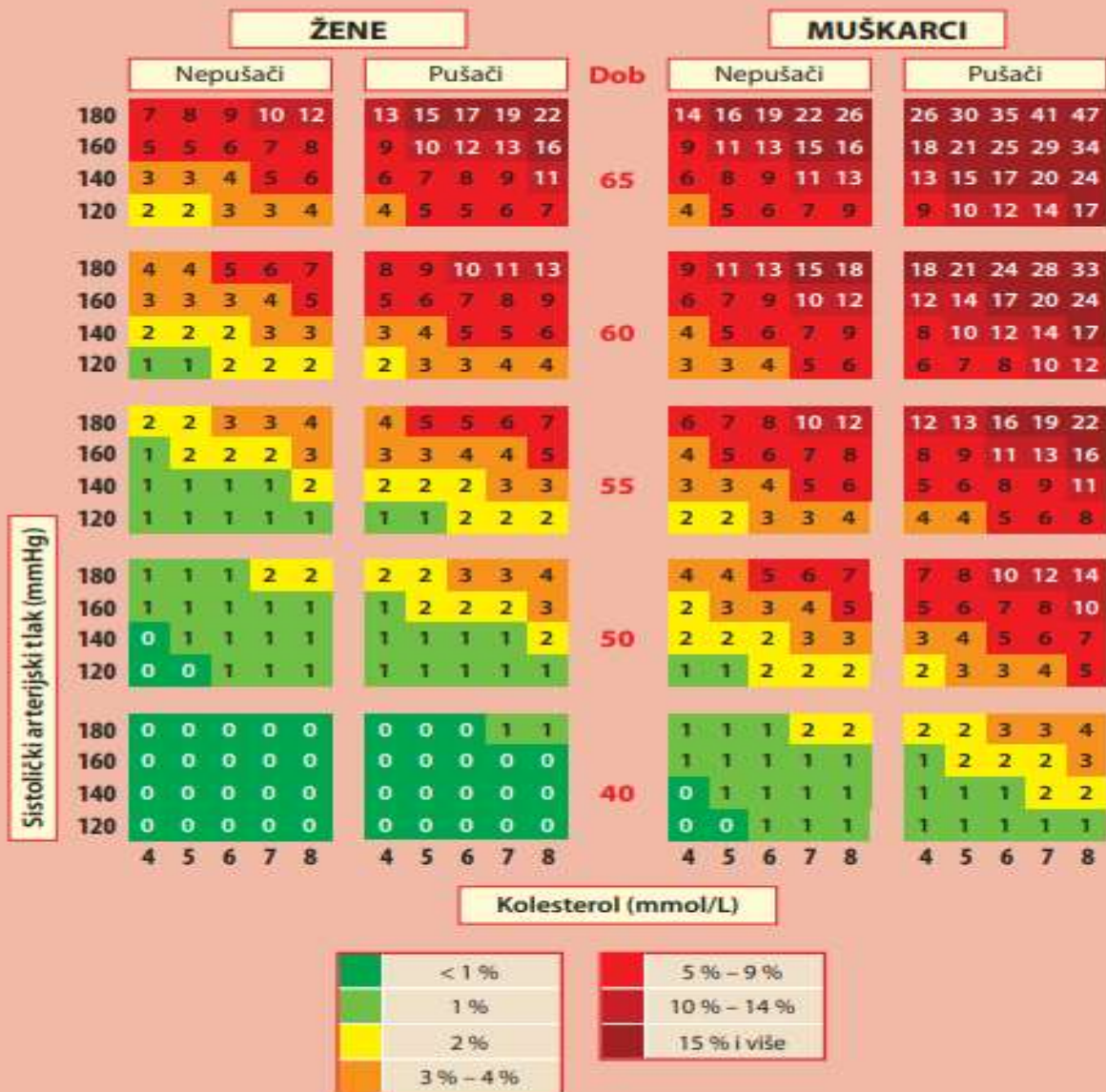
### **E** EXERCISE

- Clinicians should encourage adults to engage in at least 150 minutes of moderate-intensity exercise or 75 minutes of vigorous-intensity exercise weekly.
- Sedentary behavior should be avoided especially in those who achieve the least amount of recommended moderate-to-vigorous intensity exercise.

#### **ECONOMIC AND SOCIAL FACTORS**

- Clinicians should routinely explore socioeconomic barriers to following therapy recommendations and tailor advice to individual patient circumstances.

Slika 1. SCORE tablica za procjenu 10-godišnjeg KV rizika u zemljama s visokim KV rizikom



Prema: Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren WM, 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, European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Atherosclerosis* 2012;223:1-68.

# Aspirin kao preporuka

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Aspirin 75 - 100 mg daily is recommended for secondary prevention of CVD. <sup>619</sup>	I	A

European Heart Journal  
(2021) 42, 32273337

# Lečenje arterijske hipertenzije



1 pill

**Initial therapy**  
Dual combination

**ACEi or ARB + CCB or diuretic**

Consider monotherapy in low-risk grade I hypertension (systolic BP <150mmHg), or in very old ( $\geq 80$  years) or frailer patients



1 pill

**Step 2**  
Triple combination

**ACEi or ARB + CCB + diuretic**



2 pills

**Step 3**  
Triple combination  
+ spironolactone  
or other drug

**Resistant hypertension**

Add spironolactone (25-50 mg o.d.) or other diuretic, alpha-blocker or beta-blocker

Consider referral to a specialist centre for further investigation

## Beta-blockers

Consider beta-blockers at any treatment step, when there is a specific indication for their use, e.g. heart failure, angina, post-myocardial infarction, atrial fibrillation, or younger women with, or planning, pregnancy



# Lečenje DM i prevencija komplikacija





# Lečenje hiperlipoproteinemije

Preporuka za lečenje hiperlipidemije	Klasa	Nivo
<b>Postepeni pristup</b> intenziviranju tretmana preporučuje se kod naizgled zdravih ljudi sa visokim ili veoma visokim rizikom od KVB, kao i sa utvrđenim ASCVD i/ili DM uz razmatranje rizika od KVB, koristi od lečenja, modifikovanja rizika, komorbiditeta i afiniteta samog pacijenta	<b>I</b>	<b>C</b>

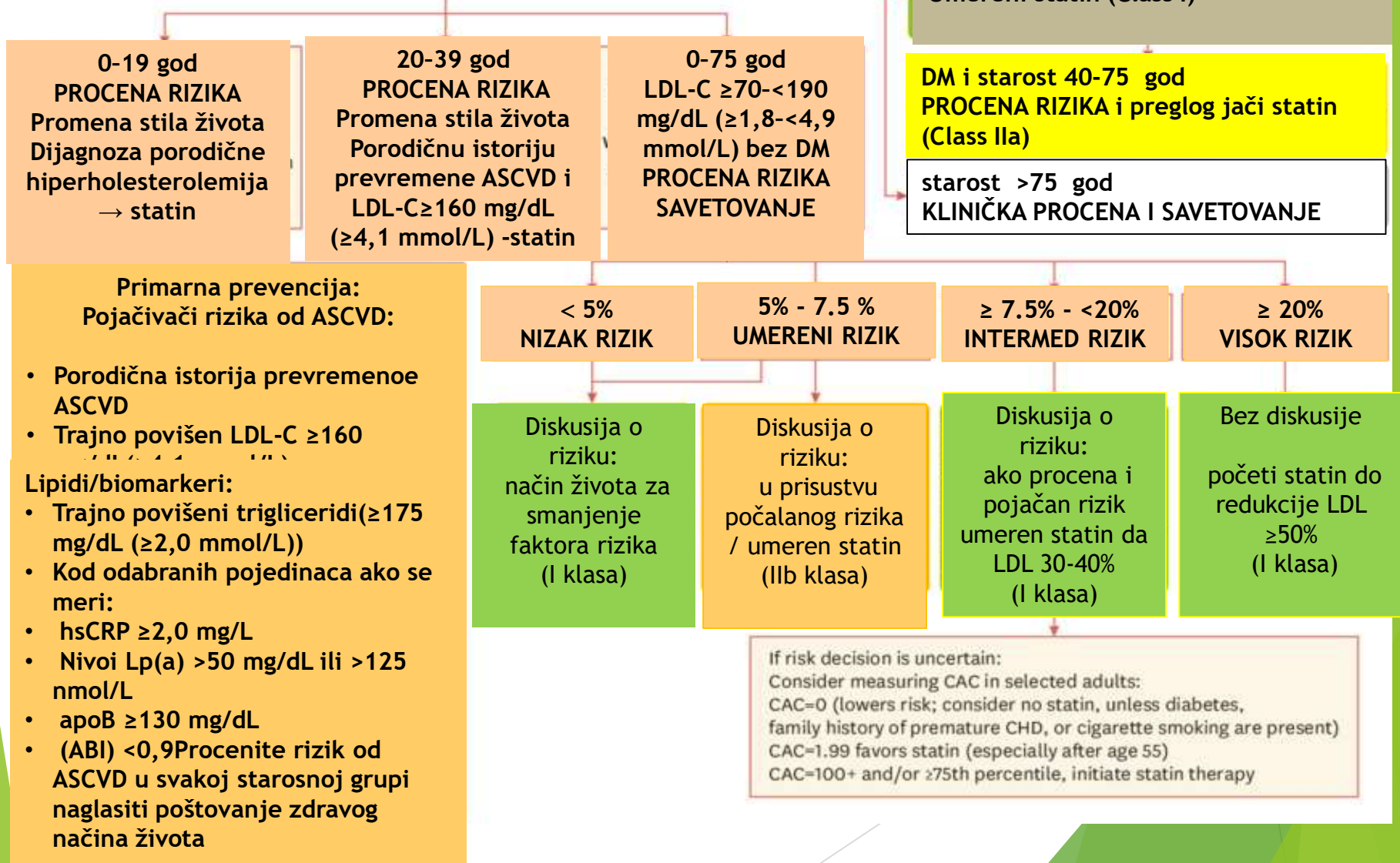
## Intensity of lipid-lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate-intensity statin	≈ 30%
High-intensity statin	≈ 50%
High-intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

European Heart Journal (2021) 42,  
32273337



# Primarna prevencija: Procenite rizik od ASCVD u svakoj starosnoj grupi naglasiti poštovanje zdravog načina života



# Nulta tolerancija za cigarete!!!!

## Recommendations for smoking intervention strategies

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
All smoking of tobacco should be stopped, as tobacco use is strongly and independently causal of ASCVD. <sup>487,488</sup>	I	A
In smokers, offering follow-up support, nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion individually or in combination should be considered. <sup>489–494</sup>	IIa	A
Smoking cessation is recommended regardless of weight gain, as weight gain does not lessen the ASCVD benefits of cessation. <sup>495</sup>	I	B

© ESC 2021



# PREPORUKE ZA ZDRAVU ISHRANU - VIŠE BILJNIH OBROKA

- Zasićene masne kiseline treba da čine <10% ukupnog unosa energije, zamenom PUFA, MUFA i ugljenim hidratima iz integralnih žitarica
- Trans nezasićene masne kiseline treba minimizirati i preradjenu hranu
- <5 g ukupnog unosa soli dnevno
- 30 - 45 g vlakana dnevno, po mogućnosti iz celog zrna
- >200 g voća dnevno (>2 -3 porcije) i >200 g povrća dnevno (>2- 3 porcije)
- Crveno meso treba smanjiti na najviše 350 - 500 g nedeljno,
- Riba 1- 2 puta nedeljno, posebno masna riba
- 30 g neslanih orašastih plodova dnevno
- Konzumaciju alkohola najviše 100 g nedeljno
- Redukcija zasladjenih pića kao što su bezalkoholna pića i voćni sokovi.



# Novi faktori rizika za CVD i lečenje

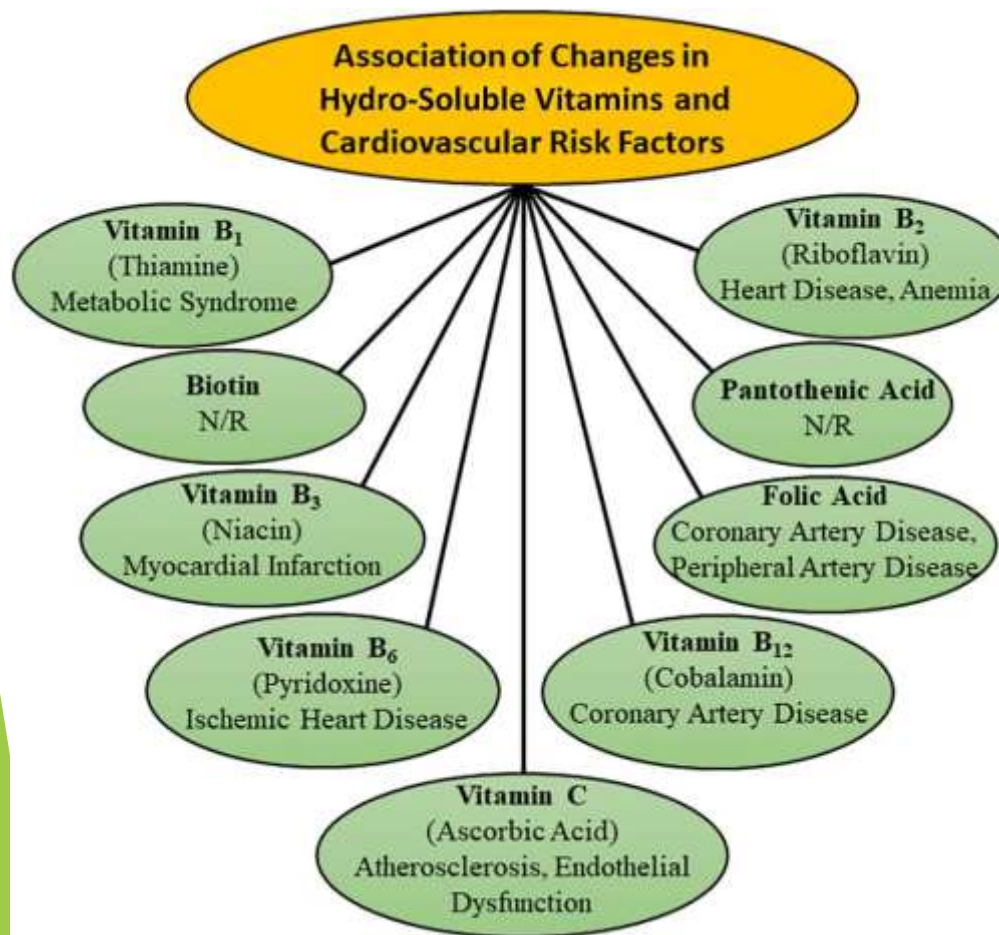
Povišeni nivoi homocisteina mogu biti rezultat oštećenja u putevima metilacije i transulfuracije, koji su odgovorni za pretvaranje homocisteina u metionin, odnosno cistein.

Nekoliko faktora može dovesti do oštećenja ovih puteva: Nedostaci hranljivih materija:

- A. Nedostaci vitamina B6, B12 ili folata mogu narušiti konverziju homocisteina u metionin ili cistein, što dovodi do povećanja nivoa homocisteina.
- B. Genetske mutacije: Mutacije u genima uključenim u puteve metilacije i transulfuracije, kao što su MTHFR, MTR, MTRR i CBS, mogu dovesti do povišenih nivoa homocisteina narušavanjem funkcije enzima na ovim putevima.
- C. Izloženost teškim metalima: Izlaganje teškim metalima, kao što su olovo, živa ili kadmijum, može poremetiti enzime uključene u puteve metilacije i transulfuracije, kao što su metionin sintaza (na koju utiče živa) i cistationin beta-sintaza (na koju utiču olovo i kadmijum).



# Novi faktori rizika za CVD i lečenje

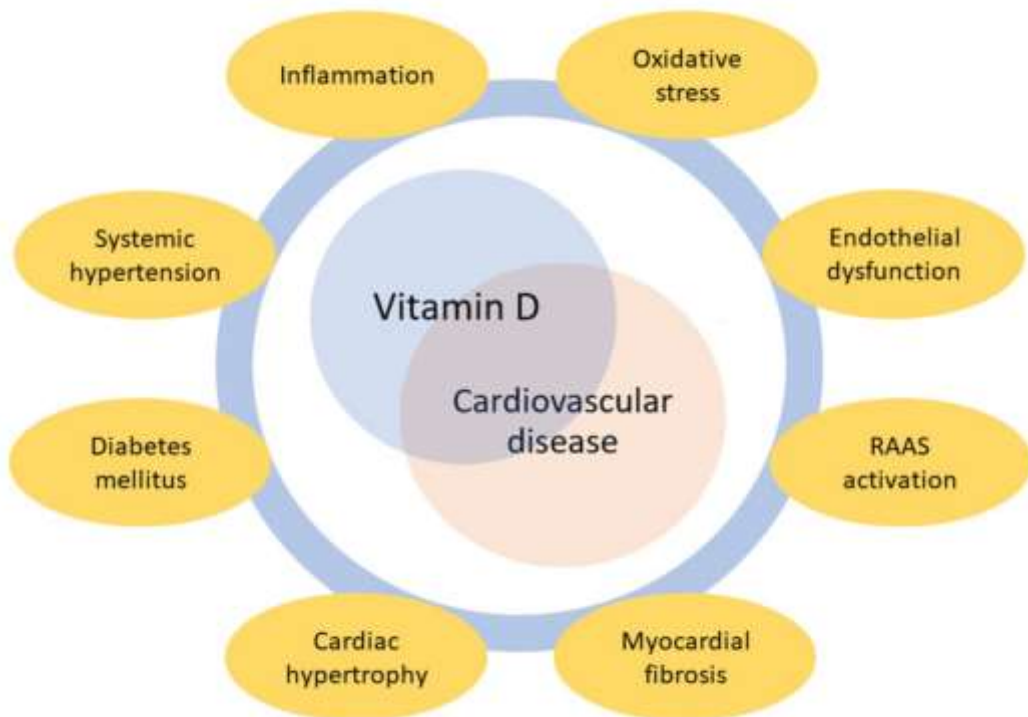


- nizak nivo nekih vitamina je tokom razvoja različitih tipova KVB: hipertenzija, ateroskleroza, DMT2, ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija i moždani udar.
- pošto se liposolubilni vitamini skladište u različitim tkivima, njihovi nivoi se ne iscrpljuju lako....
- dok se vitamini rastvorljivi u vodi lako izlučuju iz organizma preko bubrežnog sistema.



# D3 vitamin u kardiovaskularnom kontinuumu

➤ 70 % ljudi ima deficijenciju vitamina D



epidemiološke studije su pokazale blisku povezanost između niskog nivoa vitamina D i visokog CV rizika,

suplementacija kod pacijenata sa visokim CV rizikom i sa deficitom vitamina D može biti od koristi u smislu poboljšanja ishoda

# Homocysteine Symptoms

Impaired Vitamin Status: Folate, B12, B6, B2

## Thyroid Diseases



## Lifestyle

Smoking, high alcohol and coffee intake, low physical activity.



## Drugs

Antiepileptics, anti-ulcer agents, lipid-lowering agents, etc.



## Age and Gender

Hormonal Status pregnancy.



## SYMPTOMS:

Cardiovascular  
Neuropsychiatric  
Pregnancy  
Birth Defects  
Anemia, etc.



## Genetic defects

MTHFR, CBS, etc.

## Diabetes

## Intestinal disorders

Atrophic gastric, celiac disease, crohn's disease, ulc. Colitis.

## Chronic inflammatory disease

R.A., M.S, Psoriasis





# Ishrana za ravnotežu homocisteina



## Nutrients for Homocysteine Balance

### Folate (not folic acid)

- Dark leafy greens
- Asparagus, Brussels sprouts, broccoli
- Strawberries

### Vitamin B12

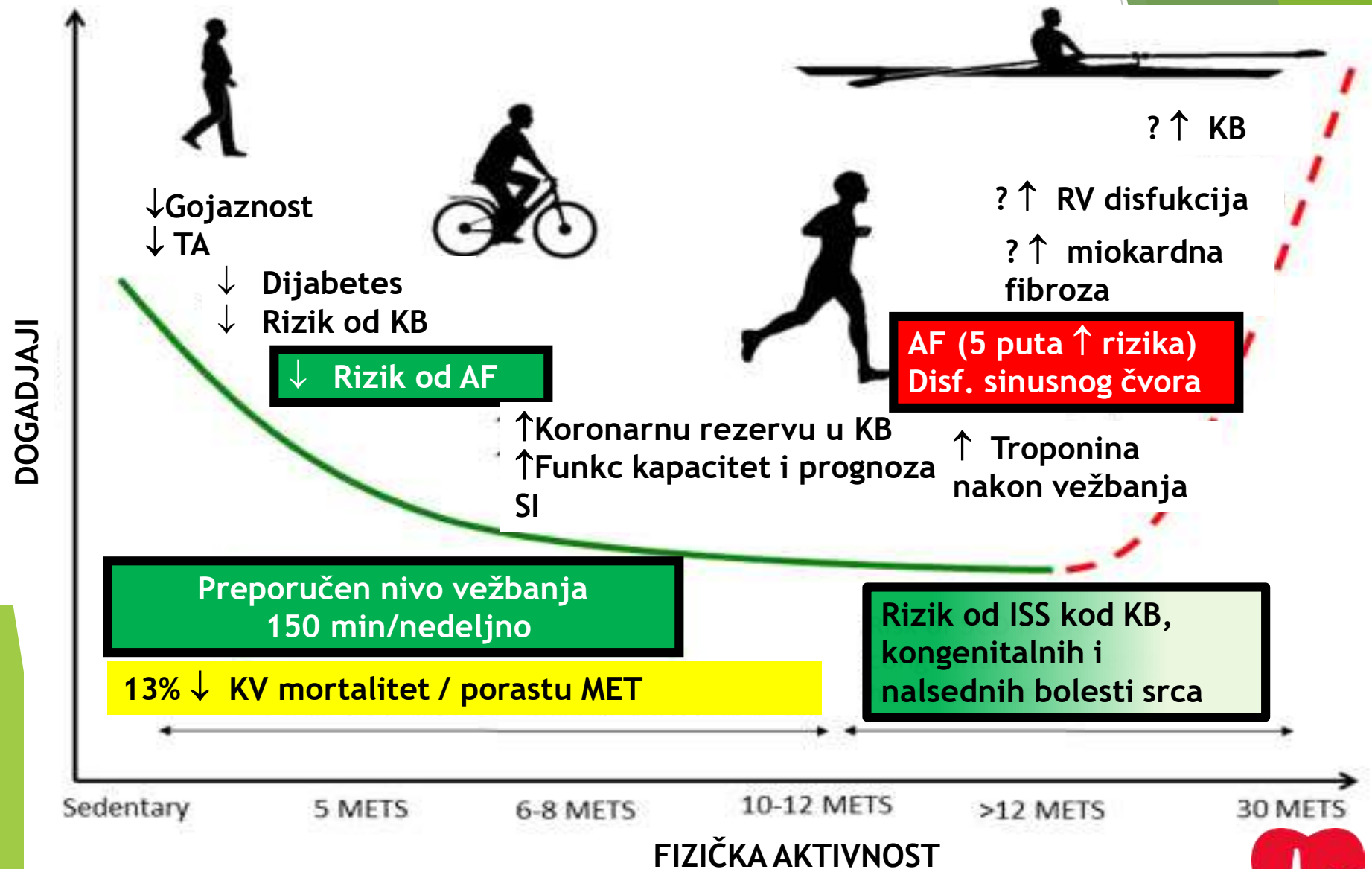
- Beef, liver, chicken
- Fish, shellfish
- Eggs

### Vitamin B6

- Tuna, poultry
- Avocado, bananas
- Dark leafy greens



# Efekti intenziteta fizičke aktivnosti na KVS



## Recommendations for physical activity

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
It is recommended for adults of all ages to strive for at least 150 - 300 min a week of moderate-intensity or 75 - 150 min a week of vigorous-intensity aerobic PA, or an equivalent combination thereof, to reduce all-cause mortality, CV mortality, and morbidity. <sup>371,372</sup>	I	A
It is recommended that adults who cannot perform 150 min of moderate-intensity PA a week should stay as active as their abilities and health condition allow. <sup>373,374</sup>	I	B
It is recommended to reduce sedentary time to engage in at least light activity throughout the day to reduce all-cause and CV mortality and morbidity. <sup>375–377</sup>	I	B
Performing resistance exercise, in addition to aerobic activity, is recommended on 2 or more days per week to reduce all-cause mortality. <sup>378,379</sup>	I	B
Lifestyle interventions, such as group or individual education, behaviour-change techniques, telephone counselling, and use of consumer-based wearable activity trackers, should be considered to increase PA participation. <sup>380–382</sup>	IIa	B



# Recept za vežbanje

Recept za vežbe se zasniva na 5 principa:  
vrsti, trajanju, učestalosti, intenzitetu i zapremini.

Tip :

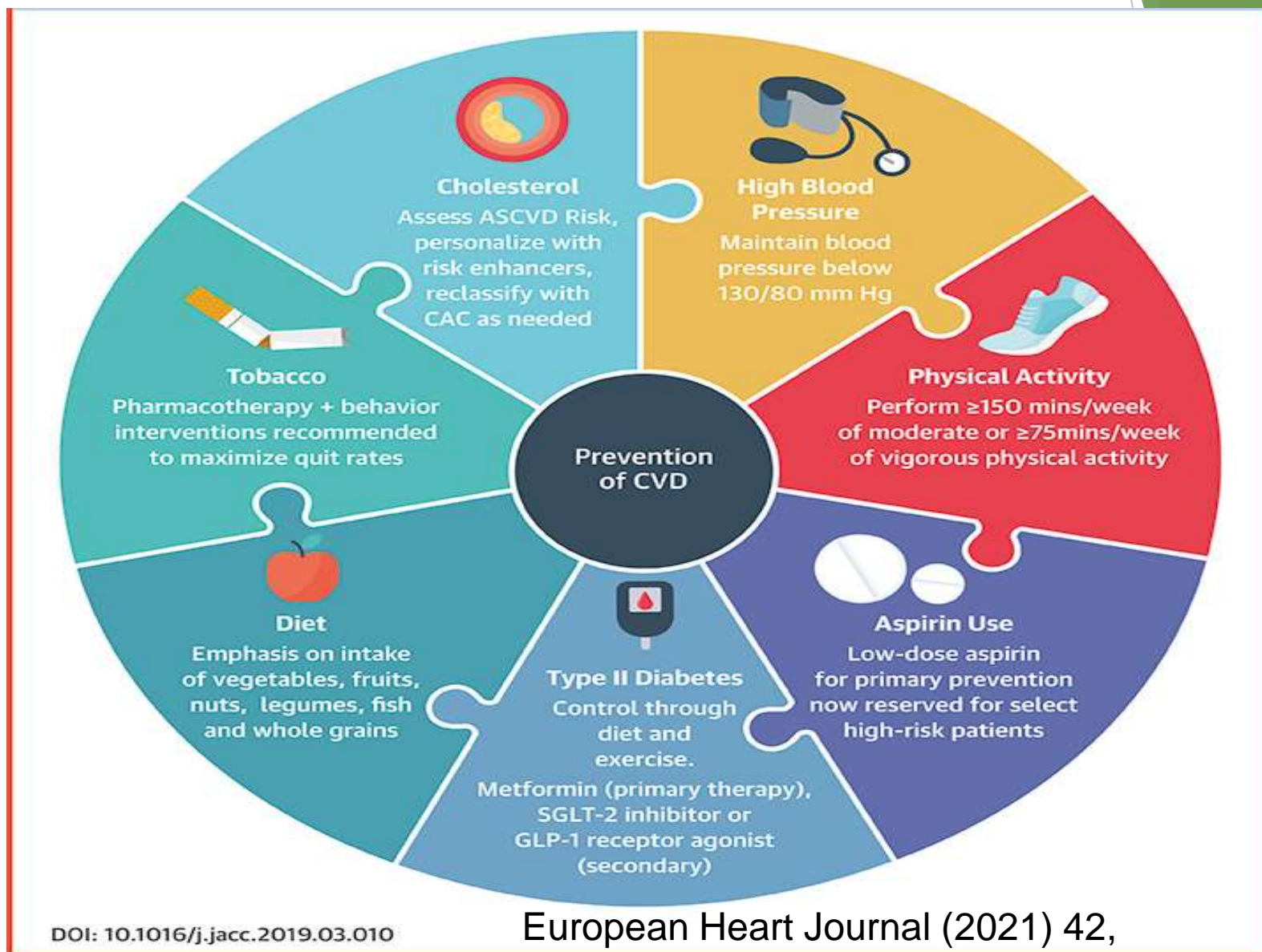
- Način vežbanja, oblici aerobni (tj. trening izdržljivosti), otpor (tj. trening snage), fleksibilnost i ravnoteža.
- Dužina i broj vežbi izvedenih u datom vremenskom okviru, opisani su trajanjem i učestalošću.

**Table 7** Classification of physical activity intensity and examples of absolute and relative intensity levels.

Absolute intensity			Relative intensity		
Intensity	MET <sup>a</sup>	Examples	%HR <sub>max</sub>	RPE (Borg scale score)	Talk test
Light	1.1–2.9	Walking <4.7 km/h, light household work	57–63	10–11	
Moderate	3–5.9	Walking at moderate or brisk pace (4.1–6.5 km/h), slow cycling (15 km/h), painting/decorating, vacuuming, gardening (mowing lawn), golf (pulling clubs in trolley), tennis (doubles), ballroom dancing, water aerobics	64–76	12–13	Breathing is faster but compatible with speaking full sentences
Vigorous	≥6	Race-walking, jogging, or running, cycling >15 km/h, heavy gardening (continuous digging or hoeing), swimming laps, tennis (singles)	77–95	14–17	Breathing very hard, incompatible with carrying on a conversation comfortably

© ESC 2021

# Redukcija faktora rizika: Rešavanje kliničke slagalice



DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010

European Heart Journal (2021) 42,  
32273337



**Pravilna prevencija koronarne bolesti srca (KVB) može imati niz pozitivnih rezultata i koristi za zdravlje:**

**1.Smanjenje rizika od KVB (srčanog udara, šloga itd)**

**2.Poboljšano opšte zdravlje**

**3.Povećana očekivana životna dob**

**4.Bolji kvalitet života**

**5.Smanjenje troškova zdravstvene nege**

# Lečenje hipertenzije u opštoj medicini

Olga Petrović

*Univerzitetski Klinički centar Srbije*





# 2018 ESC preporuke

ESC/ESH preporuke  
za lečenje arterijske  
hipertenzije



## Šta je arterijska hipertenzija?

*Hipertenzija se definiše kao sistolni krvni pritisak (SBP) od 140 mmHg ili više, dijastolni krvni pritisak (DBP) od 90 mmHg ili više, ili uzimanje antihipertenzivnih lekova.*

VI JNC, 1997

# Gde se leči hipertenzija?

- Hipertenzija se leči u domu zdravlja, bolnicama, kliničkim centrima.
- Naravno, **lečenje hipertenzije mora da počne na primarnom nivou zdravstvene zaštite.**
- *Najvažnije je da lekar leči pacijenta.*
- postoje specijalizovani **Centri za hipertenziju**,  
pored kardiologa, rade i endokrinolozi, nefrolozi, psihijatri,  
neurolozi, vaskularni hirurzi, oftalmolozi, specijalisti ishrane zdravih i  
bolesnih ljudi, ginekolog.

# Koliko ljudi u Srbiji boluje od hipertenzije?

- Od HTA u Srbiji boluje 46,8% stanovnika,
- Svaka druga osoba ima povišen krvni pritisak, a samo 33,9% ima postavljenu dijagnozu i uzima propisanu terapiju.
- Ovi podaci važe i za ostale Evropske zemlje (broj obolelih je 30-45%, a ako su stariji od 60 godina procenat je i preko 50)
- *Problem hipertenzije je problem celog sveta.*

# Merenje krvnog pritiska i utvrđivanje hipertenzije

<b>Tabela 7 Merenje krvnog pritiska u lekarskoj ordinaciji</b>
Pacijent treba da sedi mirno u ordinaciji tokom 5 minuta pre započinjanja merenja KP.
Tri merenja KP trebaju da budu zabeležena, sa pauzama od 1-2 minute, a dodatno merenje se preduzima samo ukoliko se prva dva očitavanja razliku za >10 mmHg. Vrednost KP se beleži kao prosek dva poslednja merenja KP.
Dodatna merenja mogu biti izvedena kod pacijenata sa nestabilnim vrednostima KP usled aritmija, kao što su pacijenti sa AF, kod kojih ručne auskultatorne metode treba da budu korišćene obzirom da većina automatskih merača nisu podešeni za merenje KP kod pacijenata sa AF.
Koristiti standardne manžetne (širine 12-13 cm i dužine 35 cm) za većinu pacijenata, ali treba posedovati odgovarajuće veće i manje manžetne za širi (obim nadlaktice >32 cm) i užu obim ruke.
Manžetna treba da bude postavljena u nivou srca, tako da leđa i ruka pacijenta imaju potporu kako bi se izbegla kontrakcija mišića i izometrijsko i od pokreta zavisno povećanje KP.
Kada se koristi auskultatorni metod, treba koristiti fazu I i V (iznenadna redukcija/nestanak) Korotkoff-vih tonova da se odrede SKP i DKP.
Meriti uvek KP na obe ruke pri prvom pregledu u cilju detekcije moguće razlike između ruku. Koristiti ruku na kojoj je izmeren viši pritiska kao referentnu vrednost.
Meriti KP 1 minutu i 3 minute posle prelaska iz sedećeg u stajaći položaj da bi se isključila ortostatska hipotenzija. Merenja KP u ležećem i stajaćem položaju treba razmotriti u narednim vizitama kod starijih ljudi, ljudi sa dijabetesom, i ljudi sa drugim stanjima u kojima se često može pojaviti ortostatska hipotenzija.
Treba snimati srčanu frekvencu i palpirati puls da bi se isključilo pristustvo aritmija.

AF = atrijalna fibrilacija; KP = krvni pritisak; DKP = dijastolni krvni pritisak; SKP = sistolni krvni pritisak. \*Većina automatskih merača nije podešena za merenje KP kod pacijenata sa AF i snimiće najveću pojedinačnu vrednost sistolnog pritiska pre nego prosečnu vrednost iz nekoliko srčanih ciklusa. Ovo vodi ka preceňivanju KP.

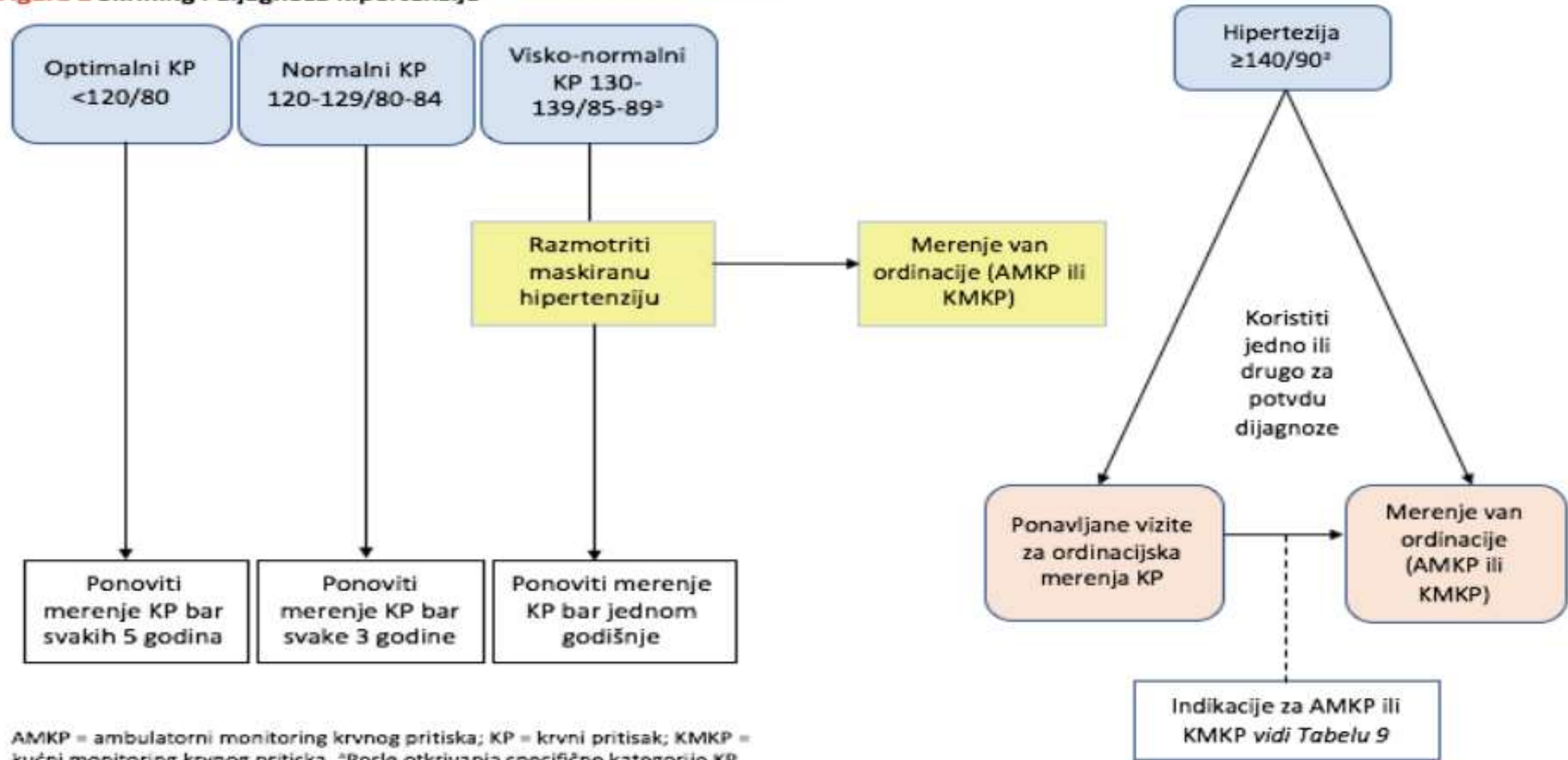
<b>Tabela 8 Definicije hipertenzije po vrednostima krvnog pritiska u ordinaciji, ambulatno i kod kuće</b>			
<b>Kategorija</b>	<b>SKP (mmHg)</b>		<b>DKP (mmHg)</b>
KP u ordinaciji <sup>a</sup>	≥140	i/ili	≥90
Ambulatorni KP			
Tokom dana (period budnosti) srednja vrednost	≥135	i/ili	≥85
Tokom noći (ili sna) srednja vrednost	≥120	i/ili	≥70
24h- srednja vrednost	≥130	i/ili	≥80
KP kod kuće srednja vrednost	≥135	i/ili	≥85

KP = krvni pritisak; DKP = dijastolni krvni pritisak; SKP = sistolni krvni pritisak.

<sup>a</sup>Odnosi se na konvencionalne vizite za KP pre nego na neobavezne vizite.

# Skrining i dijagnoza hipertenzije

Figura 2 Skrining i dijagnoza hipertenzije



AMKP = ambulatorni monitoring krvnog pritiska; KP = krvni pritisak; KMKP = kućni monitoring krvnog pritiska. \*Posle otkrivanja specifične kategorije KP skriningom, ili potvrditi povišen KP ponavljanim ordinacijskim merenjima, ili organizovati korišćenje vanordinacijskog merenja KP radi potvrđivanja

**Tabela 5 Klasifikacija nivoa krvnog pritiska i definicija stepenovanja hipertenzije**

Kategorija <sup>a</sup>	Sistolni (mmHg)		Dijastolni (mmH)
Optimalni	<120	I	<80
Normalni	120-129	i/ili	80-84
Visoki normalni	130-139	i/ili	85-89
Prvi stepen hipertenzije	140-159	i/ili	90-99
Drugi stepen hipertenzije	160-179	i/ili	100-109
Treći stepen hipertenzije	≥180	i/ili	≥110
Izolovana sistolna hipertenzija	≥140	I	<90

<sup>a</sup>Kategorija krvnog pritiska (KP) se definiše po ustanovljenom kliničkom KP i po najvišem nivou KP, bilo on sistolni ili dijastolni. Izolovana sistolna hipertenzija trebala bi se stepenovati po 1., 2. ili 3. stepenu prema vrednostima SKP, prema već navedenim kategorijama. Ista klasifikacija se koristi za sve starije od 16 godina.

**Klasifikacija nivoa krvnog pritiska**

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se da se KP klasifikuje kao optimalan, normalan, visoko normalan, ili u stepenima 1-3 hipertenzije prema KP merenom u ordinaciji.	I	C

<sup>a</sup>Klasa preporuka - <sup>b</sup>Nivo dokaza

# AH i procena kardiovaskularnog rizika

Tabela 6 Kategorije desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika (SCORE sistem)	
<b>Vrlo visok rizik</b>	<p><b>Osobe sa nekom od sledećih karakteristika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dokumentovana KVB</b>, ili klinički ili nedvosmisleno snimanjem.</li> <li>• <b>Klinička KVB</b> uključuje akutni miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, koronarnu ili drugu arterijsku revaskularizaciju, moždani udar, TIA, aneurizmu aorte i PAD.</li> <li>• <b>Nedovosmisleno dokumentovana KVB snimanjem</b> uključuje: značajan plak (npr. <math>\geq 50\%</math> stenoza) na angiografiji ili ultrazvuku. Ne uključuje povećanje u debljini intime/medije karotidne arterije.</li> <li>• <b>Diabetes mellitus sa ciljnim oštećenjem organa</b> npr. proteinuria ili sa velikim faktorima rizika kao što su hipertenzija 3. stepna ili hiperholesterolemija</li> <li>• <b>Značajna HBI</b> (eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• <b>Izračunat 10-godišnji SCORE <math>\geq 10\%</math></b></li> </ul>
<b>Visok rizik</b>	<p><b>Osobe sa nekom od sledećih karakteristika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Značajno povećanje jednog faktora rizika</b>, pogotovo holesterola <math>&gt; 8</math> mmol/L (<math>&gt; 310</math> mg/dL) npr. familijarna hiperholesterolemija, hipertenzija 3. stepena (KP <math>\geq 180/110</math> mmHg)</li> <li>• Većina drugih osoba sa diabetes melitusom (osim nekih mladih osoba sa diabetes melitusom tip 1 i bez velikih faktora rizika što se onda smatra umerenim rizikom)</li> </ul> <p><b>Hipertenzivna HLK</b></p> <p><b>Umerena HBI eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></b></p> <p><b>Izračunat 10-godišnji SCORE 5-10%</b></p>
<b>Umeren rizik</b>	<p><b>Osobe sa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Izračunat 10-godišnji SCORE od <math>\geq 1\%</math> do <math>&lt; 5\%</math></b></li> <li>• <b>Hipertenzija 2. stepena</b></li> <li>• <b>Mnoge sredovečne osobe pripadaju ovoj kategoriji</b></li> </ul>
<b>Nizak rizik</b>	<p><b>Osobe sa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Izračunat 10-godišnji SCORE od <math>&lt; 1\%</math></b></li> </ul>

Hipertenzija i procena kardiovaskularnog rizika		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Procena KV rizika sa SCORE sistemom preporučuje se za hipertenzivne pacijente koji već nisu u visokom ili vrlo visokom riziku usled ustanovljene KVB, renalne bolesti, ili dijabetesa, izrazito povišenog jednog faktora rizika (npr. holesterol) ili hipertenzivne HLK	I	B

KVB = kardiovaskularna bolest; HLK = hipertrofija leve komore; SCORE = Sistemska Koronarna Evaluacija Rizika; <sup>a</sup>Klasa preporuka - <sup>b</sup>Nivo dokaza

Pacijenti sa AH mogu da se prezentuju sa karakteristikama oštećenja organa posredovanih hipertenzijom (OOPH) kao i sa diabetes melitusom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, što može pomeriti procenjeni rizik po SCORE sistemu u višu kategoriju kako je ilustrovano na Figuri 1

# Select your SCORE risk calculator region

Geographic region

Europe low risk

Europe high risk

Netherlands

North America

In August 2021, two new calculators were developed based on European populations

## Apparently healthy < 70 years

No previous cardiovascular disease or type 2 diabetes mellitus



SCORE2

## Apparently healthy $\geq$ 70 years

Elderly without previous cardiovascular disease or type 2 diabetes mellitus



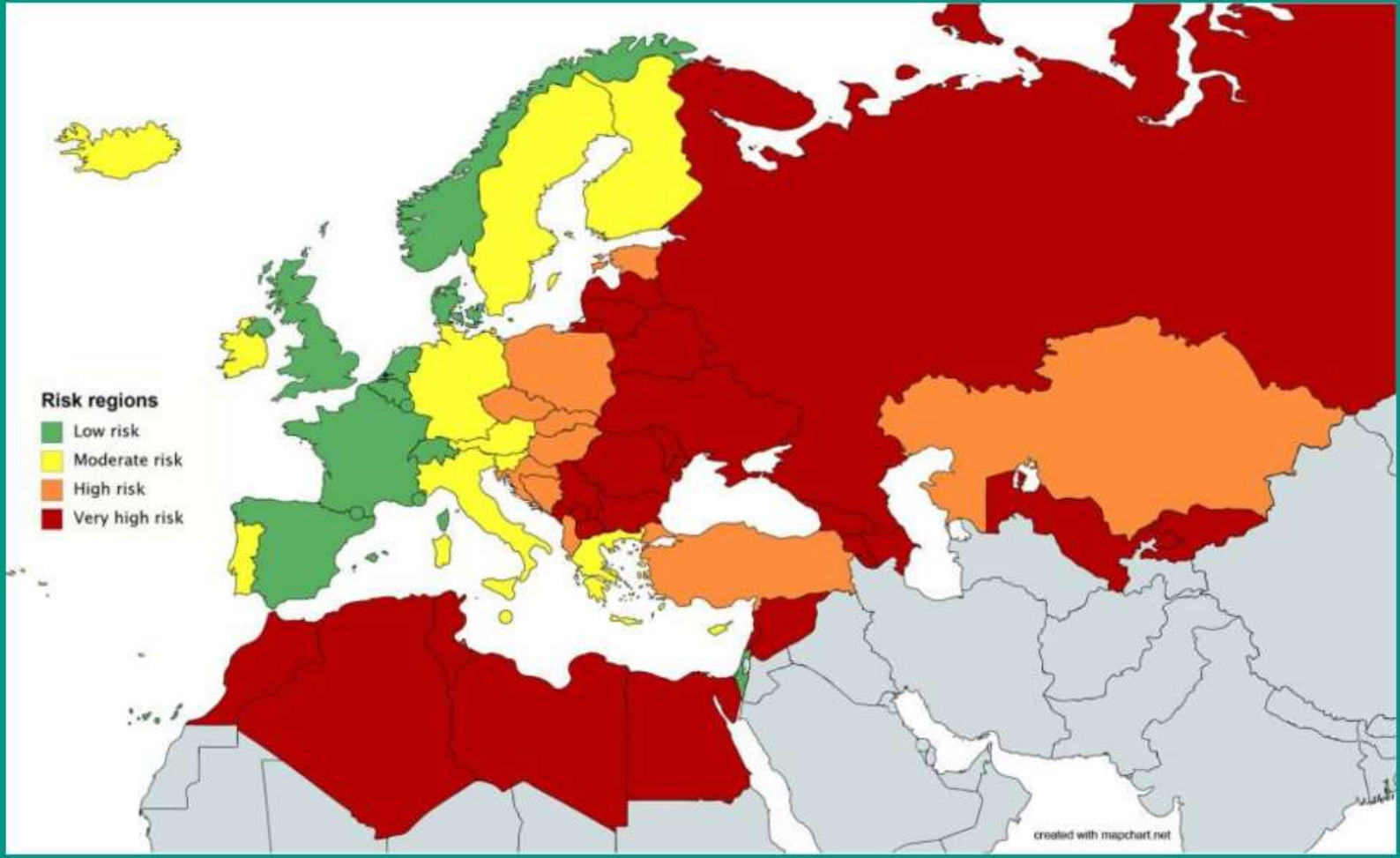
SCORE2-OP

<https://u-prevent.com/calculators/ascvdScore>



# Personal Risk Profile

 SCORE2



Risk of geographic region ⓘ

Low risk

Moderate risk

High risk

Very high risk

Gender

Male

Female

Age

40 - 69

years

Current smoking



Systolic blood pressure ⓘ

100 - 200

mmHg

mmol/L

mg/dL

Total cholesterol

3 - 9

mmol/L

HDL-cholesterol ⓘ

0.7 - 2.5

mmol/L

LDL-cholesterol ⓘ

0.1 - 9

mmol/L

CALCULATE

# Ključni koraci u pregedu

<b>Tabela 11 Ključni koraci u fizikalnom pregedu</b>
<b>Izgled tela</b>
Težina i visina merene na baždarenoj vagi, sa izračunatim BMI
Obim struka
<b>Znaci organskog oštećenja posredovanog hipertenzijom</b>
Neurološki pregled i kognitivni status
Pregled očnog dna za hipertenzivne retinopatije
Palpacija i auskultacija srca i karotidnih arterija
Palpacija perifernih arterija
Upoređivanje KP na rukama (bar jednom)
<b>Sekundarna hipertenzija</b>
Pregled kože – promene kod neurofibromatoze (feohromocitom)
Palpacija bubrega za znake uvećanja bubrega kod policistične bolesti bubrega
Auskultacija srčanih i renalnih arterija za šumove koji ukazuju na aortnu koarktaciju ili renovaskularnu hipertenziju
Upoređivanje radijalnog i femoralnog pulsa – da bi se otkrilo radio-femoralno kašnjenje u aortnoj koarktaciji
Znaci Kušingovog sindroma ili akromegalije
Znaci oboljenja tireoidee

BMI = indeks telesne mase; KP = krvni pritisak; OOPH = organsko oštećenje posredovano hipertenzijom.

<b>Tabela 12 Rutinska dijagnostika za evaluaciju hipertenzivnih pacijenata</b>
<b>Rutinski laboratorijski testovi</b>
Hemoglobin i/ili hematokrit
Glikemija na taste I glikolizirani HbA1c
Lipidi u krvi: ukupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol
Trigliceridi u krvi
Natrijum i kalijum u krvi
Mokraćna kiselina u krvi
Kreatinin i eGRF u krvi
Funkcionalni testovi za jetru iz krvi
Analiza urina: mikroskopski pregled, određivanje proteina u urinu ili idealno određivanje albumin:kreatinin odnosa
12-kanalni EKG

eGFR = procenjena brzina glomerulske filtracije; EKG = elektrokardiogram; HbA1c = glikolizirani hemoglobin

**Tabela 13 Procenjivanje organskog oštećenja posredovanog hipertenzijom**

Bazični skrining testovi za OOPH	Indikacija i interpretacija
I2-kanalni EKG	Pretraga za HLK i druge moguće srčane abnormalnosti i dokumentovanje pulsa i srčanog ritma
Albumin:kreatinin odnos iz urina	Otkrivanje povećane ekskrecije albumina koja može da ukazuje na moguću bubrežnu bolest
Kreatinin i eGFR iz krvi	Otkrivanje bubrežne bolesti
Pregled očnog dna	Otkrivanje hipertenzivne retinopatije, pogotovo kod pacijenata sa hipertenzijom 2. ili 3. stepena
Detaljniji skrining za OOPH	Indikacija i interpretacija
Ehokardiografija	Procenjivanje srčane strukture i funkcije, i kada ovi podaci utiču na odluke o lečenju
Ultrazvuk karotida	Da se utvrdi postojanje karotidnog plaka ili stenozе pogotovo kod pacijenata sa cerebrovaskularnom bolešću ili vaskularnom bolešću drugih sistema
Ultrazvuk abdomena i Doppler studije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Za procenu veličine i strukture bubrega (npr. ožiljci) i za isključivanje opstrukcije renalnog trakta kao mogućeg skrivenog uzroka CVB i hipertenzije</li> <li>• Procena abdominalne aorte u cilju utvrđivanja postojanja aneurizme i vaskularne bolesti</li> <li>• Pregled adrenalnih žlezda za dokaz o postojanju adenoma ili feohromocitoma (CT ili MRI su poželjni za detaljnije preglede) – vidi odeljak 5.2 koji se tiče skrininga sekundarne hipertenzije</li> <li>• Doppler pregled renalnih arterija radi utvrđivanja prisustva renovaskularne bolesti, posebno ukoliko su bubrezi nejednake veličine</li> </ul>
PWV	Indeks aortne krutosti i skrivene ateroskleroze
ABI	Skrining za prisustvo LEAD
Test kognitivne funkcije	Evaluacija kognitivnog stanja kod pacijenata sa sumnjom na pogoršanje kognitivnih funkcija
Snimanje mozga	Da se proceni prisustvo ishemijskog ili hemoragijskog moždanog oštećenja, pogotovo kod pacijenata sa istorijom cerebrovaskularne bolesti ili slabljenja kognitivnih funkcija

ABI = ankle-brachial indeks; AMKP = ambulatorni monitoring krvnog pritiska; KP = krvni pritisak; HBB = hornična bolest bubrega; CT = kompjuterizovana tomografija; EKG = elektrokardiogram; KMKP = kućni monitoring krvnog pritiska; OOPH = organsko oštećenje posredovano hipertenzijom; LEAD = bolest arterija donjih ekstremiteta; HLK = hipertrofiya leve komore; MRI = magnetna rezonanca; PWV = brzina pulsnoг talasa

Klinička evaluacija i procena oštećenja organa posredovanih hipertenzijom		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>Srce</b>		
I2-kanalni EKG se preporučuje za sve hipertenzivne pacijente.	I	B
Ehokardiografija: • Preporučuje se kod pacijenata gde postoje EKG znaci nepravilnosti ili znaci ili simptomi za disfunkciju LK. • Može da se razmatra kada detekcija HLK može da utiče na odluke o lečenju.	I IIb	B B
<b>Krvni sudovi</b>		
• Ultrazvučni pregled karotidnih arterija: • Može da se razmatra za otkrivanje asimptomatskih aterosklerotskih plakova ili karotidnih stenozа kod pacijenata sa dokumentovanom vaskularnom bolešću na drugim organima.	I IIb	B B
Merenje PWV može da se razmatra za merenje arterijske krutosti.	IIb	B
Merenje ABI može da se razmatra za otkrivanje napredovale LEAD.	IIb	B
<b>Bubreg</b>		
Merenje serumskog kreatinina i eGFR se preporučuje kod svih hipertenzivnih pacijenata.	I	B
Merenje odnosa albumin: kreatinin u urinu se preporučuje kod svih hipertenzivnih pacijenata.	I	B
Ultrazvuk bubrega i Doppler pregled treba da se razmotri kod pacijenata sa sniženom bubrežnom funkcijom, albuminurijom ili kod suspektne sekundarne hipertenzije.	IIa	C
<b>Fundoskopija</b>		
Preporučuje se kod pacijenata sa hipertenzijom 2. i 3. stepena i kod svih hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom.	I	C
Može da se razmotri kod drugih hipertenzivnih pacijenata.	IIb	C
<b>Mozak</b>		
Kod hipertenzivnih pacijenata sa neurološkim simptomima i/ili opadanjem kognitivnih funkcija, moždani MRI ili CT treba da se razmatra radi otkrivanja moždanih infekcija, mikrokrvarenja i lezija bele mase.	IIa	B

**Figura 1 Klasifikacija stepena hipertenzije prema nivou krvnog pritiska, prisustvu faktora kardiovaskularnog rizika, po oštećenju organa posredovano hipertenzijom ili komorbiditeta**

Stepenovanje hipertenzije	Drugi faktori rizika OOPH ili bolesti	Krvni pritisak (mmHg)			
		Visok normalan SBP 130-139 ili DBP 85-89	Stepen 1 SMB 140-159 ili DBP 90-99	Stepen 2 SBP 160-179 ili DBP 100-109	Stepen 3 SBP $\geq$ 180 ili DBP $\geq$ 110
I stepen (nekomplikovana)	Ni jedan drugi RF	Nizak rizik	Nizak rizik	Umeren rizik	Visok rizik
	1-2 RF	Nizak rizik	Umeren rizik	Umeren do visok rizik	Visok rizik
	$\geq$ 3 RF	Nizak do umeren rizik	Umeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik
II stepen (asimptomatska bolest)	OOPH, HBB stadijum 3 ili dijabetes bez OCO	Umeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik	Visok do veoma visok rizik
III stepen (ustanovljena bolest)	Simptomatska KVB, HBB stadijum $\geq$ 4 ili dijabetes sa OCO	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik

KP = krvni pritisak; HBB = hronična bubrežna bolest; CV = kardiovaskularni; SBP = sistolni krvni pritisak; DBP = dijastolni krvni pritisak; OOPH = organsko oštećenje posredovano hipertenzijom; SCORE = Sistemska KORonarna Evaluacija Rizika; OCO = oštećenje ciljnih organa. \*KV rizik je ilustovan za sredovečne muškarce. KV rizik ne korespondira obavezno stvarnom riziku u različitim godištim. Upotreba SCORE Sistema se preporučuje za formalnu procenu KV rizika i odlukama o lečenju.

# Kada uputiti pacijenta sa hipertenzijom na hospitalizaciju?

*Većina pacijenata sa hipertenzijom biće zbrinuta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.*

Okolnosti koje zahtevaju upućivanje pacijenata na bolničku evaluaciju i lečenje:

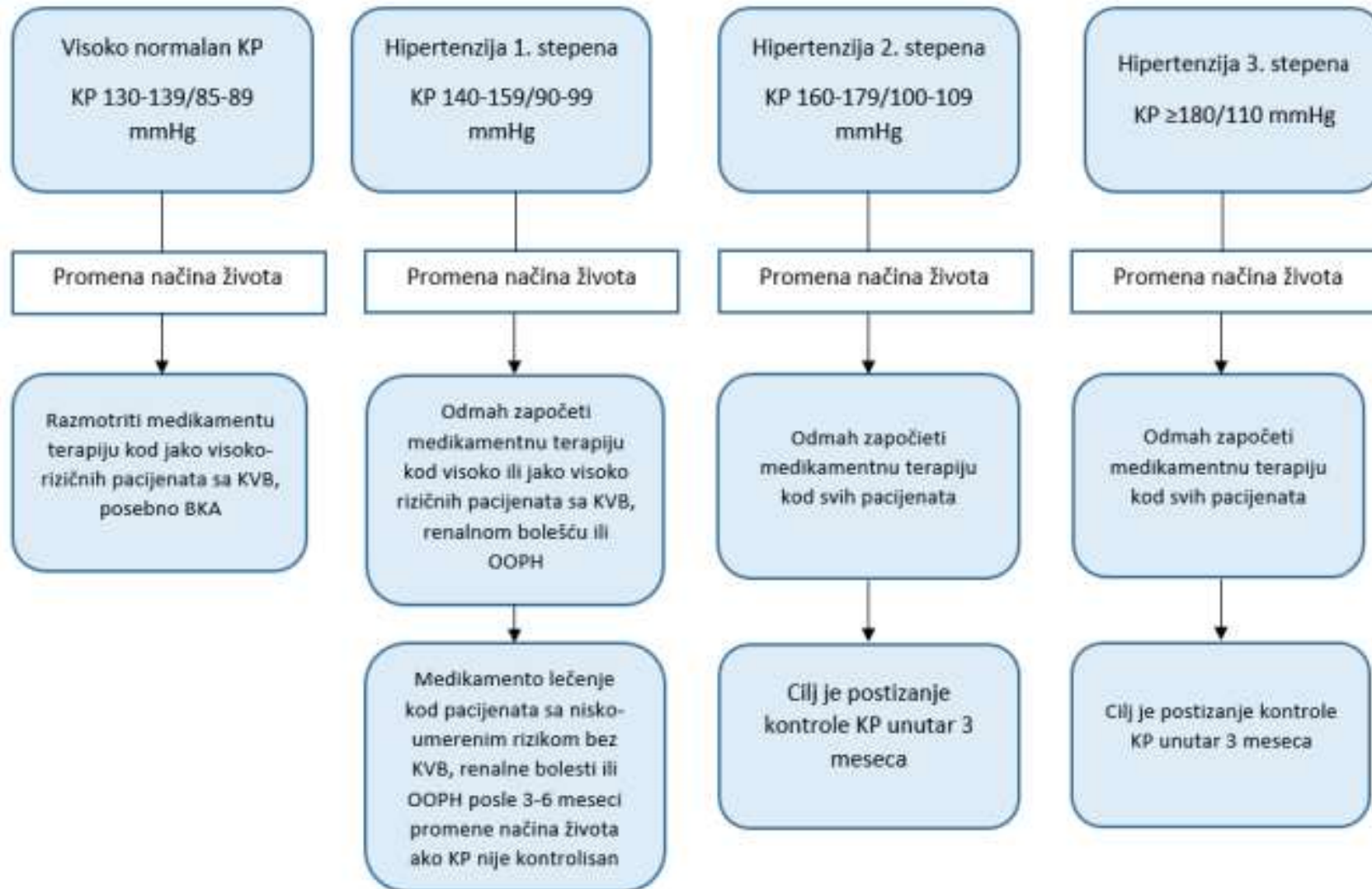
- Pacijenti kod kojih postoji sumnja na sekundarnu hipertenziju
- Mlađi pacijenti (<40 godina) sa hipertenzijom 2. stepena ili ozbiljnijom kod kojih sekundarna hipertenzija treba da se isključi.
- Pacijenti sa rezistentnom hipertenzijom.
- Pacijenti kod kojih bi detaljna procena oštećenja organa posredovanih hipertenzijom uticala na odluke o lečenju.
- Pacijenti sa iznenadnim početkom hipertenzije kada je prethodno KP bio normalan.
- Druge kliničke okolnosti kod kojih nadležnih lekar smatra da je potrebna evaluacija više specijalista.

# Lečenje hipertenzije

*Terapija arterijske hipertenzije je nefarmakološka i farmakološka.*

Rutinsko lečenje hipertenzije uključuje promenu načina života za sve pacijente (uključujući i one sa visoko-normalnim KP) i medikamentnu terapiju za većinu pacijenata

# Započinjanje tretmana AH na različitim nivoima inicijalno izmerenog KP u ordinaciji





Započinjanje lečenja hipertenzije prema vrednostima ordinacijskog krvnog pritiska		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Brzo započinjanje snižavanja KP lekovima se preporučuje kod pacijenata sa hipertenzijom 2. ili 3. stepena na bilo kom stepenu KV rizika uz istovremeno započinjanje promena načina života	I	A
Kod pacijenata sa hipertenzijom 1. stepena: <ul style="list-style-type: none"> <li>Promene načina života se preporučuju da bi se odredilo da li će se normalizovati KP.</li> <li>Kod pacijenata sa hipertenzijom 1. stepena sa umereno-niskim rizikom i bez dokaza o OOPH, snižavanje KP lekovima se preporučuje ako pacijenti ostanu hipertenzivni i nakon perioda promena načina života.<sup>c</sup></li> <li>Kod pacijenata sa hipertenzijom 1. stepena i visokim rizikom, sa dokazom o OOPH, brzo započinjanje terapije se preporučuje istovremeno sa promenama načina života.</li> </ul>	IIa	B
	I	A
	I	A
Kod starijih pacijenata u dobroj formi sa hipertenzijom (čak i ako su >80 godina), snižavanje KP lekovima i promena načina života se preporučuju kada je SKP ≥160 mmHg.	I	A
Snižavanje KP lekovima i promena načina života se preporučuju kod starijih pacijenata u dobroj formi (>65 godina ali ne >80 godina) kada je SKP u opsegu hipertenzije 1. stepena (140-159 mmHg), pod pretpostavkom da se lečenje dobro toleriše.	I	A
Antihipertenzivna terapija takođe može da se razmatra kod krhkih starijih pacijenata ako se dobro toleriše.	IIb	B
Ukidanje korišćenja terapije za snižavanje KP zbog starosti, čak i ako pacijenti dostignu ≥80 godina se ne preporučuje ukoliko se lečenje dobro toleriše.	III	A
Kod pacijenata sa visoko-normalnim KP (130-139/85-89 mmHg): <ul style="list-style-type: none"> <li>Savetuje se promena načina života</li> <li>Medikamentna terapija se može razmotriti kada je njihov KV rizik veoma visok usled ustanovljene KVB, posebno BKA</li> </ul>	I	A
	IIb	A

KP = krvni pritisak; CAD = bolest koronarnih arterija; KV = kardiovaskularni; KVB = kardiovaskularna bolest; OOPH = organsko oštećenje posredovano hipertenzijom; SBP = sistolni krvni pritisak, <sup>a</sup>Klasa preporuka - <sup>b</sup>Nivo dokaza - <sup>c</sup>Kod pacijenata sa hipertenzijom 1. stepena i nisko-umerenim rizikom, terapiji lekovima može da predhodi produženi period promene načina života da bi se odredilo da li će ovaj pristup normalizovati KP. Dužina same promene načina života zavisice od nivoa KP unutar opsega hipertenzije 1. stepena, odnosno od verovatnoće dostizanja kontrolisanog KP sa samo izmenom načina života i uopšte mogućnosti za značajnu izmenu u načinu života kod pojedinih pacijenata.

Ciljne vrednosti ambulantnog krvnog pritiska kod hipertenzivnih pacijenata		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>
Preporučeno je da prvi cilj lečenja bude sniženje KP do <140/90 mmHg kod svih pacijenata, obezbediti da lečenje bude dobro tolerisano, da vrednost lečenog KP bude 130/80 mmHg ili niže, kod većine pacijenata	I	A
Kod pacijenata <65 godina koji dobijaju lekove za sniženje KP, preporučeno je da SKP bude niži, i to u opsegu 120-129 mmHg kod većine pacijenata	I	A
Kod starijih pacijenata (≥65 godina) koji dobijaju lekove za snižavanje KP: <ul style="list-style-type: none"> <li>Preporučeno je da SKP bude u opsegu 130-139 mmHg</li> <li>Preporučuje se pažljivo praćenje neželjenih dejstava lekova</li> <li>Ove ciljne vrednosti KP su preporučene za pacijente sa bilo kojim nivoom KV rizika i pacijente sa i bez potvrđene KVB</li> </ul>	I	A
	I	C
	I	A
DKP <80 mmHg bi trebalo da bude cilj za sve hipertenzivne pacijente, nezavisno od nivoa rizika i komorbiditeta	IIa	B

KP = krvni pritisak, SKP = sistolni krvni pritisak, DKP = dijastolni krvni pritisak, KV = kardiovaskularni, KVB = kardiovaskularna bolest, a = klasa preporuka, b = nivo dokaza

Tabela 18: Ciljne vrednosti lečenja ambulantnog krvnog pritiska						
Starosne grupe	Ciljne vrednosti ambulantnog SKP (mmHg)					Ciljne vrednosti ambulantnog DKP (mmHg)
	Hipertenzija	+ Dijabetes	+ HBI	+ koronarna bolest	+ CVI <sup>b</sup> /TIA	
18-65 godina	<b>Cilj do 130</b> ili niži ako se toleriše <b>Ne &lt;120</b>	<b>Cilj do 130</b> ili niži ako se toleriše <b>Ne &lt;120</b>	<b>Cilj do &lt;140 do 130</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130</b> ili niže ako se toleriše <b>Ne &lt;120</b>	<b>Cilj do 130</b> ili niži ako se toleriše <b>Ne &lt;120</b>	70-79
65-79 godina <sup>a</sup>	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	70-79
≥ 80 godina <sup>a</sup>	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	<b>Cilj do 130-139</b> ako se toleriše	70-79
<b>Prag za ambulantni DKP krvni pritisak (mmHg)</b>	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

KP = krvni pritisak, SKP = sistolni krvni pritisak, DKP = dijastolni krvni pritisak, HBI = hronična bubrežna insuficijencija, CVI = cerebrovaskularni insult, TIA = tranzitorni ishemijski atak

<sup>a</sup>Odluka o terapiji i ciljni KP možda moraju biti modifikovani kod starijih pacijenata koji su fragilni i nezavisni

<sup>b</sup>Odnosi se na pacijente sa prethodnim moždanim udarom i ne odnosi se na ciljni KP odmah nakon akutnog moždanog udara

# Tretman AH

Izbor promena životnih navika kod pacijenata sa hipertenzijom		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>
Preporučena je restrikcija unosa soli <5 g/dan	I	A
Preporučena je restrikcija unosa alkohola: Manje od 14 jedinica nedeljno za muškarce, Manje od 8 jedinica nedeljno za žene	I	A
Povećanje potrošnje povrća, svežeg voća, ribe, koštunjavo voće, nezasićenih masnih kiselina (maslinovo ulje), smanjenje potrošnja crvenog mesa, a potrošnja nisko-masnih mlečnih proizvoda se preporučuje	I	A
Kontrola telesne težine i izbegavanje gojaznosti (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> ili obim struka >102 cm kod muškaraca i >88 cm kod žena) imaju za cilj optimalan BMI (oko 20-35 kg/m <sup>2</sup> ) i obim struka (<94 cm kod muškaraca i <80 cm kod žena) kako bi se redukovao KP i KV rizik	I	A
Preporučuju se aerobne vežbe (npr. najmanje 30 min umerenih dinamskih vežbi 5-7 dana nedeljno)	I	A
Prekid pušenja i program podrške kao i upućivanje na programe za odvikavanje od pušenja	I	B
Preporučuje se izbegavanje preteranog unosa alkohola	III	C

BMI = indeks telesne mase, KP = krvni pritisak, KV = kardiovaskularni, a = klasa preporuka, b = nivo dokaza

**Tabela 19: Sigurne i moguće kontraindikacije za primenu specifičnih antihipertenzivnih lekova**

Lek	Kontraindikacije	
	Sigurne	Moguće
Diuretici (tiazidi/tiazidima slični diuretici, npr. hlortalidon i indapamid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Giht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metabolički sindrom</li> <li>▪ Intolerancija glukoze</li> <li>▪ Trudnoća</li> <li>▪ Hiperkalcemija</li> <li>▪ Hipokalemija</li> </ul>
Beta-blokatori	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Astma</li> <li>▪ Bilo koji sinoatrijalni ili atrioventrikularni blok visokog stepena</li> <li>▪ Bradikardija (srčana frekvenca &lt;60 po minuti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metabolički sindrom</li> <li>▪ Intolerancija glukoze</li> <li>▪ Sportisti ili fizički aktivni pacijenti</li> </ul>
Kalcijumski antagonisti (dihidropiridini)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tahiaritmija</li> <li>▪ Srčana insuficijencija (HFrEF, Klasa III ili IV)</li> <li>▪ Već postojeći teški otoci na nogama</li> </ul>
Kalcijumski antagonisti (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bilo koji sinoatrijalni ili atrioventrikularni blok visokog stepena</li> <li>▪ Teška disfunkcija LK (ejekciona frakcija &lt;40%)</li> <li>▪ Bradikardija (srčana frekvenca &lt;60 po minuti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opstipacija</li> </ul>
ACE-inhibitiri	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trudnoća</li> <li>▪ Prethodni angioneurotski edem</li> <li>▪ Hiperkalemija (kalijum &gt;5.5 mmol/L)</li> <li>▪ Bilateralna stenoza renalnih arterija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Žene u reproduktivnom periodu bez sigurne kontracepcije</li> </ul>
ARB	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trudnoća</li> <li>▪ Hiperkalemija (kalijum &gt;5.5 mmol/L)</li> <li>▪ Bilateralna stenoza renalnih arterija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Žene u reproduktivnom periodu bez sigurne kontracepcije</li> </ul>

ACE = angiotenzin konvertujući enzim, ARB = angiotenzin receptor blokator, HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejakcionom frakcijom, LK = leva komora

# Terapijski algoritam za lečenje hipertenzije

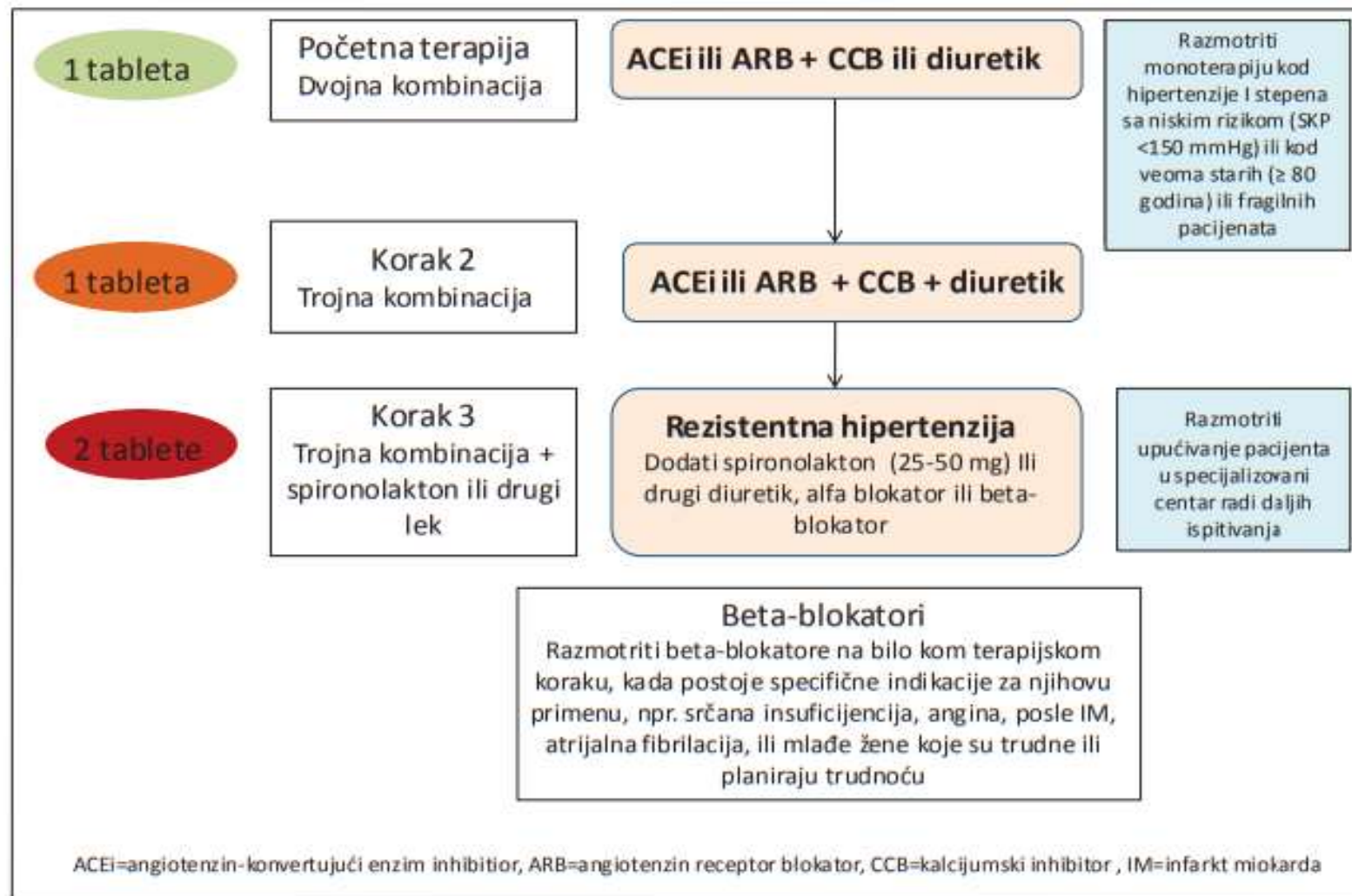
- Započinjanje terapije kod većine pacijenata bi trebalo biti pojedinačnom tabletom koja je kombinacija dva leka
- Kombinacija dva leka koja se preporučuju su RAS blokator (ACE-inhibitor ili ARB) sa kalcijumskim antagonistom ili diuretikom
- Monoterapija bi jedino trebalo biti korišćena kao inicijalna terapija za; i) bolesnike sa malim rizikom i hipertenzijom 1 stepena kada je SKP <150 mmHg ii) kod bolesnika sa veoma visokim rizikom i visokim-normalnim KP iii) krhki stariji bolesnici
- Kombinaciju tri leka i to RAS-blokator + kalcijumski antagonist + diuretik, bi trebalo koristiti ukoliko KP nije dobro kontrolisan sa dva leka u okviru fiksne kombinacije.
- Spironolakton je lek koji se preporučuje za lečenje rezistentne hipertenzije ukoliko nema kontraindikacija.
- Ostale klase antihipertenzivnih lekova mogu biti korišćene u retkim okolnostima u kojima KP nije kontrolisan korišćenjem gore pomenute strategije

<b>Strategija primene lekova za lečenje hipertenzije</b>		
<b>Preporuke</b>	<b>Klasa<sup>a</sup></b>	<b>Nivo dokaza<sup>b</sup></b>
Među svim antihipertenzivnim lekovima, ACE-inhibitori, ARB blokatori, beta blokatori, kalcijumski antagonisti i diuretici (tiazidi i tiazidima slični diuretici kao što su hlortalidon i indapamid), pokazali su efikasnost u redukciji KP i KV dogadjaja u RCT i stoga su indikovani kao osnova strategije lečenja hipertenzije.	I	A
Preporučuje se kombinacija lekova za većinu hipertenzivnih pacijenata i to kao početna terapija. Prednost se daje kombinaciji RAS blokatora (ACE inhibitor ili ARB) sa kalcijumskim antagonistom ili diuretikom. Ostale kombinacije pet glavnih grupa lekova mogu da se koriste.	I	A
Preporučuje se da se beta-blokatori kombinuju sa bilo kojim drugim velikim klasama lekova ukoliko postoje specifične kliničke situacije, npr. angina, stanje posle infarkta miokarda, srčana insuficijencija ili kontrola srčane frekvence.	I	A
Preporučuje se započinjanje antihipertenzivne terapije sa dva leka, u okviru jedne tablete. Izuzeti su krhki stari pacijenti i oni sa niskim rizikom i sa hipertenzijom I stepena (naročito ukoliko je SKP < 150 mmHg).	I	B
Preporučuje se da ukoliko KP nije kontrolisan kombinacijom dva leka, lečenje treba povećati na kombinaciju tri leka, najčešće RAS-blokator + kalcijumski antagonist + tiazid/tiazidu sličan diuretik, pre svega kao jednu tabletu (fiksnu kombinaciju)	I	A
Preporučeno je da ukoliko KP nije kontrolisan kombinacijom tri leka, lečenje treba povećati dodatkom spironolaktona ili ukoliko se on ne toleriše, dodati ostale diuretike, kao što je amilorid ili povećati dozu ostalih diuretika, beta-blokatora ili alfa-blokatora	I	B
Kombinacija dva RAS blokatora se ne preporučuje	III	A

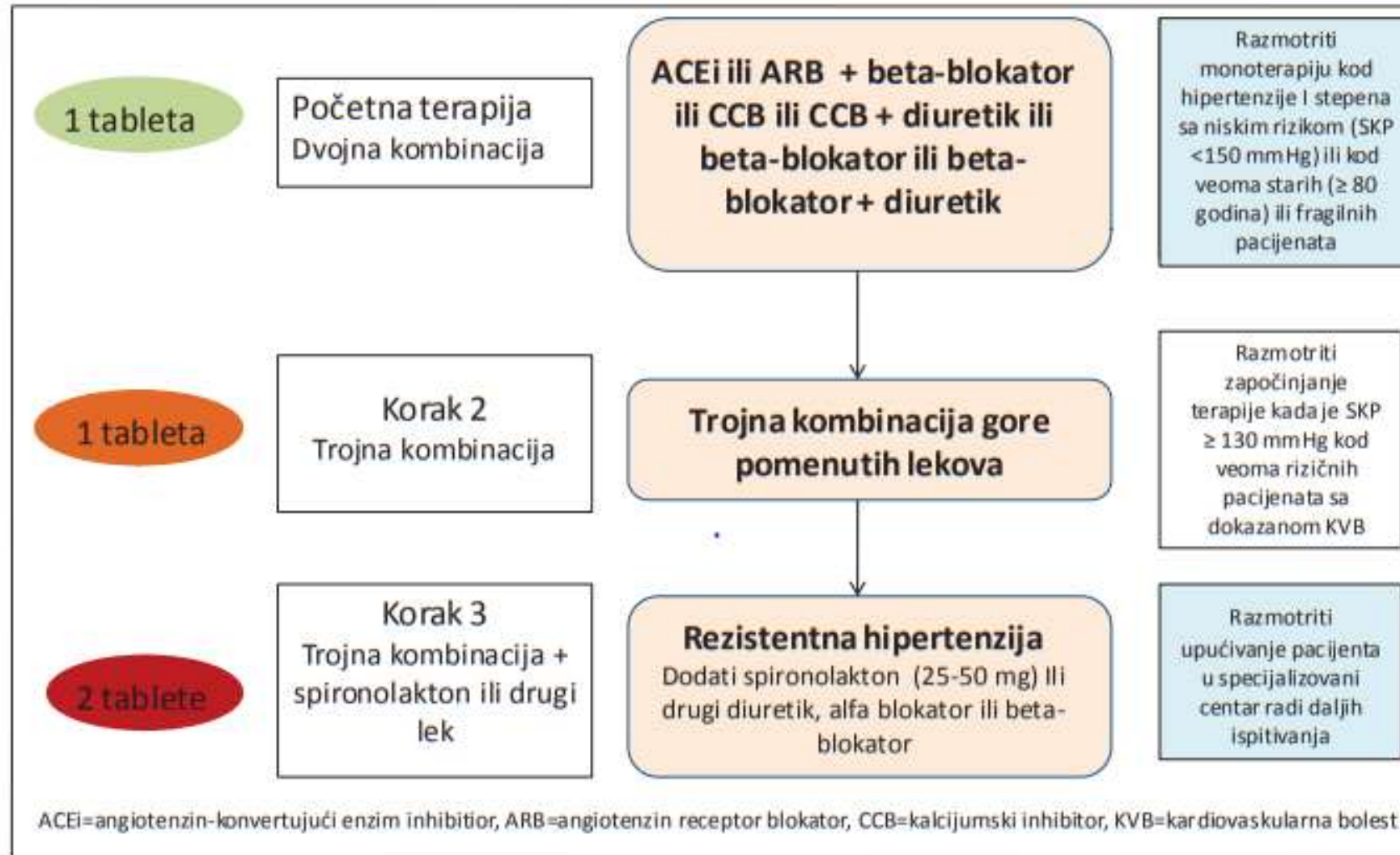
ACE = angiotenzin konvertujući enzim, ARB = angiotenzin receptor blokator, KP = krvni pritisak, KV = kardiovaskularni, RAS = renin-angiotenzin sistem, RCT = randomizovana klinička studija, SKP = sistolni krvni pritisak, a = klasa preporuka, b = nivo dokaza

# Terapijska strategija za nekomplikovanu hipertenziju

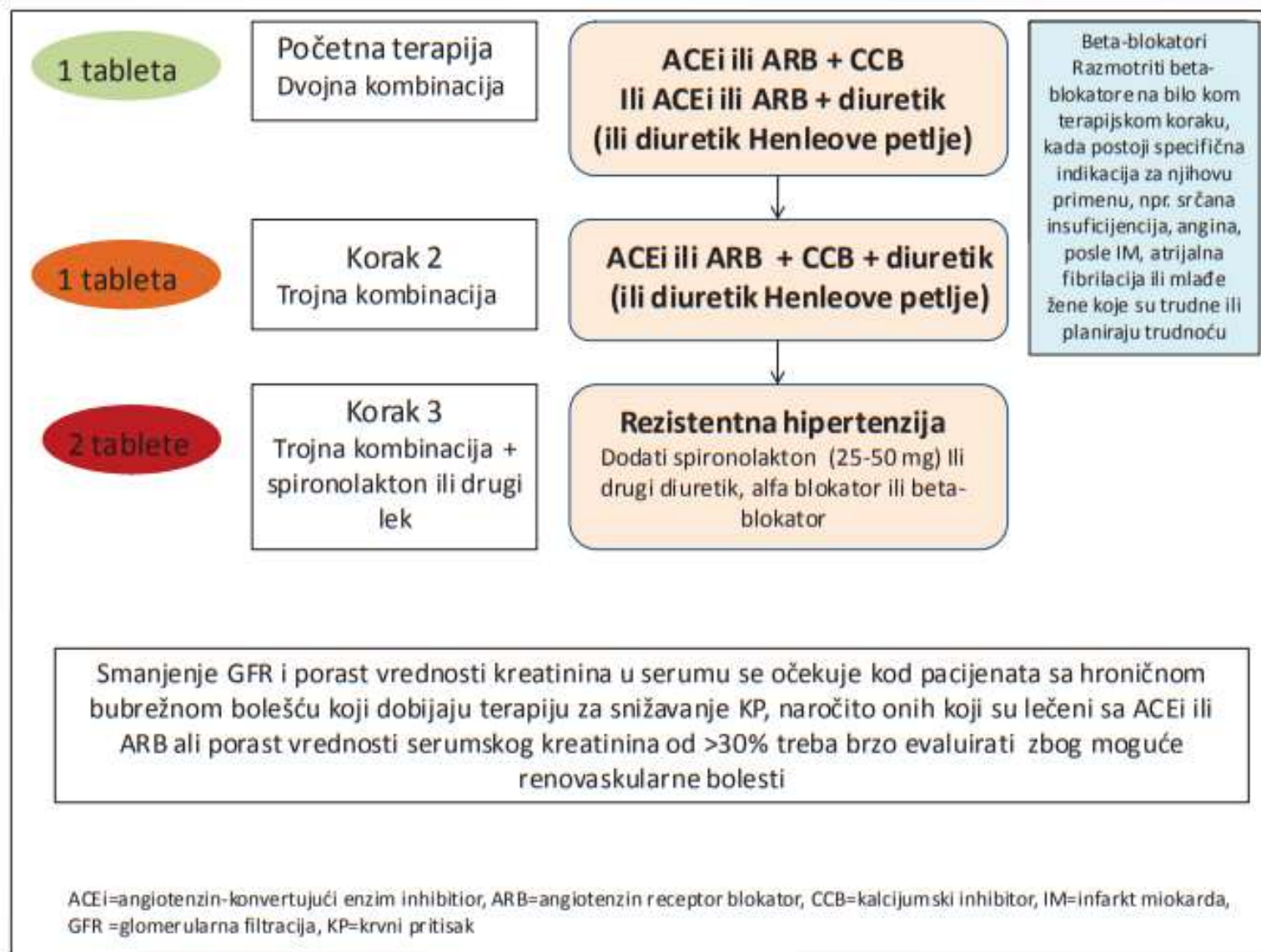
Algoritam takođe odgovara za većinu pacijenata sa hipertenzijom posredovanim oštećenjem ciljnih organa, cerebrovaskularnom bolešću, dijabetesom ili perifernom vaskularnom bolešću



# Terapijska strategija za hipertenziju i koronarnu arterijsku bolest



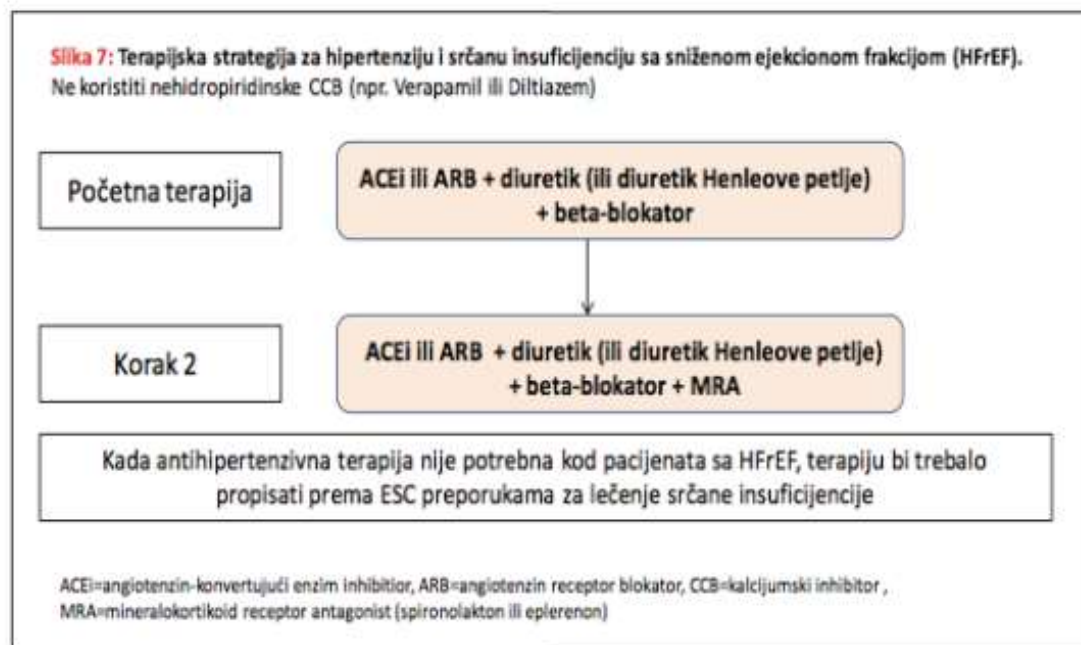
# Terapijska strategija za hipertenziju i hroničnu bolest bubrega



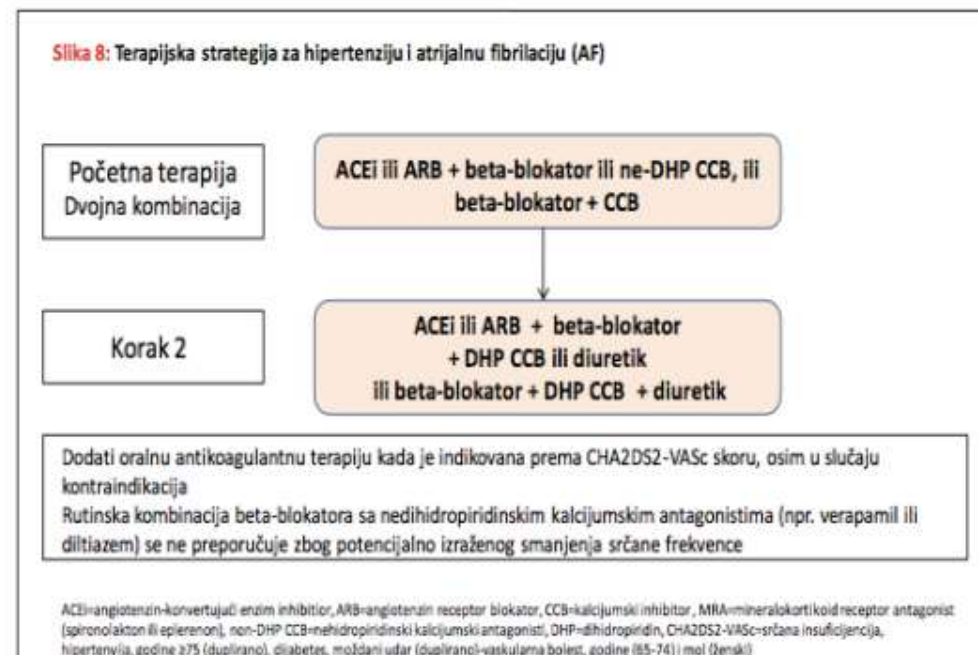


# Terapijska strategija

Hipertenzija i srčana insuficijencija sa sniženom ejectionom frakcijom (HFrEF)



Hipertenzija i atrijalna fibrilacija



# Rezistentna hipertenzija

Hipertenzija se definiše kao rezistentna na terapiju kada preporučena terapijska strategija (videti iznad) nije uspešna u snižavanju KP ispod 140/90mmHg i kada je neadekvatna kontrola KP potvrđena pomoću ambulatornog 24h Holter monitoring i kućnog monitoringa kod pacijenata čija je pridržavanje na terapiju potvrđena.

## Pseudo-rezistentna hipertenzija

1. Loše pridržavanje na propisane lekove
2. Fenomen belog mantila: ambulantni KP je povišen, ali KP je kontrolisan meren ambulatornim Holter monitoringom ili kućnim Holter monitoringom
3. Loša tehnika merenja ambulantnog KP: manžetne koje su previše male u odnosu na obim nadlaktice mogu dovesti do iznenađujućeg povećanja KP
4. Izražena kalcifikacija brahijalne arterije: obično kod starijih pacijenata sa teško kalcifikovanim arterijama
5. Doktorska inertnost: korišćenje neadekvatnih doza ili iracionalne kombinacije lekova za snižavanje KP

# Rezistentna hipertenzija: Karakteristike pacijenata, sekundarni uzroci, pridruženi faktori i lečenje

**Tabela 20: Rezistentna hipertenzija: Karakteristike pacijenata, sekundarni uzroci i pridruženi faktori**

Karakteristike pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom	Uzroci sekundarne hipertenzije	Lekovi i supstance koje mogu da dovedu do porasta KP
<b>Demografske karakteristike</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Starija životna dob (naročito &gt;75 godina)</li> <li>▪ Gojaznost</li> <li>▪ Češće kod crnaca</li> <li>▪ Povećan unos soli</li> <li>▪ Viši osnovni KP i hronično nekontrolisana hipertenzija</li> </ul>	<b>Češći uzroci</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primarni hiperaldosteronizam</li> <li>▪ Aterosklerotska renovaskularna bolest</li> <li>▪ Sleep apnea</li> <li>▪ Hronična bubrežna bolest</li> </ul>	<b>Prepisani lekovi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oralni kontraceptivi</li> <li>▪ Simpatomimetici</li> <li>▪ Nesteroidni antiinflamatorni lekovi</li> <li>▪ Ciklosporin</li> <li>▪ Eritropoetin</li> <li>▪ Steroidi (npr.prednizolon, hidrokortizon)</li> <li>▪ Neki lekovi za terapiju karcinoma</li> </ul>
<b>Pridruženi lekovi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipertenzijom uzrokovano oštećenje ciljnih organa: hipertrofija leve komore i/ili hronična bubrežna bolest</li> <li>▪ Dijabetes</li> <li>▪ Aterosklerotska vaskularna bolest</li> <li>▪ Krutost aorte i izolovana sistolna hipertenzija</li> </ul>	<b>Retki uzroci</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Feohromocitom</li> <li>▪ Fibromuskularna displazija</li> <li>▪ Koarktacija aorte</li> <li>▪ Kušingova bolest</li> <li>▪ Hiperparatireoidizam</li> </ul>	<b>Neprepisani lekovi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Upotreba droga (npr. kokain, amfetamini, anabolički steroidi)</li> <li>▪ Povećan unos slatkog korena</li> <li>▪ Biljni lekovi (npr. efedra, ma huang)</li> </ul>

KP = krvni pritisak

Rezistentna hipertenzija		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>
<p>Preporučeno je da se hipertenzija definiše kao rezistentna na lečenje (rezistentna hipertenzija) kada: Optimalne doze (ili doze koje se najbolje tolerišu) adekvatnih lekova za lečenje hipertenzije, koji bi trebalo da uključe diuretik+ACE-inhibitor ili ARB + kalcijumski antagonist + tiazid/tiazidu sličan diuretik), ne uspeju da snize sistolni i dijastolni pritisak &lt;140 mmHg i/ili &lt;90 mmHg; i</p> <p>Kada je neadekvatna kontrola KP potvrđena pomoću ABPM ili HBPM; i</p> <p>Nakon isključivanja različitih uzroka pseudorezistentne hipertenzije (naročito loše adherence) i sekundarne hipertenzije</p>	I	C
<p>Preporučeno lečenje rezistentne hipertenzije: Podrška promenama životnih navika, naročito smanjenje unosa soli</p> <p>Dodatak malih doza spironolaktona* na postojeću terapiju ili dodatak dalje diuretske terapije ukoliko se ne toleriše spironolakton, ili eplerenon, amilorid, veće doze tiazida/tiazidima sličih diuretika, ili diuretika Henleove petlje ili je neophodno dodavanje bisoprolola ili doksazocina</p>	I	B

AMKP = ambulatorni monitoring krvnog pritiska; KMKP = kućni monitoring krvnog pritiska, ACE=angiotenzin konvertujući enzim, ARB=angiotenzin blokator receptor, KP=krvni pritisak, eGFR=glomerularna filtracija, a = klasa preporuka, b = nivo dokaza

\*U slučaju da se spironolakton loše toleriše, potrebno ga je zameniti amiloridom ili eplerenonom. Upotreba ovih lekova treba da bude restriktivna kod pacijenata koji imaju glomerularnu filtraciju >45ml/min i koncentraciju K u plazmi < 4.5mmol/L, zbog rizika od razvoja hiperkalijemije.

# Sekundarna hipertenzija

Sekundarna hipertenzija je hipertenzija zbog uzroka koji može da se identifikuje, koja može biti lečena tretiranjem specifičnog uzroka.

<b>Tabela 21: Karakteristike pacijenata koje bi mogle da povećaju sumnju na sekundarnu hipertenziju</b>
<b>Karakteristike</b>
Mlađi pacijenti (<40 godina) sa hipertenzijom II stepena ili pojavom hipertenzije bilo kog stepena u detinjstvu
Naglo pogoršanje hipertenzije kod pacijenata sa prethodno dokumentovanim hronično stabilnim KP
Rezistentna hipertenzija
Teška (stepen 3) hipertenzija ili hipertenzivna kriza
Prisustvo izraženog hipertenzijom posredovanog oštećenja ciljnih organa
Kliničke ili biohemijske karakteristike koje ukazuju na endokrini uzrok hipertenzije ili hronična bubrežna bolest
Kliničke karakteristike koje ukazuju na sleep apneu
Simptomi koji ukazuju na feohromocitom ili porodična istorija pozitivna za feohromocitom

<b>Tabela 23: Incidenca i tipični uzroci sekundarne hipertenzije</b>		
<b>Starosne grupe</b>	<b>Procenat uzroka(%)</b>	<b>Tipični uzroci</b>
Mlada deca (<12 godina)	70-85	Bolest bubrežnog parenhima Koarktacija aorte Monogeniski poremećaji
Adolescenti (12-18 godina)	10-15	Bolest bubrežnog parenhima Koarktacija aorte Monogeniski poremećaji
Mladi odrasli (19-40 godina)	5-10	Bolest bubrežnog parenhima Fibromuskularna displazija (naročito kod žena) Nedijagnostikovani monogeniski poremećaji
Odrasli srednjih godina (41-65 godina)	5-15	Primarni aldosteronizam Opstruktivna sleep apnea Kušingov sindrom Feohromocitom Bolest bubrežnog parenhima Aterosklerotska renovaskularna bolest
Stariji odrasli (<65 godina)	5-10	Aterosklerotska renovaskularna bolest Bolest bubrežnog parenhima Bolest tireoidne žlezde

# Hipertenzivne krize

Hipertenzivna kriza je stanje u kome je teška hipertenzija (obično hipertenzija 3 stepena) udružena sa akutnim oštećenjem ciljnih organa, što je obično životno ugrožavajuće stanje i zahteva trenutnu, ali pažljivu intervenciju za snižavanje KP, u bolnici, obično intravenskom terapijom

Tipična prezentacija hipertenzivne krize

- Pacijenti sa malignom hipertenzijom, karakterišu se teškom hipertenzijom (obično stepen 3) koja je udružena sa karakterističnim promenama na očnom dnu (hemoragije i/ili papiloedem), mikroangiopatija i diseminovana intravaskularna koagulacija, encefalopatija (kod oko 15%), akutna srčana insuficijencija i akutno pogoršanje bubrežne funkcije. Termin „maligna“ označava veoma lošu prognozu ukoliko se ne leči.
- Pacijenti sa teškom hipertenzijom koja je udružena sa ostalim kliničkim stanjima koji zahtevaju urgentno snižavanje KP, npr. akutna disekcija aorte, akutna miokardna ishemija, ili akutna srčana insuficijencija.
- Pacijenti sa iznenadnom teškom hipertenzijom zbog feohromocitoma
- Trudnice sa teškom hipertenzijom ili pre-eklampsija

# Hipertenzivne krize

**Tabela 25: Dijagnostička obrada pacijenata sa suspektom hipertenzivnom krizom**

Česti testovi za sve potencijalne uzroke
Fundoskopija je kritični deo dijagnostičke obrade
12-kanalni EKG
Hemoglobin, broj trombocita, fibrinogen
Kreatinin, eGFR, elektroliti, LDH, haptoglobin
Odnos albumin u urinu/kreatinin, mikroskopski pregled urina na eritrocite, leukocite i boju
Test na trudnoću kod žena u reproduktivnom periodu
<b>Specifični testovi prema indikaciji</b>
Troponin, CK-MB (npr. akutni bol u grudima ili akutna srčana insuficijencija) i NT-pro-BNP
Rtg grudnog koša (prenapunjenost tečnošću)
Ehokardiografija (disekcija aorte, srčana insuficijencija ili ishemija)
CT angiografija grudnog koša i/ili abdomena kod suspektne akutne bolesti aorte (npr. disekcija aorte)
CT ili MR mozga (ukoliko je uključen nervni sistem)
Ultrazvuk bubrega (bubrežno oštećenje ili suspektna stenoza renalnih arterija)
Skrining urina (suspektna upotreba metamfetamina ili kokaina)

EKG = elektrokardiogram; eGFR = glomerularna filtracija, LDH = laktat dehidrogenaza, CK-MB = mišićna kreatin kinaza, NT-pro-BNP = N-terminal pro-B-natriuretski peptid, MR = magnetna rezonanca, CT = kompjuterizovana tomografija

**Tabela 26: Hipertenzivne krize koje zahtevaju brzo snižavanje KP primenom intravenske terapije**

Klinička prezentacija	Vreme i cilj za snižavanje KP	Lekovi prve linije	Alternative
Maligna hipertenzija sa ili bez akutne bubrežne insuficijencije	Nekoliko sati Snižavanje MAP za 20-25%	Labetalol Nikardipin	Nitroprusid Urapidil
Hipertenzivna encefalopatija	Trenutno snižavanje MAP za 20-25%	Labetalol Nikardipin	Nitroprusid
Akutni koronarni događaj	Trenutno snižavanje SKP do <140 mmHg	Nitroglicerina Nikardipin	Urapidil
Akutni kardiogeni edem pluća	Trenutno snižavanje SKP do <140 mmHg	Nitroprusid ili Nitroglicerina (sa diureticima Henleove petlje)	Urapidil (sa diureticima Henleove petlje)
Akutna disekcija aorte	Trenutno snižavanje SKP do <120 mmHg frekvence do <60/min	Esmolol ili Nitroprusid ili Nitroglicerina ili Nikardipin	Labetalol ili Metoprolol
Eklampsija i teška preeklampsija/HELLP	Trenutno snižavanje SKP do <160 mmHg i DKP do <105 mmHg	Labetalol ili Nikardipin i Magnezijum sulfat	Razmotriti porođaj

KP = krvni pritisak, SKP = sistolni krvni pritisak, DKP = dijastolni krvni pritisak, MAP = srednji arterijski pritisak, HELLP = hemoliza, povišeni enzimi jetre, niski trombociti

# Tretman hipertenzije u trudnoći

Tretman hipertenzije u trudnoći		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>
Kod žena sa gestacionom hipertenzijom ili hipertenzijom koja je ranije postojala superponiranje sa gestacionom hipertenzijom ili sa hipertenzijom i subkliničkim oštećenjem ciljnih organa ili simptomima, započinjanje terapije lekovima preporučuje se kada je SKP $\geq 140$ mmHg ili DKP $\geq 90$ mmHg	I	C
U svim ostalim slučajevima, započinjanje terapije lekovima preporučuje se kada je SKP $\geq 150$ mmHg ii DKP $\geq 95$ mmHg	I	C
Metil dopa, labetalol i kalcijumski antagonisti se preporučuju kao lekovi izbora za lečenje hipertenzije u trudnoći	I	B (Metil dopa)
	I	C (Labetalol ili kalcijumski antagonist)
ACE-inhibitori, ARB, ili direktni renin inhibitori se ne preporučuju u trudnoći	III	C
SKP $\geq 170$ mmHg ili DKP $\geq 110$ mmHg kod trudnica je hitno stanje i preporučuje se prijem u bolnicu	I	C

Kod teške hipertenzije, terapija i.v. labetalolom ili oralnom metil dopom ili nifedipinom se preporučuje	I	C
Preporučeni tretman za hipertenzivnu krizu je i.v. labetalol ili nikardipin i magnezijum	I	C
Kod pre-eklampsije koja je udružena sa edemom pluća, nitroglicerina dat kao i.v. infuzija se preporučuje	I	C
Kod žena sa gestacionom hipertenzijom ili blagom pre-eklampsijom, porođaj se preporučuje u 37. nedelji	I	B
Preporučuje se ubrzani porođaj kod pre-eklampsije sa neželjenim događajima kao što su vizuelni poremećaji ili bolesti hemostaze	I	C

ACE = angiotenzin konvertujući enzim, ARB = angiotenzin receptor blokator, SKP = sistolni krvni pritisak, DKP = dijastolni krvni pritisak, i.v. = intravenski, a = klasa preporuka, b = nivo dokaza

# Terapijske strategije kod hipertenzivnih pacijenata sa akutnim moždanim udarom i cerebrovaskularnom bolešću

Terapijske strategije kod hipertenzivnih pacijenata sa akutnim moždanim udarom i cerebrovaskularnom bolešću		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>
Kod pacijenata sa akutnom intracerebralnom hemoragijom: <ul style="list-style-type: none"> <li>Trenutno snižavanje KP se ne preporučuje kod pacijenata sa SKP &lt; 220 mmHg</li> <li>Kod pacijenata sa SKP ≥220 mmHg, pažljivo akutno snižavanje i.v. terapijom, do &lt; 180 mmHg, trebalo bi razmotriti</li> </ul>	III	A
	IIa	B
Kod akutnog ishemijskog moždanog udara, rutinsko snižavanje KP antihipertenzivnom terapijom, preporučeno je, sa izuzecima: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kod pacijenata sa akutnim ishemijskim moždanim udarom koji su pogodni za i.v.trombolizu, KP bi trebalo pažljivo snižavati i održavati &lt;180/105 mmHg najmanje prva 24 sata nakon trombolize</li> <li>Kod pacijenata sa značajno povišenim KP koji ne primaju fibrinolizu, terapija lekovima se može razmatrati, zasnovano na kliničkom sudu, kako bi se snizio KP za 15% tokom prva 24 sata nakon pojave moždanog udara</li> </ul>	III	A
	IIa	B
	IIb	C
Kod hipertenzivnih pacijenata sa akutnim cerebrovaskularnim događajem, antihipertenzivni tretman se preporučuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>Odmah kod TIA</li> <li>Nakon nekoliko dana kod ishemijskog moždanog udara</li> </ul>	I	A
	I	A
Kod svih hipertenzivnih pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom ili TIA, SKP ciljni opseg od 120-130 mmHg bi trebalo razmotriti	IIa	B
Preporučena antihipertenzivna terapijska strategija za prevenciju moždanog udara je RAS blokator plus kalcijumski antagonist ili tiazidu sličan diuretik	I	A

KP = krvni pritisak, SKP = sistolni krvni pritisak, DKP = dijastolni krvni pritisak, RAS = renin-angiotenzin sistem, i.v. = intravenski, TIA = tranzitorni ishemijski atak



# Terapijske strategije kod hipertenzivnih pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom

Terapijske strategije kod hipertenzivnih pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo dokaza <sup>b</sup>
Kod pacijenata sa AF, preporučuje se skrining na hipertenziju	I	C
Beta-blokatore ili nehidropiridinske kalcijumske antagoniste bi trebalo razmotriti kao deo terapije hipertenzije ukoliko je potrebna kontrola frekvence	IIa	B
Prevenција moždanog udara primenom oralne antikoagulantne terapije se preporučuje kod pacijenata sa AF i hipertenzijom kada je CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skor ≥2 kod muškaraca i ≥3 kod žena	I	A
Prevenciju moždanog udara primenom oralne antikoagulantne terapije bi trebalo razmotriti kod pacijenata sa AF i hipertenzijom, čak i kada je hipertenzija jedini dodatni faktor rizika (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1)	IIa	B
Oralne antikoagulanse bi trebalo koristiti oprezno kod pacijenata sa izrazito povišenim KP (SKP ≥180 mmHg i/ili DKP ≥100 mmHg) i cilj bi trebalo da bude sniženje SKP do <140 mmHg, snižavanje SKP <130 mmHg bi trebalo razmotriti. Ukoliko ovo nije moguće, pacijenti bi trebalo da daju informisani pristanak da prihvataju to da će prevencija moždanog udara primenom antikoagulantne terapije biti udružena sa povećanim rizikom od krvarenja	IIa	B

KP = krvni pritisak, SKP = sistolni krvni pritisak, DKP = dijastolni krvni pritisak, AF = atrijalna fibrilacija, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, godine ≥75, dijabetes melitus, moždani udar, vaskularna bolest, godine 65-74, ženski pol

<b>Tabela 27: Intervencije koje mogu da poboljšaju adherencu kod hipertenzije</b>	
<b>Nivo lekara</b>	
Obezbediti informacije o rizicima od hipertenzije i koristi terapije, kao i usaglašavanje strategije lečenja kako bi se postigla i održala kontrola KP primenom mera za promenu životnih navika i terapijska strategija primene jedne tablete kao fiksne kombinacije kada je to moguće (informacioni materijal, programirano učenje, savetovanje putem računara)	
Osnaživanje pacijenta	
Povratne informacije o ponašanju i kliničkom poboljšanju	
Procena i rešavanje pojedinačnih prepreka u adherenci	
Saradnja sa drugim osobljem koje obezbeđuje zdravstvene usluge, naročito sestre i farmaceuti	
<b>Nivo pacijenta</b>	
Samokontrola KP (uključujući telemonitoring)	
Grupne sesije	
Instrukcije kombinovane sa motivacionom strategijom	
Samoupravljanje jednostavnim sistemima koje vode pacijenti	
Korišćenje podsetnika	
Obezbediti podršku porodice, socijalnu podršku ili podršku medicinskih sestara	
Obezbediti lekove na radnom mestu	
<b>Nivo terapije</b>	
Pojednostavljanje režima lekova, a prednost se daje primeni jedne pilule kao fiksne kombinacije	
Pakovanja podsetnik	
<b>Nivo zdravstvenog sistema</b>	
Podrška razvoju monitoring sistema (telefonsko praćenje, kućne posete, telemonitoring kućnog (KP))	
Podrška finansijske saradnje između zdravstvenih provajdera (farmaceuti, sestre)	
Naknada izdataka za pojedinačne tablete	
Razvoj nacionalnih baza podataka, uključujući podatke o propisivanju lekova, koji treba da budu dostupni lekarima i farmaceutima	
Dostupnost lekova	

## Intervencije koje mogu da poboljšaju adherencu kod hipertenzije

**SIMPLE  $\neq$  EASY**

# **Dislipidemije i kardiovaskularni rizik iz ugla izabranog lekara opšte medicine**

Prim. dr sc. med. Goran Čitlučanin  
spec. opšte medicine  
Dom zdravlja Voždovac

## Prikaz pacijenta

Muškarac BS, 52 godine,  
vlasnik i direktor privatne građevinske firme, gojazan

### Razlog sadašnjeg dolaska:

*Revakcina protiv Tetanusa*

(pole 10 godina)

Kasni mesec dana od savetovanog termina

...

*Pita izabranog lekara da li može da primi  
revakcinu?*

### Iz zdravstvenog kartona :

Poslednja poseta izabranom  
lekaru bila pre 7 godina u cilju  
prikupljanja dokumentacije za  
posedovanje i nošenje oružja.

U izveštaju lekara piše:  
bez tegoba, bez evidentiranih  
hroničnih bolesti

# Prikaz pacijenta

- **Da li je potrebno izmeriti krvni pritisak ovom pacijentu ?**

- Da

- Ne

# Merenje krvnog pritiska

## *Svi stariji od 18 godina*

- treba da imaju izmeren KP u ordinaciji.

## *Preko 50 godina*

- češća merenja KP (↑ SKP)

skrining za HTA kod svih odraslih  $\geq 18$  god.

Redovno merenje KP posebno važno kod odraslih starosti od **40 godina** ili ranije kod onih sa povećanim rizikom od HTA (posebne etničke grupe, pojedinci sa visokim normalnim KP, prekomernom težinom ili gojaznošću

Merenje KP uvek treba da bude deo svake medicinske posete, čak i u osoba mlađih od 18 godina.

Merenje krvnog pritiska		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Preporučuje se skrining program za hipertenziju. Svi stariji ( $\geq 18$ g) treba da imaju izmeren KP u ordinaciji, zapisan u medicinskom kartonu i treba da znaju njegovu vrednost.	I	B
• Dalja merenja KP su indicovana na svakih 5 godina ukoliko KP ostaje optimalan.	I	C
• Dalja merenja KP su indicovana na svake 3 godine ukoliko KP ostaje normalan.	I	C
• Ako KP ostaje visko-normalan, preporučuju se dalja merenja KP, najmanje jednom godišnje	I	C
• Kod starijih osoba ( $>50$ g) treba razmotriti češća merenja KP u svakoj kategoriji zbog značajnijeg porasta SKP usled starenja	Ila	C

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.

### Screening for hypertension

Recommendations and statements	CoR	LoR
Case finding or opportunistic screening for hypertension is recommended in all adults.	I	C
Regular BP measurements are recommended in adults from the age of 40 years or earlier in patients at high-risk.	I	C
In individuals without hypertension, intervals for repeated BP measurement should be scheduled depending on the BP level, the risk of hypertension and CV risk. In patients with high risk, annual follow-up is recommended.	I	C

2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

# Prikaz pacijenta

Muškarac BS, 52 godine,  
vlasnik i direktor privatne građevinske firme, gojazan

## Iz zdravstvenog kartona :

Poslednja poseta izabranom lekaru  
bila pre 7 godina

U izveštaju piše: bez tegoba, bez  
evidentiranih hroničnih bolesti

*Napomena: nema evidentirne  
vrednosti krvnog pritiska*

## Razlog sadašnjeg dolaska:

Revakcina protiv Tetanusa

- Vrednost KP :

**165/100 mmHg**

- **Da li ovom pacijentu možemo postaviti Dg hipertenzije ?**

- **Da**

- **Ne**



# Dijagnoza HTA u ordinaciji

Zbog varijabilnosti krvnog pritiska, povišen KP u ordinaciji treba da se potvrdi u najmanje dve do tri posete (u roku od 4 nedelje) **osim** ako KP u ordinaciji ne ukazuje HTA stepena 3 ( $\geq 180/110$  mmHg) ili je pacijent sa simptomima povezanih sa HTA ili postoje dokazi o KVB ili hipertenzijom posredovano oštećenje organa

Office BP measurements

Recommendations and statements	CoR	LoE
Office BP is recommended for diagnosis of hypertension, because it is the one method by which hypertension-related risk, benefits of antihypertensive treatment, and treatment-related BP thresholds and goals are based.	I	A
Office BP measurements should be performed in standardized conditions, using a standard measurement protocol. Triplicate measurements should be taken and the average of the last two should be referred to as the representative value.	I	C
It is recommended to diagnose hypertension during at least 2 separate office visits (within 4 weeks) unless office BP indicates grade 3 hypertension ( $\geq 180/110$ mmHg) or patients presents with hypertension related symptoms or there is evidence of HMOD or CVD.	I	C
At the first office visit, BP should be measured in both arms. A consistent between-arm SBP difference $>15-20$ mmHg suggests atheromatous disease and is associated with increased CV risk. All subsequent measurements should be made on the arm with the highest BP readings.	I	C
Out-of-office BP is a source of multiple BP-related information before and during treatment. It is therefore recommended to obtain additional information on BP values by ABPM or HBPM or both if available.	I	C

165/100 mmHg

**Table 3** Classification of office blood pressure<sup>a</sup> and definitions of hypertension grade<sup>b</sup>

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension <sup>b</sup>	≥140	and	<90

BP = blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

<sup>a</sup>BP category is defined according to seated clinic BP and by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

<sup>b</sup>Isolated systolic hypertension is graded 1, 2, or 3 according to SBP values in the ranges indicated.

The same classification is used for all ages from 16 years.

©ESC/ESH 2018

# Kardiovaskularni rizik prema stepenu i stadijumu hipertenzije

165/100 mmHg

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, CVD or CKD	BP (mmHg) grading			
		High-normal SBP 130–139 DBP 85–89	Grade 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Grade 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Grade 3 SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Stage 1	No other risk factors <sup>a</sup>	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
Stage 2	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus	Moderate to high risk	High risk	High risk	Very high risk
Stage 3	Established CVD or CKD grade ≥4	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

<span style="color: green;">■</span> <50 years	<span style="color: orange;">■</span> 60–69 years	<span style="color: red;">■</span> ≥70 years	Complementary risk estimation in Stage 1 with SCORE2/SCORE2-OP
<span style="color: green;">■</span> <2.5%	<span style="color: orange;">■</span> <5%	<span style="color: red;">■</span> <7.5%	
<span style="color: orange;">■</span> 2.5 to <7.5%	<span style="color: orange;">■</span> 5 to <10%	<span style="color: red;">■</span> 7.5 to <15%	
<span style="color: red;">■</span> ≥7.5%	<span style="color: red;">■</span> ≥10%	<span style="color: red;">■</span> ≥15%	

FIGURE 4 Cardiovascular risk according to grade and stage of hypertension

# Prikaz pacijenta

Muškarac BS, 52 godine,  
vlasnik i direktor privatne građevinske firme, gojazan

**Razlog sadašnjeg dolaska :**  
*revakcina protiv Tetanusa*

Vrednost KP : **165/100** mmHg

Na današnjoj poseti : bez tegoba

**Lična anamneza :** negira hronične bolesti, pušač, povremeno koristi alkoholna pića, poslednjih 5 godina dobio oko 10 kg na tt, fizički slabo aktivan, povremeno ima glavobolju i popije Cafetin

**Porodična anamneza:** majka ima HTA, baba DM

U fizikalnom nalazu b.o.

**Dg: HTA gr. II**

- BMI ?
- OS ?
- EKG ?

Dat nalog za Tetavaksal

# Prikaz pacijenta

Muškarac BS, 52 godine,

**Razlog sadašnjeg dolaska :**  
*revakcina protiv Tetanusa*

Vrednost KP : **165/100 mmHg**

Na današnjoj poseti : bez tegoba

**Lična anamneza :** negira hronične bolesti, pušač, povremeno koristi alkoholna pića, poslednjih 5 godina dobio oko 10 kg na tt, fizički slabo aktivan, povremeno ima glavobolju i popije Cafetin

**Porodična anamneza:** majka ima HTA, baba DM

U fizikalnom nalazu b.o.

**BMI 30.2 OS 112 cm**  
**EKG b.o**

**Dg: HTA gr. II Obesitas**

- **Da li uvesti lek za HTA?**
  - NE, jer nema tegobe
  - DA , ali ne odmah, potrebno praćenje dve nedelje, potom odluka
  - **DA, odmah**
- **Uvedena terapija :**

ACE/CCA **Amlesa** (perindopril 4 mg/amlodipin 5 mg)

*Dat uput za lab, zakazana kontrola za dve nedelje sa dnevnikom samokontrole KP i AMKP*

# Dijagnoza HTA i terapija lekovima inicijalno izmerenog KP u ordinaciji

Kod HTA 2 ili 3 stepena treba započeti th lekovima pored intervencija u načinu života

Th lekovima treba da obuhvati pacijente sa HTA stepena 1, bez obzira na CV rizik; kod pacijenata sa stepenom 1 HTA u donjem opsegu krvnog pritiska, bez HMOD-a i niskog KV rizika, može se razmotriti

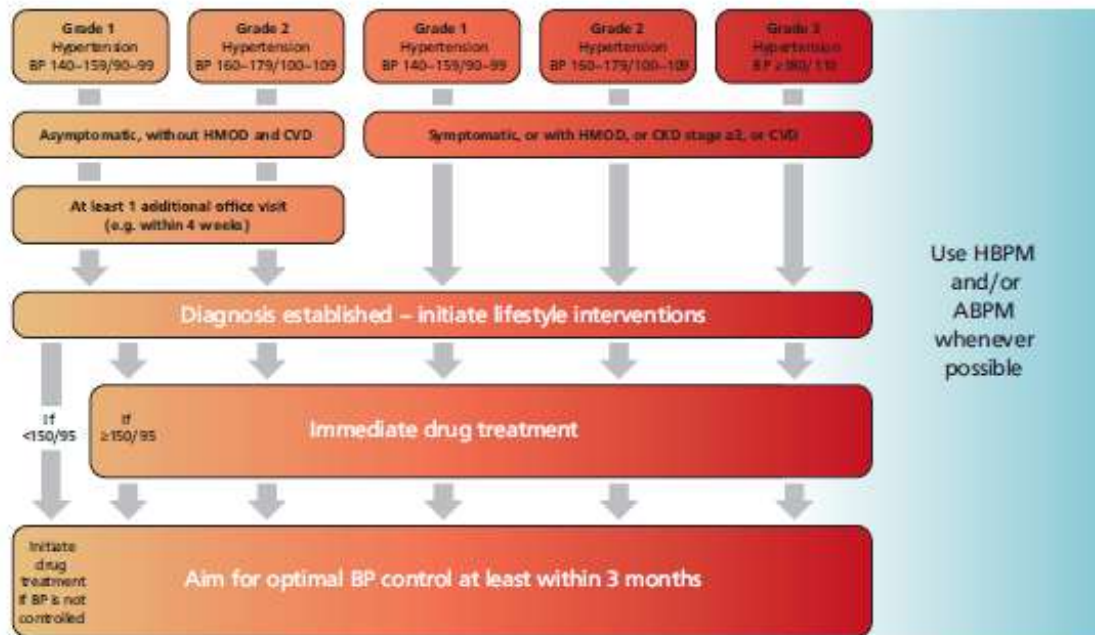


FIGURE 9 Diagnosis by office BP and initial management of hypertension

# Pragovi krvnog pritiska u ordinaciji za početak lečenja lekovima

Office BP thresholds for drug treatment initiation

Recommendations and statements	CoR	LoE
In patients 18 to 79 years, the recommended office threshold for initiation of drug treatment is 140 mmHg for SBP and/or 90 mmHg for DBP.	I	A
In patients $\geq 80$ years, the recommended office SBP threshold for initiation of drug treatment is 160 mmHg.	I	B
However, in patients $\geq 80$ years a lower SBP threshold in the range 140 – 160 mmHg may be considered.	II	C
The office SBP and DBP thresholds for initiation of drug treatment in frail patients should be individualized.	I	C
In adult patients with a history of CVD, predominantly CAD, drug treatment should be initiated in the high-normal BP range (SBP $\geq 130$ or DBP $\geq 80$ mmHg).	I	A

Kod odraslih sa istorijom KVB, naročito KB, lek započeti u opsegu visokog normalnog krvnog pritiska (SBP  $\geq 130$  ili DBP  $\geq 80$  mmHg).

# Ciljne vrednosti lečenja ambulantnog krvnog pritiska

Prvi cilj antihipertenzivne terapije je snižavanje krvnog pritiska <math><140/80\text{ mmHg}</math> kod većine pacijenata

Ako se lečenje dobro podnosi, vrednosti SBP treba da budu ciljane na 130 mmHg ili niže kod većine pacijenata do 79 godina.

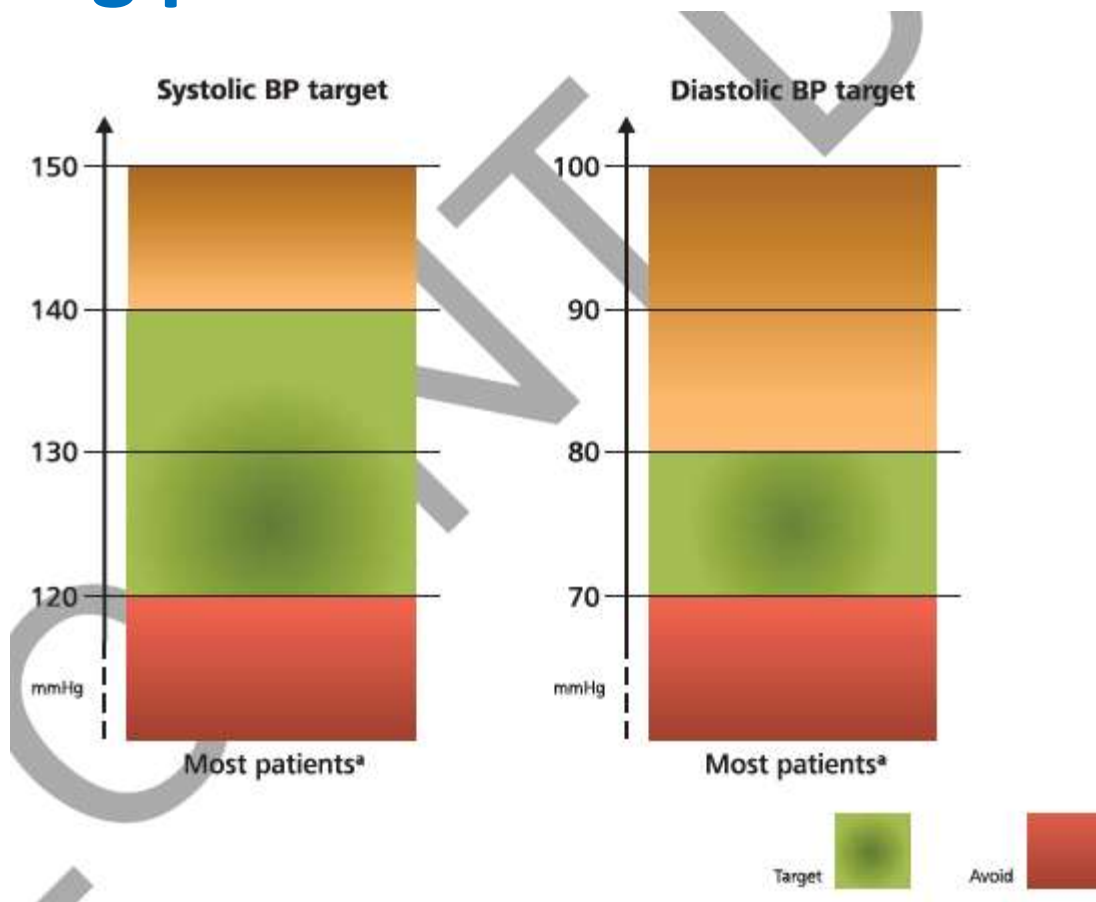


FIGURE 10 Office BP targets in the general adult hypertensive population.



# Ciljne vrednosti lečenja ambulantnog krvnog pritiska

Office BP targets for drug treatment

Recommendations and statements	CoR	LoE
<b>Patients 18 to 64 years old</b>		
The goal is to lower office BP to <130/80mmHg	I	A
<b>Patients 65 to 79 years old</b>		
The primary goal of treatment is to lower BP to <140/80mmHg	I	A
However, lowering BP to below 130/80mmHg can be considered if treatment is well tolerated.	I	B
<b>Patients 65 to 79 years old with ISH</b>		
The primary goal of treatment is to lower SBP in the 140 to 150 mmHg range.	I	A
However, a reduction of office SBP in the 130 to 139 mmHg range may be considered if well tolerated, albeit cautiously if DBP is already below 70 mmHg.	II	B
<b>Patients ≥80 years old</b>		
Office BP should be lowered to a SBP in the 140 to 150 mmHg range and to a DBP <80mmHg.	I	A
However, reduction of office SBP between 130 to 139 mmHg may be considered if well tolerated, albeit cautiously if DBP is already below 70 mmHg.	II	B
<b>Additional safety recommendations</b>		
In frail patients, the treatment target for office SBP and DBP should be individualised.	I	C
Do not aim to target office SBP below 120 mmHg or DBP below 70 mmHg during drug treatment.	III	C
However, in patients with low office DBP, i.e. below 70 mmHg, SBP should be still lowered, albeit cautiously, if on-treatment SBP is still well above target values	II	C
Reduction of treatment of can be consider in patient aged 80 years or older with a low SBP (< 120 mmHg) or in the presence of severe orthostatic hypotension or a high frailty level	III	C

Pacijenti od 18 do 64godina

Cilj KP <130/80 mmHg

Pacijenti od 65 do 79 godina

Cilj KP <140/80 mmHg

može se razmotriti snižavanje KP ispod 130/80 mmHg ako se lečenje dobro podnosi

Pacijenti od 65 do 79 godina sa ISH

cilj lečenja je SKP 140 do 150 mmHg

Pacijenti ≥ 80 godina

Cilj SKP od 140 do 150 mmHg

DKP <80 mmHg.

smanjenje SKP između 130 i 139 mmHg može uzeti u obzir ako se dobro toleriše, iako oprezno ako je DKP već ispod 70 mmHg.

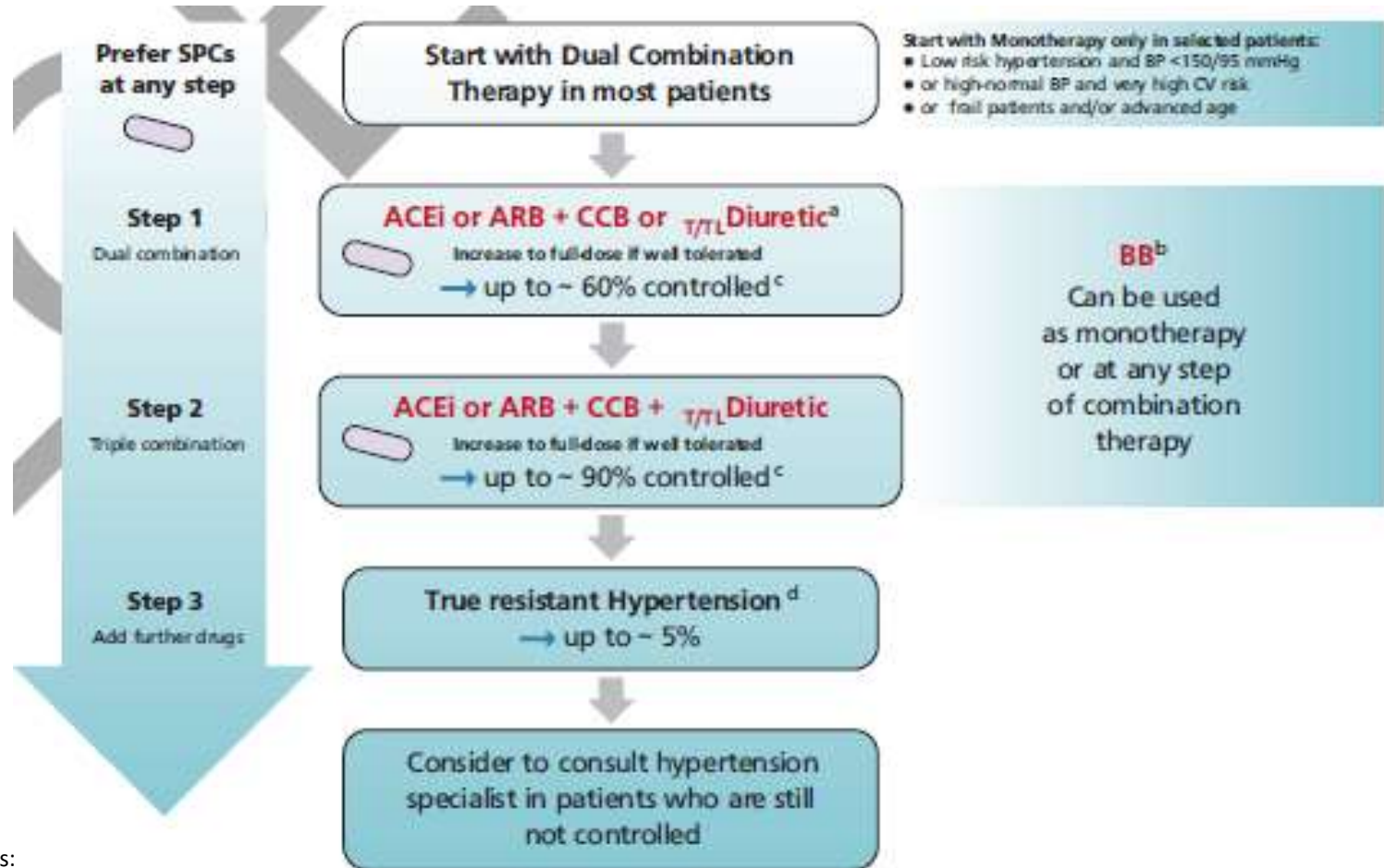
# Terapijska strategija za lečenje hipertenzije

General recommendations for antihypertensive drug treatment

Recommendations and statements	CoR	LoE
BP lowering should be prioritized over the selection of specific antihypertensive drug classes because treatment benefit largely originates from BP reduction.	I	A
Five major drug classes including, ACEis, ARBs, BBs, CCBs, and Thiazide/Thiazide-like diuretics have effectively reduced BP and CV events in RCTs. These drugs and their combinations are recommended as the basis of antihypertensive treatment strategies.	I	A
Initiation of therapy with a two-drug combination is recommended for most hypertensive patients. Preferred combinations should comprise a RAS blocker (either an ACE inhibitor or an ARB) with a CCB or Thiazide/Thiazide-like diuretic. Other combinations of the five major drug classes can be used.	I	A
Initiation with monotherapy can be considered in patients with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• grade 1 hypertension and low-risk if BP is only marginally elevated (less than 150 mmHg SBP and 95 mmHg DBP)</li> <li>• high-normal BP and very high CV risk,</li> <li>• frailty and/or advanced age.</li> </ul>	I	C
If BP is not controlled with the initial two-drug combination by using the maximum recommended and tolerated dose of the respective components, treatment should be increased to a three-drug combination, usually a RAS blocker + CCB + Thiazide/Thiazide-like diuretic.	I	A
If BP is not controlled with a three-drug combination by using the maximum recommended and tolerated dose of the respective components, it is recommended to extend treatment according to the recommendations for resistant hypertension.	I	A
The use of single pill combinations (SPCs) should be preferred at any treatment step, i.e. during initiation of therapy with a two-drug combination and at any other step of treatment.	I	B
BBs should be used at initiation of therapy or at any treatment step as GDMT, examples: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)</li> <li>• Anti-ischemic therapy in chronic coronary syndromes</li> <li>• Heart rate control in atrial fibrillation</li> </ul>	I	A
BBs can be considered in the presence of several other conditions in which their use can be favorable as summarized in Table xx.	I	C
The combination of two RAS blockers is not recommended due to increased risk of adverse events, in particular AKI.	III	A

- Za većinu se preporučuje početak terapije kombinacijom **dva leka** koji treba da sadrže RAS blokator (bilo ACE inhibitor ili ARB) sa CCB ili Tiazidni/tiazidu sličan diuretik.

# Terapijska strategija za lečenje hipertenzije



<sup>a</sup>Use of Diuretics:

–Consider transition to Loop Diuretic if eGFR is between 30 to 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

–If eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> use Loop Diuretic

<sup>b</sup>BB should be used als guideline directed medical therapy in respective indications or considered in several other conditions (Table 16)

<sup>c</sup>Controlled below 140/90mmHg

<sup>d</sup> When SBP is 140mmHg or DBP is 90 mmHg provided that:

–maximum recommended and tolerated doses of a three-drug combination comprising a RAS blocker (either an ACEi or an ARB), a CCB and a Thiazide/Thiazide-likediuretic were used

–adequate BP control has been confirmed by ABPM or by HBPM if ABPM is not feasible

–various causes of pseudo-resistant hypertension (especially poor medication adherence) and secondary hypertension have been excluded

# Prikaz pacijenta

Muškarac BS, 52 godine

BMI 30.2, pušač

Razlog sadašnjeg dolaska :

revakcina protiv Tetanusa

Vrednost KP : 165/100 mmHg

Dg: HTA gr. II Obesitas

Koliki je kardiovaskularni rizik?

Umeren ili ?

Koliki je 10-godišnji SCORE?

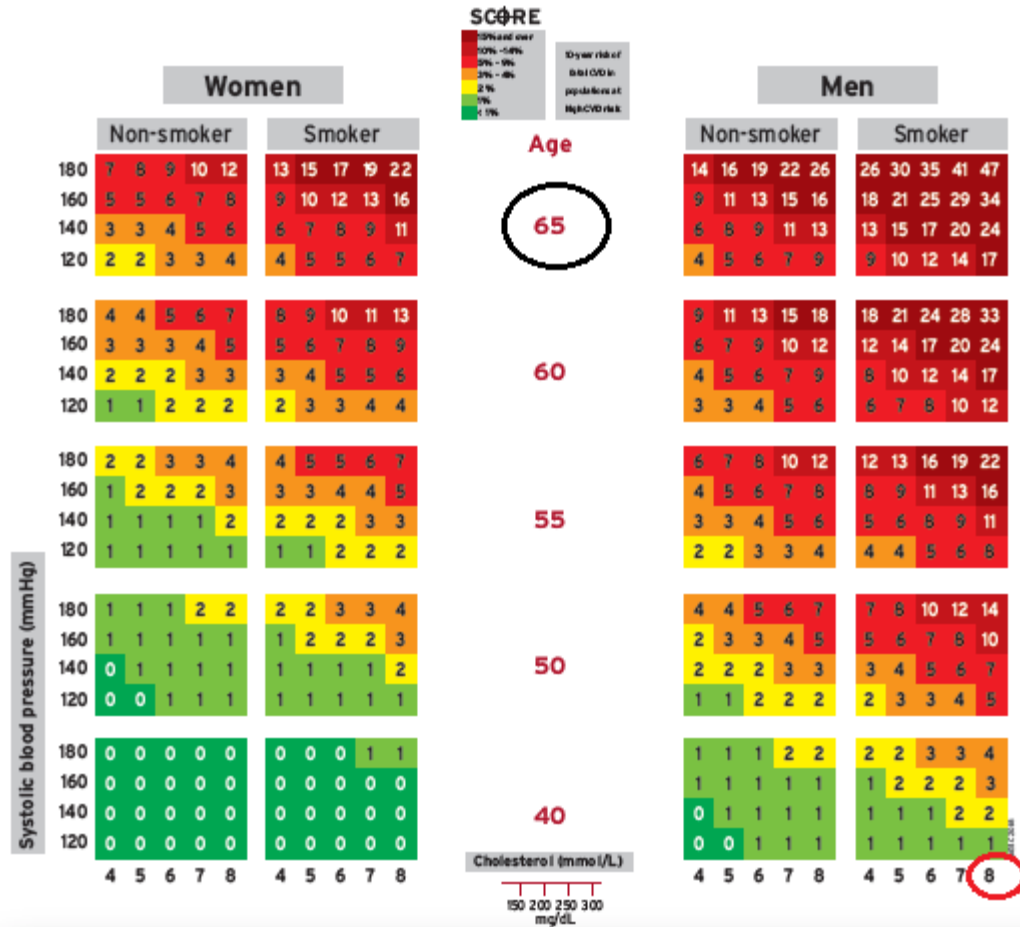
Koliki je 10-godišnji rizik za DM2 ?

Tabela 6 Kategorije desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika (SCORE sistem)	
<b>Vrlo visok rizik</b>	<p><b>Osobe sa nekom od sledećih karakteristika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dokumentovana KVB, ili klinički ili nedvosmisleno snimanjem.</li><li>• Klinička KVB uključuje akutni miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, koronarnu ili drugu arterijsku revaskularizaciju, moždani udar, TIA, aneurizmu aorte i PAD.</li><li>• Nedvosmisleno dokumentovana KVB snimanjem uključuje: značajan plak (npr. <math>\geq 50\%</math> stenoza) na angiografiji ili ultrazvuku. Ne uključuje povećanje u debljini intime/medije karotidne arterije.</li><li>• Diabetes mellitus sa ciljnim oštećenjem organa npr. proteinuria ili sa velikim faktorima rizika kao što su hipertenzija 3. stepna ili hiperholesterolemija</li><li>• Značajna HBI (eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li><li>• Izračunat 10-godišnji SCORE <math>\geq 10\%</math></li></ul>
<b>Visok rizik</b>	<p><b>Osobe sa nekom od sledećih karakteristika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Značajno povećanje jednog faktora rizika, pogotovo holesterola <math>&gt; 8</math> mmol/L (<math>&gt; 310</math> mg/dL) npr. familijarna hiperholesterolemija, hipertenzija 3. stepena (KP <math>\geq 180/110</math> mmHg)</li><li>• Većina drugih osoba sa diabetes melitusom (osim nekih mlađih osoba sa diabetes melitusom tip I i bez velikih faktora rizika što se onda smatra umerenim rizikom)</li></ul>
	Hipertenzivna HLK
	Umerena HBI eGFR 30-59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
	Izračunat 10-godišnji SCORE 5-10%
<b>Umeren rizik</b>	<p><b>Osobe sa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Izračunat 10-godišnji SCORE od <math>\geq 1\%</math> do <math>&lt; 5\%</math></li><li>• Hipertenzija 2. stepena</li><li>• Mnoge sredovečne osobe pripadaju ovoj kategoriji</li></ul>
<b>Nizak rizik</b>	<p><b>Osobe sa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Izračunat 10-godišnji SCORE od <math>&lt; 1\%</math></li></ul>

# 2016

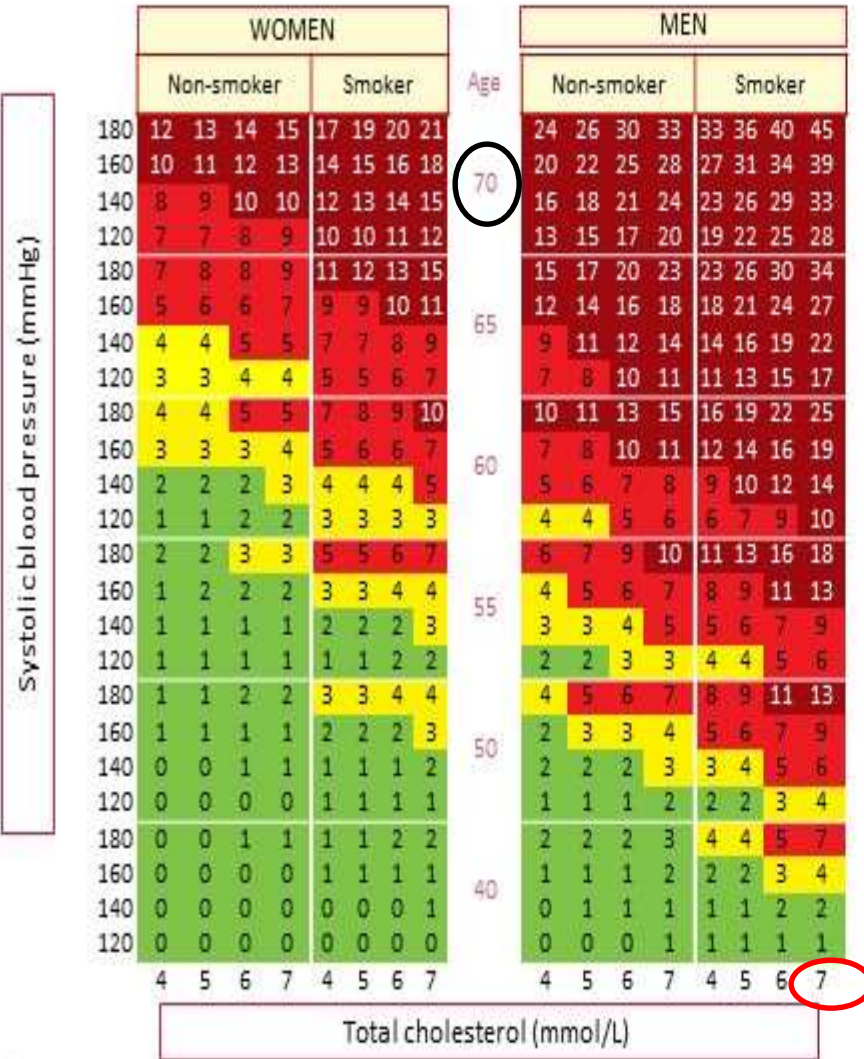
## SCORE - European High Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in high risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



# SCORE Cardiovascular Risk Chart

10-year risk of fatal CVD  
High-risk regions of Europe



**SCORE chart for European populations at high cardiovascular disease risk**



**Low-risk countries:** Belgium, Denmark, France, Israel, Luxembourg, Norway, Spain, Switzerland, the Netherlands, and the UK. **Moderate-risk countries:** Austria, Cyprus, Finland, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Italy, Malta, Portugal, San Marino, Slovenia, and Sweden. **High-risk countries:** Albania, Bosnia and Herzegovina, Croatia, Czech Republic, Estonia, Hungary, Kazakhstan, Poland, Slovakia, and Turkey. **Very-high-risk countries:** Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egypt, Georgia, Kyrgyzstan, Latvia, Lebanon, Libya, Lithuania, Montenegro, Morocco, Republic of Moldova, Romania, Russian Federation, **Serbia**, Syria, TFYR (Macedonia), Tunisia, Ukraine, and Uzbekistan.

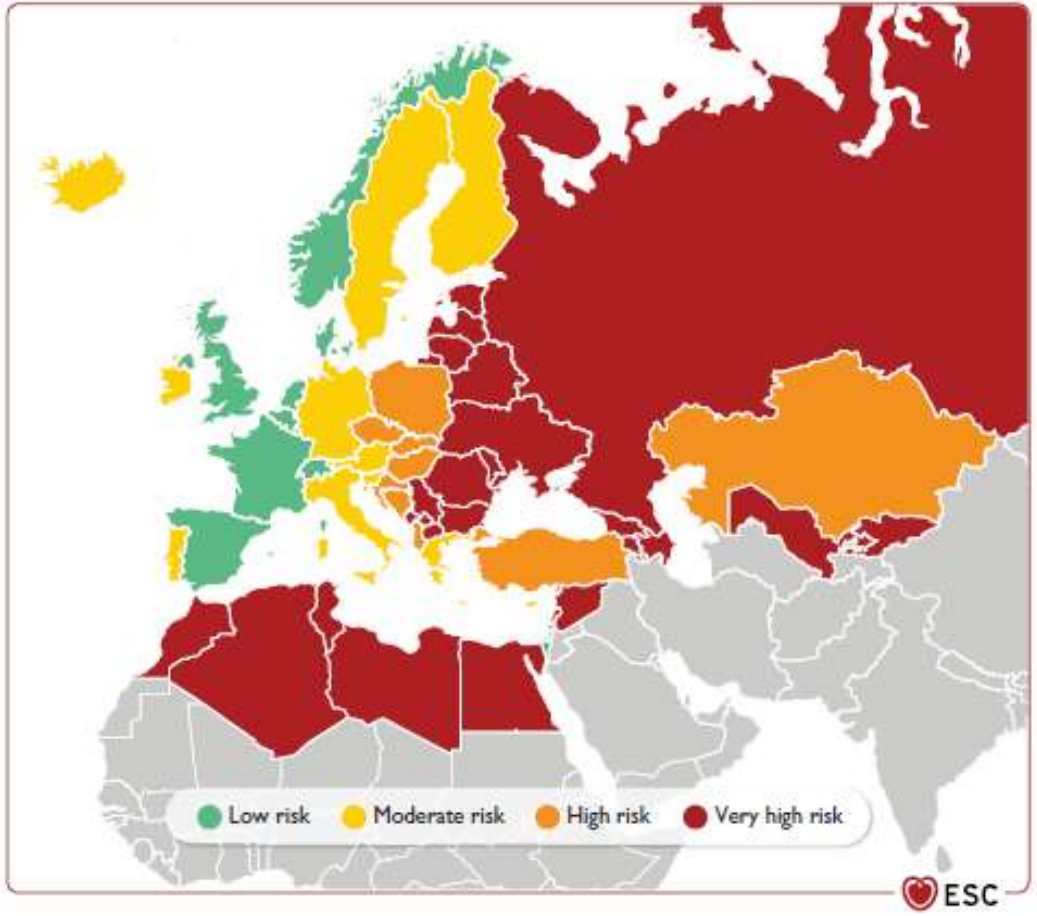
ESC European Society of Cardiology  
 European Heart Journal (2021) 42, 2227–2337  
 doi:10.1093/eurheartj/ehab494

**ESC GUIDELINES**

**2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)



**Figure 4** Risk regions based on World Health Organization cardiovascular mortality rates. <sup>6671,73</sup>

# Prikaz pacijenta

Muškarac BS, 52 godine

BMI 30.2, pušač

Razlog sadašnjeg dolaska :

revakcina protiv Tetanusa


Vrednost KP : 165/100 mmHg

Dg: HTA gr. II Obesitas

Ukupno 15 bodova

10-godišnji rizik za DM2 VISOK :

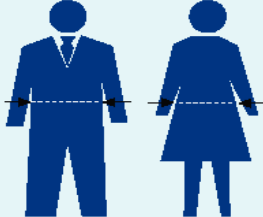
1 od 3 će dobiti DM2

 Finnish Diabetes Association

## TYPE 2 DIABETES RISK ASSESSMENT FORM

Circle the right alternative and add up your points.

<b>1. Age</b> 0 p. Under 45 years 2 p. 45–54 years 3 p. 55–64 years 4 p. Over 64 years	<b>6. Have you ever taken antihypertensive medication regularly?</b>  0 p. No 2 p. Yes																
<b>2. Body-mass index</b> (See reverse of form) 0 p. Lower than 25 kg/m <sup>2</sup> 1 p. 25–30 kg/m <sup>2</sup> 3 p. Higher than 30 kg/m <sup>2</sup>	<b>7. Have you ever been found to have high blood glucose (eg in a health examination, during an illness, during pregnancy)?</b>  0 p. No 5 p. Yes																
<b>3. Waist circumference measured below the ribs (usually at the level of the navel)</b> <table><thead><tr><th colspan="2">MEN</th><th colspan="2">WOMEN</th></tr></thead><tbody><tr><td>0 p.</td><td>Less than 94 cm</td><td colspan="2">Less than 80 cm</td></tr><tr><td>3 p.</td><td>94–102 cm</td><td colspan="2">80–88 cm</td></tr><tr><td>4 p.</td><td>More than 102 cm</td><td colspan="2">More than 88 cm</td></tr></tbody></table>	MEN		WOMEN		0 p.	Less than 94 cm	Less than 80 cm		3 p.	94–102 cm	80–88 cm		4 p.	More than 102 cm	More than 88 cm		<b>8. Have any of the members of your immediate family or other relatives been diagnosed with diabetes (type 1 or type 2)?</b>  0 p. No 3 p. Yes: grandparent, aunt, uncle or first cousin (but no own parent, brother, sister or child) 5 p. Yes: parent, brother, sister or own child
MEN		WOMEN															
0 p.	Less than 94 cm	Less than 80 cm															
3 p.	94–102 cm	80–88 cm															
4 p.	More than 102 cm	More than 88 cm															



**4. Do you usually have daily at least 30 minutes of physical activity at work and/or during leisure time (including normal daily activity)?**  
0 p. Yes  
2 p. No

**5. How often do you eat vegetables, fruit or berries?**  
0 p. Every day  
1 p. Not every day

**Total Risk Score**  
 The risk of developing type 2 diabetes within 10 years is

Lower than 7 Low: estimated 1 in 100 will develop disease  
7–11 Slightly elevated: estimated 1 in 25 will develop disease  
12–14 Moderate: estimated 1 in 6 will develop disease  
15–20 High: estimated 1 in 3 will develop disease  
Higher than 20 very high: estimated 1 in 2 will develop disease

Please turn over



## Prikaz pacijenta- kontrola nakon dve nedelje

### Dnevnik samokontrole KP:

prvih 7 dana th

jutarnje

vrednosti:147/96,160/95,140/90,138/92,144/88

večernje: 145/90,150/92,142/88,135/90,130/85

poslednjih 7 dana th,

jutarnje: 138/85,140/80,136/82,135/90,130/84

večernje: 137/80,135/86,125/78, 132/80,

128/84

KP ordinacija:**135/85** (pod th)

Lab: glyc 5.2,**Hol 6.9** , LDL 4.8,HDL

**0.7, TG 2.7**, hepaiogram bo, eGFR 69

ml/min

**SCORE 13%** vrlo visok rizik

**24 h AMKP (bez th, 2 dana  
nakon dolaska zbog revakcine):**

Tokom dana (srednja vrednost) **148/97**

Tokom noći (srednja vrednost) **129/81**

24 h (srednja vrednost) **147/93**

Tabela 8 Definicije hipertenzije po vrednostima krvnog pritiska u ordinaciji, ambulatno i kod kuće			
Kategorija	SKP (mmHg)		DKP (mmHg)
KP u ordinaciji*	≥140	i/ili	≥90
Ambulatorni KP			
Tokom dana (period budnosti) srednja vrednost	≥135	i/ili	≥85
Tokom noći (ili sna) srednja vrednost	≥120	i/ili	≥70
24h- srednja vrednost	≥130	i/ili	≥80
KP kod kuće srednja vrednost	≥135	i/ili	≥85

KP = krvni pritisak; DKP = dijastolni krvni pritisak; SKP = sistolni krvni pritisak.

\*Odnosi se na konvencionalne vizite za KP pre nego na neobavezne vizite.

# Prikaz pacijenta – kontrola nakon dve nedelje

Muškarac BS, 52 godine

KP ordinacija: **135/85** (pod th)  
Lab: glyc 5.2, **Hol 6.9**, **LDL 4.8**, **HDL 0.7**,  
**TG 2.7**, hepatogram bo, eGFR 69 ml/min

**SCORE 13% vrlo visok rizik**

**Lična anamneza** : negira hronične bolesti,  
**pušač**, povremeno koristi alkoholna pića,  
poslednjih 5 godina dobio oko 10 kg na tt, **fizički**  
**slabo aktivan**, povremeno ima glavobolju i  
popije Cafetin

**Porodična anamneza**: majka boluje od  
HTA, baba DM

- **Dg: HTA gr. II Obesitas**  
**HLP Metabolički sindrom**

Th : ACE/CCA perindopril 5  
mg/amlodipin 5 mg

- **Kako lečiti dislipidemiju?**

**BMI 30.2**      **OS 112 cm**

# TERAPIJSKI CILJEVI

- **Primarni terapijski cilj** u lečenju hiperlipidemija je vrednost LDL-holesterola
- **Sekundarni terapijski cilj** je lečenje „rezidualnog rizika“ (nivo non-HDL-holesterola, apoB, HDL-holesterola i triglicerida)

# Novi vodiči za terapiju lipidskih poremećaja preporučuju:

- procenu kardiovaskularnog rizika za svakog pacijenta pojedinačno
- istovremena analiza više faktora rizika: godine pacijenta, pol, rasa, lipidni status, krvni pritisak, pušački status, prisustvo dijabetesa, terapija
- aktivno učešće pacijenta u donošenju odluke

# Koliko sniziti LDL?

- Podaci randomizovanih studija ukazuju da se **progresija ateroskleroze i koronarni događaji minimiziraju** kada se LDL spusti na <70 mg/dl (<**1.8** mmol/L).
- U studijama gde je LDL snižen na opseg od 50 do 70 mg/dl (**1.3-1.8** mmol/L) nisu se pojavile nikakve veće zabrinutosti za **bezbednost**.
- Trenutne smernice koje postavljaju ciljni LDL na 100 do 115 mg/dl (**2.6-3.0** mmol/L) mogu dovesti do značajnog **nedovoljnog lečenja** kod osoba sa visokim rizikom

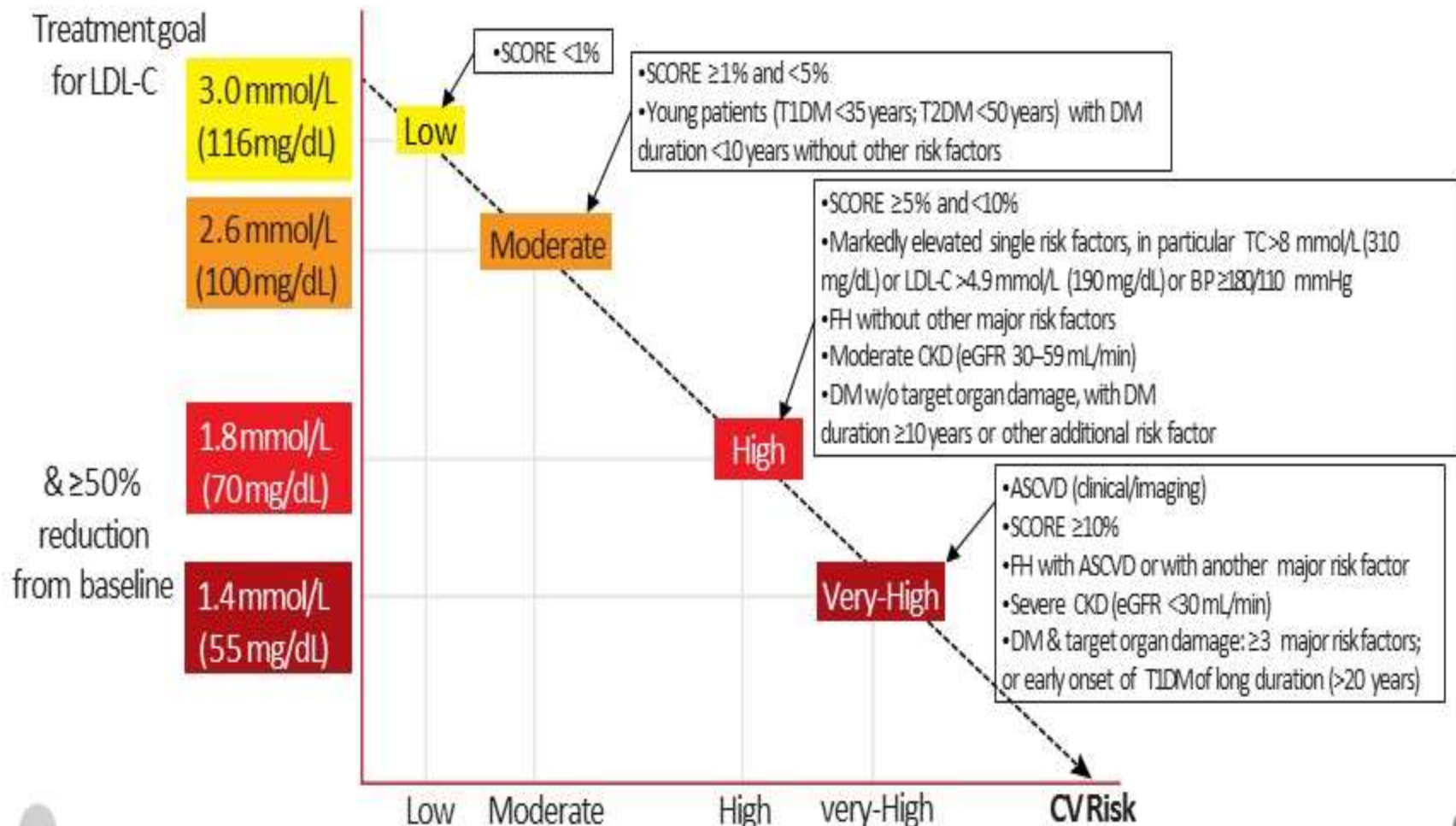
# Promene u preporukama koje se odnose na ciljnu vrednost LDL

2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2019)00,1–78 doi:10.1093/eurheartj/ehz455

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Treatment targets. European Heart Journal (2016), 37, 2999–3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

Kategorija rizika	LDL ciljevi 2016 (počevši od nelečenog LDL)	LDL ciljevi 2019 (počevši od nelečenog LDL)
Vrlo visok rizik	<1.8 mmol/L ili >50%↓ ako je LDL 1.8-3.5	<1.4 mmol/L i > 50%↓
Visok rizik	<2.6 mmol/L ili >50%↓ ako je LDL 2.6-5.2	<1.8 mmol/L i >50%↓
Umeren rizik	<3 mmol/L	<2.6 mmol/L
Nizak rizik	<3 mmol/L	<3 mmol/L

# Central Illustration Upper panel Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk



# Kardiovaskularni rizik i LDL - strategije intervencije

## Prikaz pacijenta

Muškarac BS, 52 godine

SCORE 13%

**Table 5** Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels<sup>a</sup>

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	VC	VC	VC	VC	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	VC	VC	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
Secondary prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/B	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

© ESC 2019



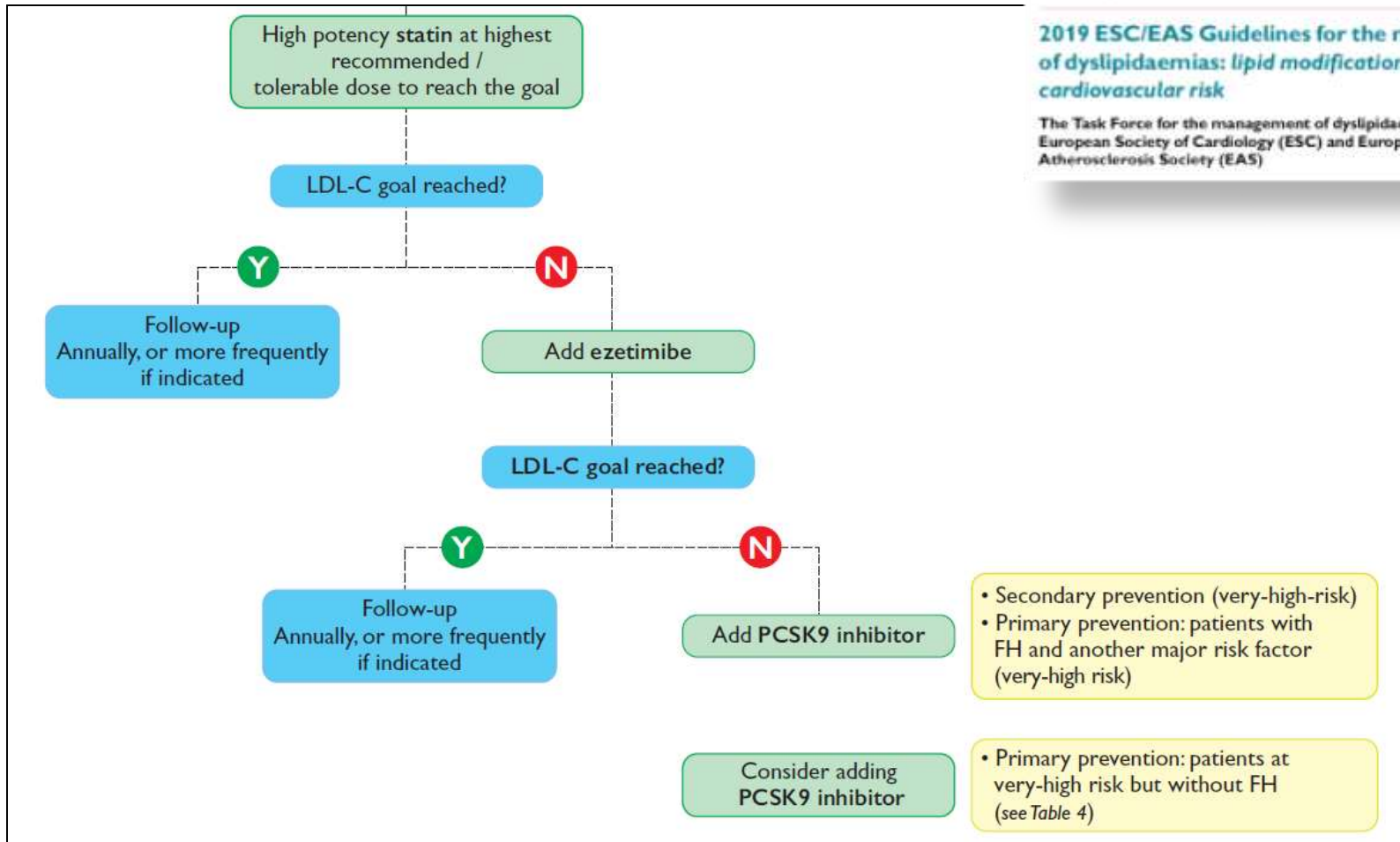
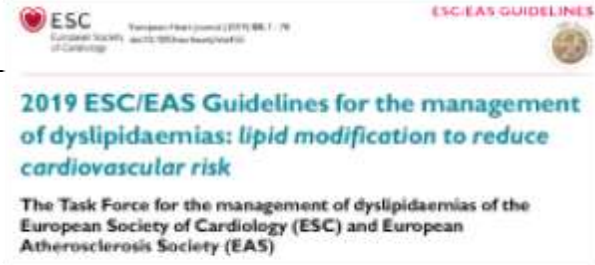
# Ciljne vrednosti LDL-h prema ESC/EAS 2019

Kategorija rizika	Definicija	Ciljna vrednost LDL-h
Vrlo visok rizik	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dokumentovana <b>ASKVB</b> –klinički ili vizuelizacionim metodama</li><li>• <b>Tip 2 dijabetesa</b> sa makro i mikrovaskularnim komplikacijama ili sa prisutna 3 faktora rizika</li><li>• <b>Tip 1 dijabetesa</b> sa mikro i makrovaskularnim komplikacijama, ili sa prisutna 3 faktora rizika ili ako bolest traje duže od 20 godina</li><li>• Ozbiljna <b>HBI</b> (GFR &lt;30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</li><li>• 10-god SCORE rizik ≥ 10%</li><li>• FH sa ASKVB ili sa faktorima rizika</li></ul>	<p><b>&lt; 1,4 mmol/l</b></p> <p><b>ili ≥ 50%</b> redukcija LDL-h ako nije postignut cilj</p> <p>Primena visoko intenzivne terapije za redukciju LDL Maksimalna doza statina+ Ezetimib+ PCSK9 inhibitor</p>

## Ciljne vrednosti LDL prema ESC/EAS 2019

Kategorija rizika	Definicija	Ciljna vrednost LDL-h
<b>Visok rizik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacijenti sa UH &gt; 8 mmol/l, LDL&gt;4,9mmol/l ili KP ≥180/110 mmHg</li> <li>Pacijenti sa dijabetesom bez komplikacija, ako bolest traje duže od 10 godina uz druge faktore rizika</li> <li>Umerena HBI (GFR 30-59mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</li> <li>10-god SCORE rizik ≥ 5% a ≤10%</li> <li>FH bez faktora rizika</li> </ul>	<p><b>&lt; 1,8 mmol/l</b></p> <p><b>ili ≥ 50% redukcija LDL-h ako nije postignut cilj</b></p> <p><b>Visoko intezivni statin + ezetimib</b></p>
<b>Umeren rizik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T1D mlađi od 35 godina, a T2D mlađi od 50 godina i bez faktora rizika</li> <li>10-god SCORE rizik ≥ 1% a &lt; 5%</li> </ul>	<p><b>&lt; 2,6 mmol/l</b></p> <p><b>Umereno intezivni statin</b></p>
<b>Nizak rizik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10-god SCORE rizik &gt; 1% a ≤ 5%</li> </ul>	<p><b>&lt; 3,0 mmol/l</b></p>

# Treatment algorithm for pharmacological LDL cholesterol lowering



# Intenzitet tretmana za sniženje LDL

## Intensity of lipid lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

# Statini po intenzitetu redukcije LDL

**Table 5. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs Reviewed by the Expert Panel)\***

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately <b>≥50%</b>	Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately <b>30% to &lt;50%</b>	Daily dose lowers LDL-C, on average <b>by &lt;30%</b>
Atorvastatin (40†)–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg‡ Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 2–4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg Pitavastatin 1 mg

# Intenzitet terapije statinima prema smernicama NICE iz 2014. godine<sup>2</sup>

Doza (mg/dan)	5	10	20	40	80
Fluvastatin	–	–	21%	27%	33%
Pravastatin	–	20%	24%	29%	–
Simvastatin	–	27%	32%	37%	42%*
Atorvastatin	–	37%	43%	49%	55%
Rosuvastatin	38%	43%	48%	53%	–

\* Savet od MHRA: Postoji povećan rizik od miopatije koji je povezan sa visokom dozom (80 mg) simvastatina.

Dozu od 80 mg simvastatina bi trebalo razmatrati samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom i visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija kod kojih nije dostignut cilj lečenja sa nižim dozama, a kada se očekuje da će koristi biti veće od potencijalnih rizika.

<sup>2</sup>Prilagođeno prema NICE kliničkim smernicama 181/20142

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

<http://www.nice.org.uk/Guidance/CG181>. Updated September 2016. (Last accessed January 22, 2021.).

# Uporedni pregled karakteristika statina

Statin	Mehanizam hepatičkog metabolizma	Lipofilnost	Vreme uzimanja	↓ LDL (max.doza)	↑ HDL (max. doza)	↓ ukupnog mortaliteta	↓ KV događaja
rosuvastatin	min. preko CYP450 2C9	Ne	Bilo kada	63%	10%	DA**	DA
atorvastatin	CYP 450 3A4	Da	Bilo kada	60%	5%	ND	DA
simvastatin	CYP 450 3A4	Da	Uveče	47%	8%	Da	Da
pravastatin	Ne preko CYP 450	Ne	Bilo kada	37%	13%	Da	Da
fluvastatin	CYP450 2C9	Intermedijerna*	Pre spavanja	36%	5.6%	ND	ND

\* Između hidro- i lipofilnosti

\*\* Nije dokazano

1.Horsmans Y. *Eur Heart J Supplements* 1999;1(Suppl T):T7–12. 2.Vaughan CJ et al. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1–10. 3.Rosuvastatin data from Core Data Sheet. 4. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for Heart*. Saunders, 6th edition, 2006  
Helfand M, Carson S, Kelley C. *Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins): Final Report [Internet].*  
Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2006 Aug.  
McTaggart F. *Comparative pharmacology of rosuvastatin. Atheroscler Suppl.* 2003 Mar;**4**(1):9-14.

**Tabela 15.** Lekovi koji se metabolišu putem CYP3A4 izoenzima i mogu u interakciji sa statinima dovesti do povećanog rizika od miopatije i rabdomiolize.

Anti-infektivni lekovi	Kalcijumski antagonisti	Ostali
Itrakonazol	Verapamil	Ciklosporin
Ketokonazol	Diltiazem	Danazol
Pozakonazol	Amlodipin	Amiodaron
Eritromicin		Ranolazin
Klaritromicin		Sok od grejpfruta
Telitromicin		Nefazodon
Inhibitori HIV proteaze		Gemfibrozil

Adaptirano iz Egan i Colman <sup>232</sup> i Wiklund et al. <sup>233</sup>



# Osnovni principi redukcije LDL

„Niže je bolje“ : redukcija LDL uz statin, ezetimib ili PCSK9 je efikasna i sigurna pri vrednosti  $<1.4$  mmol/ (55 mg/dl)

**Sigurnost niskih koncentracija LDL holesterola:** do danas nisu poznati štetni efekti vrlo niskih koncentracija LDL-C [na primer.  $<1$  mmol / L (40 mg / dL)].

# Osnovni principi redukcije LDL

## Intenzitet terapije zasnivati na:

- Visini rizika  
(primarnoj ili sekundarnoj prevenciji, pridruženom DM ili HBI)
- Nivou LDL

# Prikaz pacijenta- kontrola nakon dve nedelje

Muškarac BS, 52 godine

KP ordinacija: **135/85** (pod th)  
Lab: glyc 5.2, **Hol 6.9**, **LDL 4.8**, **HDL 0.7**,  
**TG 2.7**, hepatogram bo, eGFR 69 ml/min

**SCORE 13% vrlo visok rizik**

**Lična anamneza** : negira hronične bolesti,  
**pušač**, povremeno koristi alkoholna pića,  
poslednjih 5 godina dobio oko 10 kg na tt, **fizički  
slabo aktivan**, povremeno ima glavobolju i  
popije Cafetin  
**Porodična anamneza**: majka boluje od  
HTA, baba DM

- **Dg: HTA gr. II Obesitas  
HLP Metabolički sindrom**

Th : ACE/CCA perindopril 5  
mg/amlodipin 5 mg

- **Kako lečiti dislipidemiju?**  
- **Visoko intenzivan statin  
Rosuvastatin 20 mg**

**BMI 30.2**      **OS 112 cm**

# Prikaza pacijenta - kontrola nakon 3 meseca

Dnevnik samokontrole KP:

*sistolni od 120 do 142*

*dijastolni od 76 do 85*

**BMI 30.2, pušač**

KP ordinacija **130/80**

Lab: Hol 5.4, **LDL 2.5**, HDL 1.0,

TG 2.1, hepatogram uredan

**SCORE 6%**

**Dg: HTA gr II Obesitas HLP Met sy**

**Korigovana th:**

Perindopril 4 mg/amlodipin 5 mg

Roxera 20 mg + ezetimib 10 mg

hig. dijet. ishrana

**Planiran dopler MAV, pregled kardiologa**

**Th:** perindopril 4 mg/amlodipin 5 mg

Roxera 20 mg

hig. dijet. ishrana

# Dostizanje ciljnog LDL

## 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

### Recommendations for pharmacological low-density lipoprotein cholesterol lowering

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk. <sup>32,34,38</sup>	I	A
If the goals <sup>c</sup> are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, combination with ezetimibe is recommended. <sup>33</sup>	I	B
For primary prevention patients at very-high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C
For secondary prevention, patients at very-high risk not achieving their goal <sup>c</sup> on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended. <sup>119,120</sup>	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goal <sup>c</sup> on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered. <sup>197,265,353</sup>	IIa	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may also be considered. <sup>197,265,353</sup>	IIb	C
If the goal <sup>c</sup> is not achieved, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C

Ako se ciljevi ne postižu maks. tolerisanom dozom statina, preporučuje se kombinacija sa ezetimibom

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>For definitions see Table 7.

# Prikaza pacijenta - kontrola nakon 6 meseci

Dnevnik samokontrole KP:

*sistolni od 115 do 145*

*dijastolni od 70 do 87*

**BMI 29.1, pušač**

KP ordinacija **130/80**

Lab: Hol 5.1, **LDL 1.9**, HDL 1.0,

TG 2.0, hepatogram uredan

**SCORE 6%**

**Th:** perindopril 4 mg/amlodipin 5 mg  
Roxera 20 mg + ezetimib 10 mg  
hig. dijet. ishrana

**Dg:** HTA gr II Obesitas HLP Met sy

**Th:** perindopril 4 mg/amlodipin 5 mg

Roxera 20 mg

hig. dijet. ishrana

# Prikaz slučaja

Muškarac , 52 godine

**Pre 6 meseci** razlog posete : *revakcina protiv Tetanusa*

a dobio **4 Dg**: HTA gr. II Obesitas HLP Met. Sy  
i procenjen vrlo visok KV rizik

13%

**Posle 3 meseca** uz intervenciju ↓KV rizik  
Visok KV rizik

6 %

**Prestankom pušenja** ↓ KV rizik  
Umeren KV rizik

3 %

# Prikaz pacijenta

Žena 68 god, penzioner

**Lična anam.** HTA, DM2, HLP(13 g), AP(1g)

**Porodična anamneza** : otac HTA, majka DM2

BMI 28.3, TA 125/80, ne puši

Glyc 8.2, HbA1c 7.6%, **uHol** 6.1 , **HDL** 0.8, **TG** 4.9, ALT 40 , AST 35, eGFR 63 ml/min, urin : b.o.

**Dg: DM2, HTA, AP stabilis, HLP**

**Aktuelna th:** perindopril/amlodipin 10/5 mg 1+0+0, HCTZ 25 mg 1x1, Bisoprolol 5 mg 1x 1 Trimetazidin 35 2x1, Metformin 1000mg 1+0+1, Gliklazid MR 60 mg 1+0+0, **Rosuvastatin 20 mg (5 god bila na dozi 10 mg, poslednjih godinu dana 20 mg )**

- **Da li je greškom u laboratoriji izostavljena vrednost LDL?**
- **Friedewald-ova formula :**  
$$\text{LDL-h} = \text{u Hol} - \text{HDL-h} - \text{TG}/2,2$$

ako se vrednosti izražavaju u mmol/l ili se TG dele sa 5 ako se izražavaju u mg/dl
- kod **TG > 4.5 mmol/l** primena ove formule nije moguća i tada se LDL-h - određuje direktno (ultracentrifugiranjem plazme)
- **Da li uputiti endokrinologu kako bi se odredio LDL i korigovao lipidski poremećaj?**



# TERAPIJSKI CILJEVI

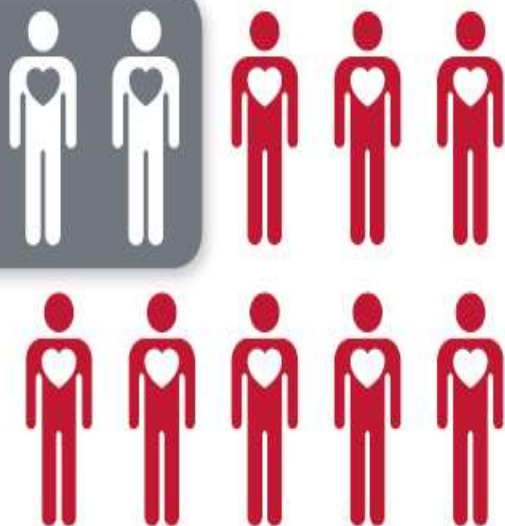
- Primarni terapijski cilj u lečenju hiperlipidemija je vrednost LDL-holesterola
- Sekundarni terapijski cilj je lečenje „rezidualnog rizika“ (nivo non-HDL-holesterola, apoB)

# Dok terapija statinima smanjuje kardivaskularni rizik, značajan rezidualni rizik preostaje

- Meta-analiza 21 randomizovanih kliničkih studija (n=129.526) pokazala je da je terapija statinima sprečila približno 2 od 10 velikih vaskularnih događaja\*
  - (relativno smanjenje rizika 22%,  $p < 0,0001$ )<sup>1</sup>

CTT meta-analiza: Uticaj statina na prve glavne vaskularne događaje<sup>1</sup>

Približno  
**2 od 10**  
**događaja**  
sprečeno je  
terapijom statinima



**Rezidualni (preostali) KV rizik** predstavljaju faktori na koje možemo i na koje ne možemo delovati, a uključuju:

- druge lipidne parametre
- krvni pritisak
- kontrolu glikemije
- telesnu težinu i
- genetsku predispoziciju.

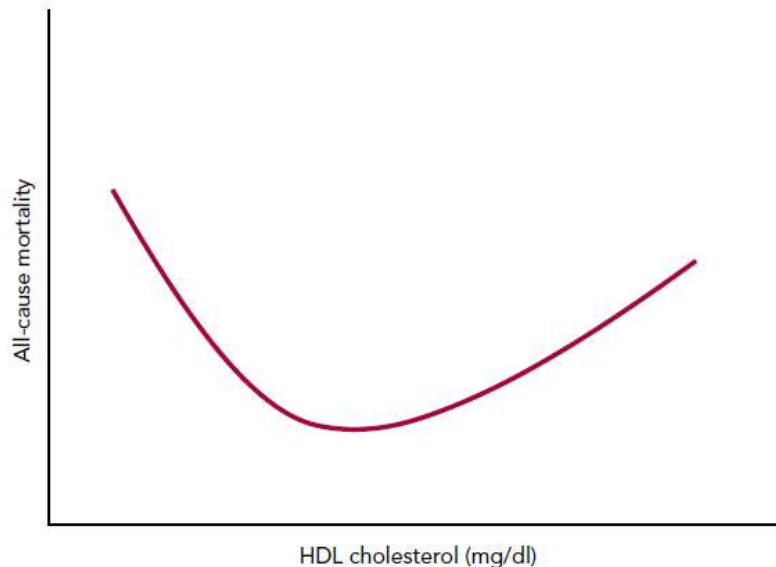
\* KV smrt, ne-fatalni IM, ne-fatalni moždani udar, koronarna revaskularizacija ili moždani udar  
1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Lancet. 2010;376:1670-81

# Aterogena dislipidemija u gojaznosti, insulinskoj rezistenciji i metaboličkom sindromu

- Povišen nivo triglicerida (TG)
  - TG-bogati lipoproteini (VLDL)
- Često, apsolutni nivo LDL holesterola nije značajno povišen,  
↑ broj LDL partikula
  - Predominantno male, guste LDL partikule
- Nizak nivo HDL holesterola

# HDL-c i KV rizik- paradoks

Figure 1: HDL Cholesterol and All-cause Mortality



*U-shaped association between HDL cholesterol levels and all-cause mortality.*

- Nedavno je nekoliko epidemioloških studija potvrdilo da su:

**niski nivoi HDL-C prediktivni biomarker ASKVB**

*ali...* i ukazalo da i

**visoki nivoi HDL-C povećavaju rizik od KV mortaliteta**

- Povezanost nivoa HDL sa ASKVB “*u obliku slova U*“ dodatno je podstakla diskusiji o patofiziološkoj ulozi HDL-a u KVB

Allard-Ratick MP, Sandesara P, Quyyumi AA, Sperling LS  
HDL Cholesterol And All-Cause Mortality  
Citation: US Cardiology Review 2019;13(1):49–53  
<https://doi.org/10.15420/usc.2019.3.2>

# HDL-C i KV rizik- paradoks

- u opservacionim studijama je pokazano :

povećanje HDL-C **za 1 mg/dL (0,026 mmol/L)** smanjuje rizik od koron. bolesti

(za 2% kod muškaraca i za 3% rizik kod žena, nezavisno od starosti, krvnog pritiska, pušenja, BMI i LDL-C)

**Povećan rizik za KVB** povezan sa niskim HDL-C (25 mg/dL - **0.7 mmol/L**)

**KV zaštita** povezana sa visokim visokim HDL-C (65 mg/dL- **1.7 mmo/L**)

(ove asocijacije su potvrđene i pri niskim (100 mg/dL- 2.6 mmol/L) i visokim koncentracijama LDL-C (220 mg/dL- 5.7 mmol/L)

*Napomena : u mnogim od ovih studija, najviši prijavljeni nivoi HDL-a bili su u rasponu od 80-90 mg/dL- 2.0 -2.3 mmol/L*

- u nedavnim velikim prospektivnim kohortnim studijama dobijena je kriva :

**” u obliku slova U”**- pri niskim i visokim vrednostima HDL povećan je rizik za KVB

(Danska studija srca ,opšte populacije je pružila najsnažniji nivo dokaza na preko 50.000 muškaraca i 60.000 žena praćenih šest godina - pokazala je značajanu povezanost „u obliku slova U“ smrtnosti od svih uzroka i kod muškaraca i kod žena, sa izuzetno niskim i visokim nivoima HDL-C

# HDL-c i KV rizik- paradoks

Većina istraživanja su pokazala da je :

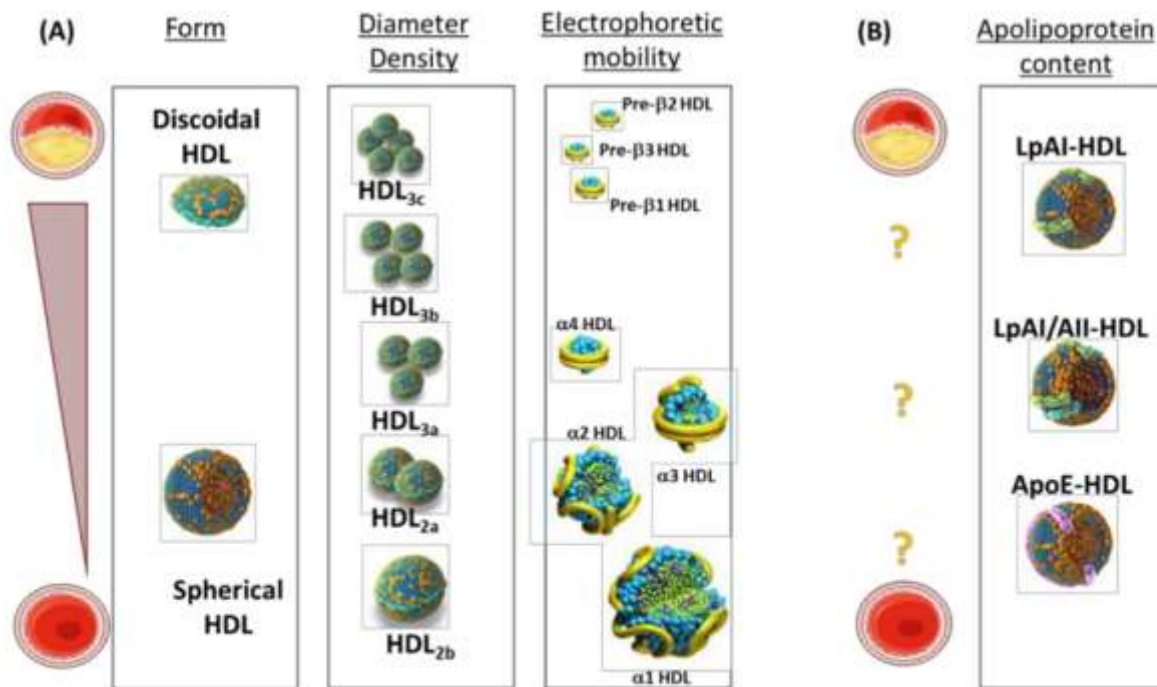
povećan rizik za ACVB pri HDL-C <40 mg/dL (1.0 mmol/L) i >80 mg/dL (2.1 mmol/L),

najmanji rizik procenjen na nivoima HDL-C oko 60-69 mg/dL -**1.5- 1.8 mmol/L**

# HETEROGENOST ČESTICA HDL-C I BIOLOŠKA ULOGA

- Noviji dokazi dokumentuju ulogu heterogenosti HDL subfrakcija u smislu veličine, strukture, sadržaja apolipoproteina u aterosklerotskom procesu
- određene subfrakcije HDL-a imaju različita svojstva koja mogu biti presudna u određivanju uloge HDL-a
- **„HDL funkcionalnost“** termin koji obuhvata mnoge prijavljene biološke aktivnosti izvan takozvanog obrnutog transporta holesterola, kako bi se objasnio ovaj nedostatak korelacije između nivoa HDL i KVB

# HETEROGENOST ČESTICA HDL-C I ASCVB



**Figure 1.** Heterogeneity of the HDL class in atherosclerotic cardiovascular diseases. **(A)** HDL major types by form, diameters/density, or electrophoretic mobility, and their known association with risk of atherosclerotic cardiovascular disease (reporting increase in the risk from bottom to top). **(B)** Summary of unknown/uncertain associations between apolipoprotein content of HDL and risk of atherosclerotic cardiovascular disease (indicated by yellow question marks).



# HETEROGENOST ČESTICA HDL-C I ASCVB

- Povećane koncentracije malog HDL3 i pre $\beta$ -HDL uz istovremeno smanjenje koncentracije velikih HDL2 se obično primećuju kod dislipidemije
- pre $\beta$ -HDL su značajno povećani kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija , kod onih sa prethodnim infarktom miokarda i kod drugih tipova pacijenata sa KV komorbiditetima (npr. sa hron. bubrežna bolest)

# HDL i KV RIZIK

- Snažna i konzistentna povezanost između niskih nivoa HDL-C i povećanog KV rizika u opservacionim studijama je podstakla potragu za lekovima koji mogu da povećaju HDL-C nivo
- Efekat povećanja nivoa HDL-C nije smanjio KV rizik u kliničkim ispitivanjima.

# UTICAJ LEKOVA NA NIVO HDL-C

**Table 3. Drugs Affecting HDL Metabolism**

Drugs	HDL cholesterol elevation, %	Mechanism of action	Stage of development
Niacin	30 to 50	Multifactorial effects	Approved
Fibrates (fenofibrate)	5 to 15	Multifactorial effects by acting as PPAR agonists	Approved
CETP inhibitors (anacetrapib, dalcetrapib)	25 to 135	Inhibit transfer of cholesteryl esters away from HDL	Phase III (completed)
BET inhibitor (apabetalone)	5 to 10	Epigenetic modification altering apoA-I transcription	Phase III (completed)
HDL infusion therapy (CSL-112)	50 to 200	Direct infusion of exogenous HDL	Ongoing phase III (AEGIS-II)
Recombinant LCAT (MEDI6012)	50 to 100	Increase esterification of cholesterol on HDL	Ongoing phase II (REAL-TIMI 63B)

AEGIS-II indicates Study to Investigate CSL112 in Subjects With Acute Coronary Syndrome; apoA-I, apolipoprotein A-I; BET, bromodomain and extraterminal; CETP, cholesteryl ester transfer protein; HDL, high-density lipoprotein; LCAT, lecithin-cholesterol acyltransferase; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; and REAL-TIMI 63B, A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI6012 in Acute ST Elevation Myocardial Infarction.

# HDL , KV rizik i farmakološka th

- Trenutno, s obzirom na ograničene podatke koji potvrđuju uzročnu vezu između HDL-C i neželjenih događaja, farmakološki tretman HDL-C, bilo da je prenizak ili možda previsok, ne treba smatrati inicijalnom terapijom za smanjenje rizika.
- Dok se istraživanjem ne otkrije više, pacijenti treba da se fokusiraju na modifikaciju drugih dobro utvrđenih faktora rizika za KVB , kao što su povišeni LDL-C, hipertenzija i pušenje.

# Trigliceridi i ASKVB

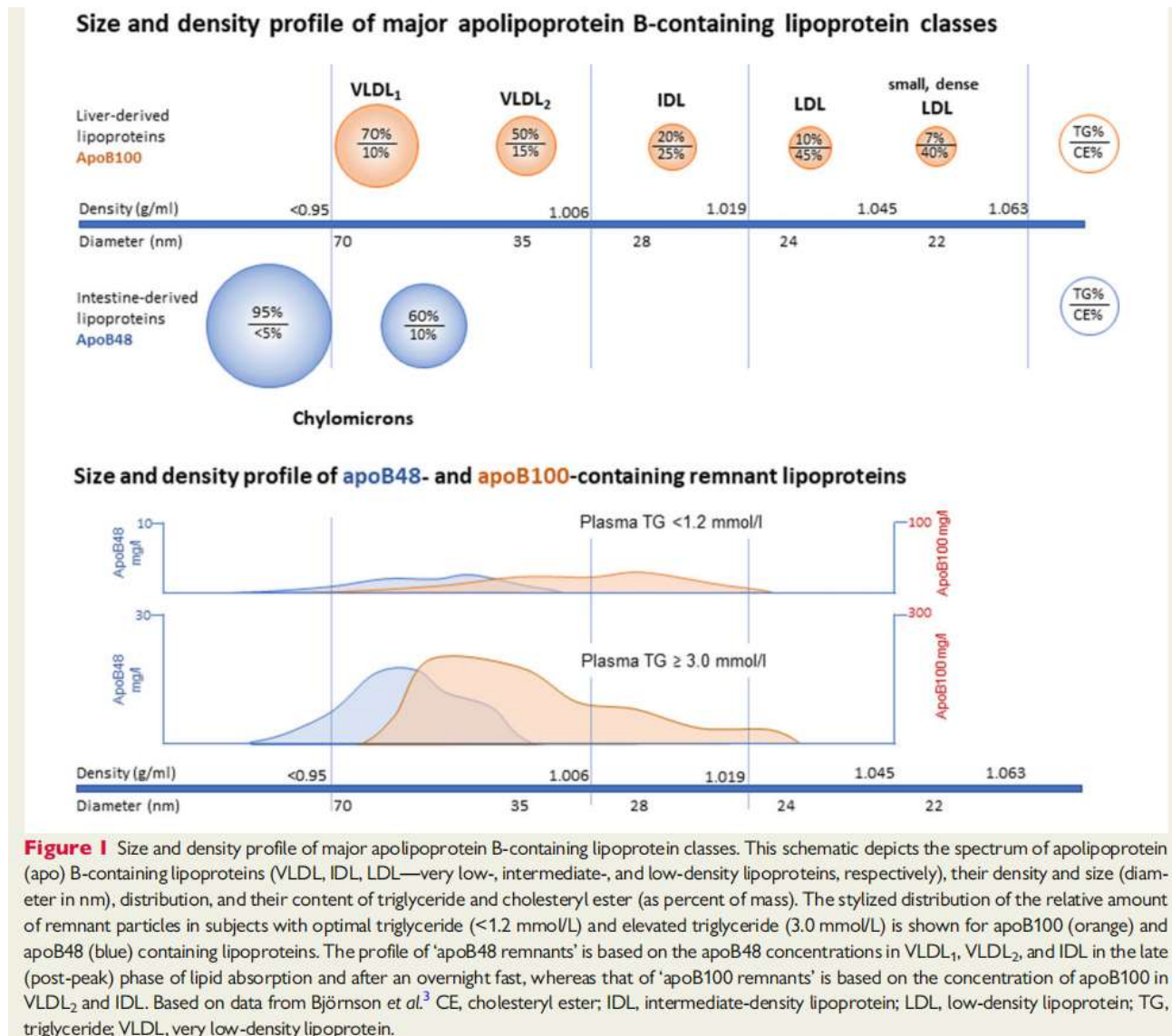
- Trigliceridi (TG)- faktor rizika za ASCVB).

- **Ko su krivci?**

molekuli TG sami po sebi, lipoproteini bogati TG (TRL), ili TRL ostaci, ili holesterol sadržan u navedenim česticama i njihove druge karakteristike **ili ...?**

- ApoB je glavni strukturni protein u TRL (prisutan kao apoB100, sintetisan u jetri, ili apoB48, sintetisan u crevima). Ove izoforme umesto veličine ili gustine, najbolje definišu TRL klasu; tokom lipolize smanjuje se veličina TRL a istovremeno u jezgru se smanjuje sadržaj TG a povećava CE (estri holesterola)
- Tokom lipolize apoB ostaje sa TRL-om i to sa jednim apoB molekulom po čestici – **koncentracija apoB je mera broja čestica TRL.**
- Podaci iz genetskih, epidemioloških, pretkliničkih i kliničkih ispitivanja ukazuju da **TRL i njihovi ostaci mogu značajno doprineti rezidualnom KV riziku** kod pacijenata na optimizovanoj terapiji za snižavanje LDL

# Profil veličine i gustine lipoproteina koji sadrže apoB i sadržaj triglicerida i holesteril estra



# Trigliceridi i ASKVB

- TRL I TRL ostaci se akumuliraju u plazmi pri nivou TG natašte  $>1,2$  mmol/L
- TG natašte  $>1,7$  mmol/L - rizik od ASCVB postaje klinički relevantan
- TRL ostatak čestica može sadržati do 4 puta veći sadržaj holesterola po čestici od LDL
- Hipertrigliceridemija favorizuje stvaranje malih, gustih LDL (povećane aterogenosti) i malih, gustih HDL čestica (sa defektnom vaskuloprotektivneom funkcijom).
- Novi patofiziološki i metabolički dokazi podržavaju pretpostavljenu aterogenost TRL ostataka (čestice sa apoB48- i apoB100) tokom postprandijalnog perioda

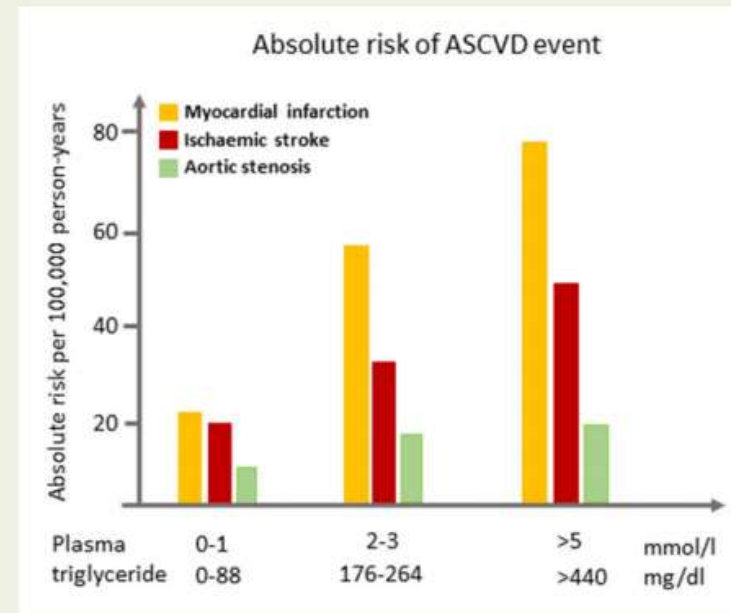
# Trigliceridi i ASKVB

## Box 1 Consensus definitions of normo- and hypertriglyceridaemia

Category	Triglyceride level mmol/L (mg/dL)
Optimal	<1.2 (<~100)
Borderline	1.2–1.7 (100–150)
Moderately elevated	1.7–5.7 (150–500)
Severe	5.7–10.0 (500–880)
Extreme	>10 (>880)

Plasma TG varies over a wide range in the population, and as levels rise, the risk of atherosclerotic cardiovascular disease increases continuously. For this reason, as with LDL-C, it is inappropriate to use classical percent thresholds (5th, 95th percentile) to define 'normal' and 'abnormal'. The cut-points here are derived from previous guidelines, epidemiological surveys and studies of TG metabolism. Extreme elevation is the threshold for high risk of acute pancreatitis. The division between 'optimal' and 'borderline' is based on recommendations from previous guidelines and the findings that remnant populations begin to be detectable using the remnant-like particle assay above this level and small, dense LDL formation is concomitantly enhanced. These cut-points are arbitrary but in the view of the Consensus Panel may serve as a working definition that has clinical utility. There is no distinction by gender<sup>4,14,17–23</sup>

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride.



**Figure 3** Absolute risk of cardiovascular morbidity as a function of increasing non-fasting plasma triglycerides in the general population. Based on data from more than 100 000 individuals in the Copenhagen General Population Study, as derived from refs. <sup>11,17,27,28</sup> ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease.

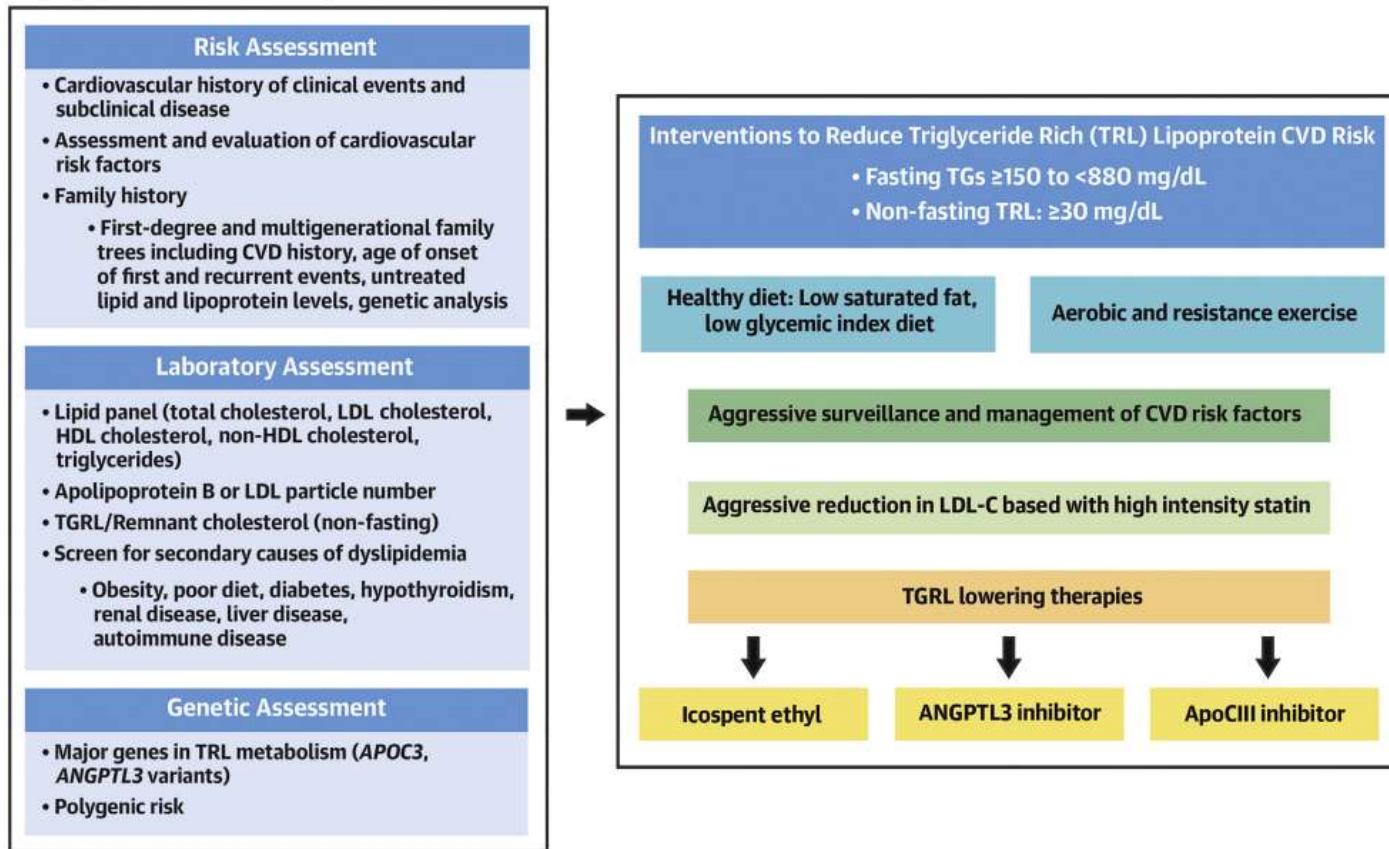


# Trigliceridi,TRL ,TRL ostaci i ASKVB

- postoje dokazi da smanjenje TG u plazmi su povezani sa smanjenjem rizika od ASCVB događaja nakon snižavanja LDL-C statinima
- Ovi nalazi daju podsticaj razvoju inovativne th za smanje TG i TRL i njihovih ostataka i potencijalnu KV korist.
- Povišene koncentracije TRL su povezane sa povećanim rizikom od ASKVB
- Većina konvencionalnih Th za snižavanje TG ne smanjuju rizik od KVB kod pacijenata koji su lečeni statinima

# Lipoproteini bogati trigliceridima i njihovi ostaci- mogućnost lečenja

## CENTRAL ILLUSTRATION Clinical Algorithm for Treatment of High Triglyceride-Rich Lipoprotein Remnants

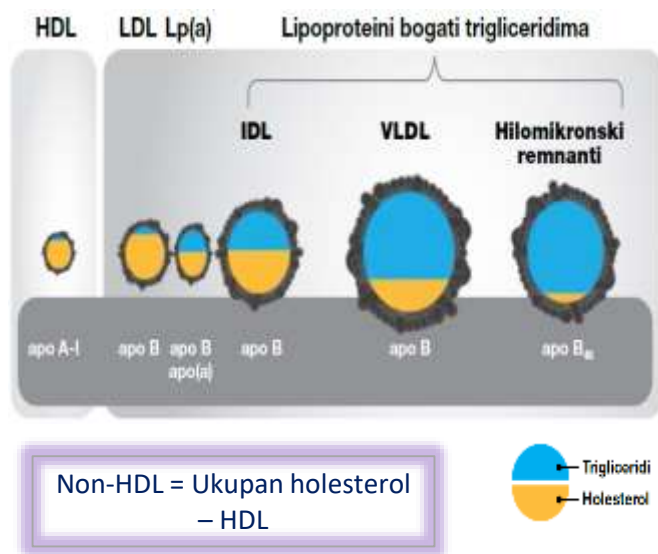


Rosenson, R.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(18):1817-1830.

Evaluation of TRL-related ASCVD disease risk begins with evaluation of clinical and subclinical atherosclerosis, and ensuring optimal management of LDL-C and other major modifiable risk factors. We measure remnant cholesterol on nonfasting specimens and consider genetic testing of common traits contributing to impaired hydrolysis of TRLs. Lifestyle changes and weight loss in overweight patients is an essential first step for lowering TRLs. We consider icosapent ethyl in patients with fasting triglycerides  $\geq 135$  mg/dL and recognize the importance of ANGPTL3 inhibitors that lower TRLs and LDL-C. For patients with severe hypertriglyceridemia ( $> 880$  mg/dL), the use of an apolipoprotein C-III inhibitor is an option, particularly in patients with biallelic LOFV in genes regulating lipoprotein lipase or LPL-related pathways. ANGPTL3 = angiopoietin-like 3; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LOFV = loss-of-function variant; LPL = lipoprotein lipase; TGRL = triglyceride rich remnant lipoprotein; TRL = triglyceride rich lipoprotein.

# Lipoproteini bogati TG predstavljaju rizik za aterosklerozu

- **Non-HDL** se preporučuje se kao deo rutinske analize lipida za procenu rizika kod pacijenata sa povišenim TG u plazmi



EAS/ESC 2019 Preporuke za analize lipida za procenu rizika od kardiovaskularnih bolesti <sup>2</sup>	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
UH se koristit za procenu ukupnog KV rizika pomoću SCORE sistema	I	C
Analiza HDL-a preporučuje se radi dalje procene rizika koristeći SCORE sistem	I	C
Analiza LDL-a se preporučuje kao primarna metoda analize lipida za skrining, dijagnozu i lečenje	I	C
Analiza TG se preporučuje kao deo rutinskog procesa analize lipida	I	C
Određivanje non-HDL holesterol se preporučuje za procenu rizika, naročito kod osoba sa povišenim TG, dijabetesom, gojaznih ili osoba sa veoma niskim nivoima LDL holesterol	I	C

# 2021 ESC Guidelines on CVD prevention in clinical practice

Non-HDL



ESC GUIDELINES

## 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

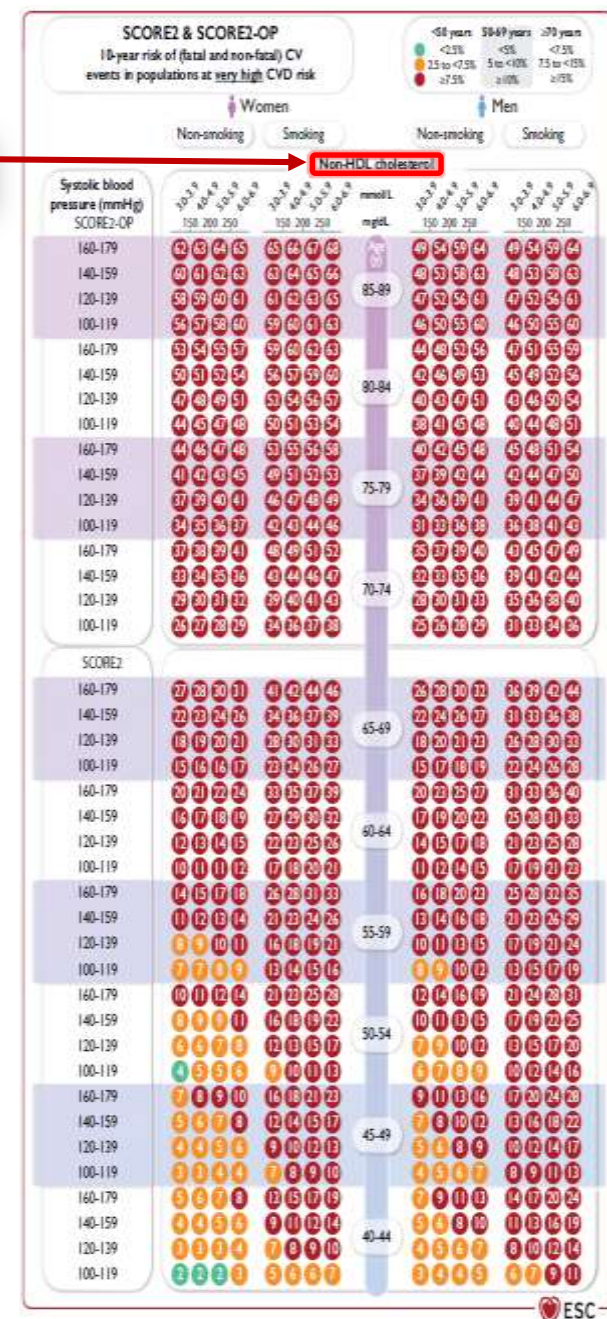
Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

**Very-high-risk countries:** Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egypt, Georgia, Kyrgyzstan, Latvia, Lebanon, Libya, Lithuania, Montenegro, Morocco, Republic of Moldova, Romania, Russian Federation, Serbia, Syria, TFYR (Macedonia), Tunisia, Ukraine, and Uzbekistan.



## SCORE2 and SCORE2-OP risk chart for fatal and non-fatal (MI, stroke) ASCVD



# SCORE2-OP

**SCORE2 & SCORE2-OP**  
 10-year risk of **fatal and non-fatal** CV events in populations at very high CVD risk



Women: Non-smoking, Smoking  
 Men: Non-smoking, Smoking

**Non-HDL cholesterol**

Systolic blood pressure (mmHg)	3.0-3.9				4.0-4.9				5.0-5.9				6.0-6.9				mmol/L mg/dL	Age (y)	3.0-3.9				4.0-4.9				5.0-5.9				6.0-6.9			
	150	200	250		150	200	250		150	200	250		150	200	250				150	200	250		150	200	250		150	200	250					
160-179	62	63	64	65	65	66	67	68	65	66	67	68	65	66	67	68	Age 85-89	49	54	59	64	49	54	59	64	49	54	59	64	49	54	59	64	
140-159	60	61	62	63	63	64	65	66	63	64	65	66	63	64	65	66	85-89	48	53	58	63	48	53	58	63	48	53	58	63	48	53	58	63	
120-139	58	59	60	61	61	62	63	65	61	62	63	65	61	62	63	65	85-89	47	52	56	61	47	52	56	61	47	52	56	61	47	52	56	61	
100-119	56	57	58	60	59	60	61	63	59	60	61	63	59	60	61	63	85-89	46	50	55	60	46	50	55	60	46	50	55	60	46	50	55	60	
160-179	53	54	55	57	59	60	62	63	59	60	62	63	59	60	62	63	80-84	44	48	52	56	44	48	52	56	44	48	52	56	44	48	52	56	
140-159	50	51	52	54	56	57	59	60	56	57	59	60	56	57	59	60	80-84	42	46	49	53	42	46	49	53	42	46	49	53	42	46	49	53	
120-139	47	48	49	51	53	54	56	57	53	54	56	57	53	54	56	57	80-84	40	43	47	51	40	43	47	51	40	43	47	51	40	43	47	51	
100-119	44	45	47	48	50	51	53	54	50	51	53	54	50	51	53	54	80-84	38	41	45	48	38	41	45	48	38	41	45	48	38	41	45	48	
160-179	44	46	47	48	53	55	56	58	53	55	56	58	53	55	56	58	75-79	40	42	45	48	40	42	45	48	40	42	45	48	40	42	45	48	
140-159	41	42	43	45	49	51	52	53	49	51	52	53	49	51	52	53	75-79	37	39	42	44	37	39	42	44	37	39	42	44	37	39	42	44	
120-139	37	39	40	41	46	47	48	49	46	47	48	49	46	47	48	49	75-79	34	36	39	41	34	36	39	41	34	36	39	41	34	36	39	41	
100-119	34	35	36	37	42	43	44	46	42	43	44	46	42	43	44	46	75-79	31	33	36	38	31	33	36	38	31	33	36	38	31	33	36	38	
160-179	37	38	39	41	48	49	51	52	48	49	51	52	48	49	51	52	70-74	35	37	39	40	35	37	39	40	35	37	39	40	35	37	39	40	
140-159	33	34	35	36	43	44	46	47	43	44	46	47	43	44	46	47	70-74	32	33	35	36	32	33	35	36	32	33	35	36	32	33	35	36	
120-139	29	30	31	32	39	40	41	43	39	40	41	43	39	40	41	43	70-74	28	30	31	33	28	30	31	33	28	30	31	33	28	30	31	33	
100-119	26	27	28	29	34	36	37	38	34	36	37	38	34	36	37	38	70-74	25	26	28	29	25	26	28	29	25	26	28	29	25	26	28	29	

ESC ESC GUIDELINES  
 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice  
 Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies  
 With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

# SCORE 2

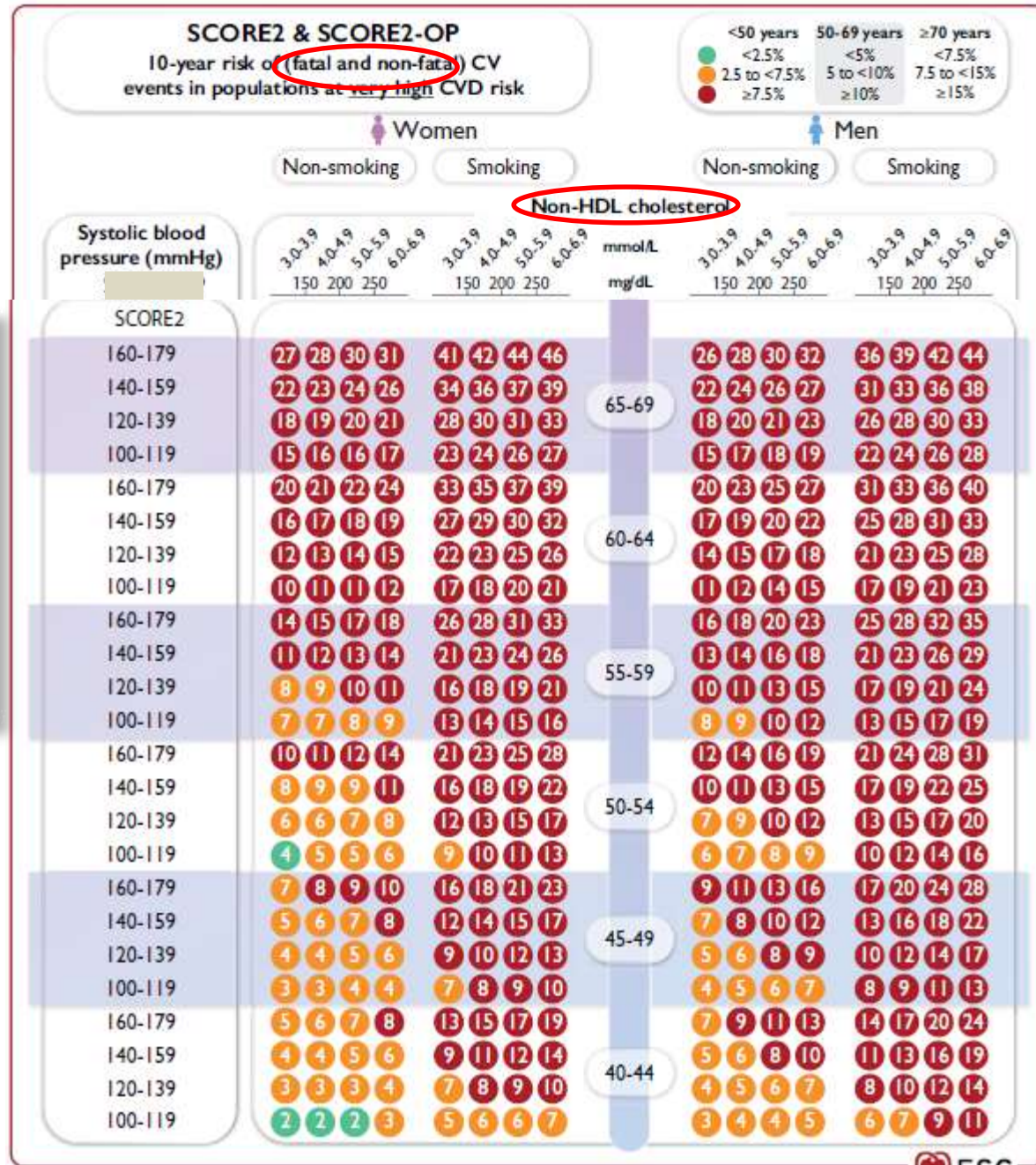
ESC  
European Society  
of Cardiology

ESC GUIDELINES

## 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)



**Table 5** Cardiovascular disease risk categories based on SCORE2 and SCORE2-OP in apparently healthy people according to age

	<50 years	50–69 years	≥70 years <sup>a</sup>
<b>Low-to-moderate CVD risk:</b> risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
<b>High CVD risk:</b> risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
<b>Very high CVD risk:</b> risk factor treatment generally recommended <sup>a</sup>	≥7.5%	≥10%	≥15%

© ESC 2021

CVD = cardiovascular disease.

# Prikaz slucaja pacijenta:

Žena, 68 god, penzioner

Dg: DM2, HTA, AP stabilis, HLP

TA u ordinaciji 125/80

Non-HDL 5.3 mmol/L

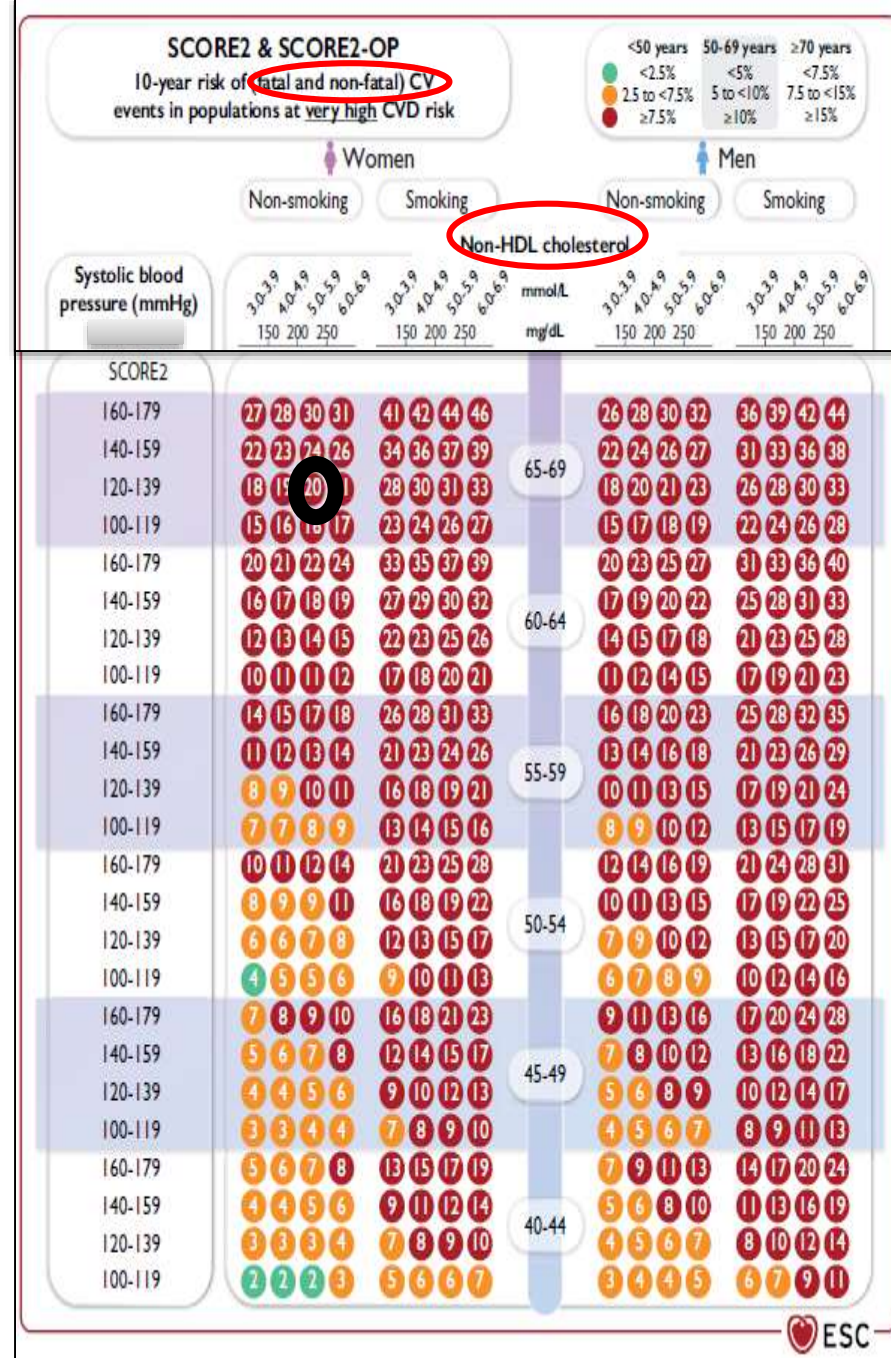
SCORE 2 20% vrlo visok rizik

**Table 5** Cardiovascular disease risk categories based on SCORE2 and SCORE2-OP in apparently healthy people according to age

	<50 years	50–69 years	≥70 years <sup>a</sup>
<b>Low-to-moderate CVD risk:</b> risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<7.5%
<b>High CVD risk:</b> risk factor treatment should be considered	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
<b>Very high CVD risk:</b> risk factor treatment generally recommended <sup>a</sup>	≥7.5%	≥10%	≥15%

© ESC 2021

CVD = cardiovascular disease.





# Prikaz pacijenta

Žena 68 god, penzioner

**Lična anam.** HTA, DM2, HLP(13 g), AP(1g)

**Porodična anamn.** otac HTA, majka DM2

BMI 28.3, TA 125/80

Glyc 8.2, HbA1c 7.6%, **uHol** 6.1 , **HDL** 0.8, **TG** 4.9, ALT 40 , AST 35, eGFR 63 ml/min, urin : b.o.

**Dg: DM2, HTA, AP stabilis, HLP**

**Aktuelna th:** perindopril/amlodipin 10/5 mg 1+0+0, HCTZ 25 mg 1x1, Bisoprolol 5 mg 1x 1 , Trimetazidin 35 2x1, Metformin 1000mg 1+0+1, Gliklazid MR 60 mg 1+0+0, Rosuvastatin 20 mg (5 god bila na dozi 10 g, poslednjih godinu dana 20 mg )

**Vrlo visok KV rizik**

Risk factor screening including the lipid profile should be considered in men >40 years old, and in women >50 years of age or post-menopausal.

A risk estimation system such as SCORE can assist in making logical management decisions, and may help to avoid both under- and overtreatment.

Certain individuals declare themselves to be at high or very high CVD risk without needing risk scoring and all risk factors require immediate attention. This is true for patients with documented CVD, older individuals with long-standing DM, familial hypercholesterolaemia, chronic kidney disease, carotid or femoral plaques, coronary artery calcium score >100, or extreme Lp(a) elevation.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2019)00,1–78 doi:10.1093/eurheartj/ehz455

# Non-HDL = Ukupni holesterol – HDL-holesterol

Ciljne vrednosti non-HDL-C

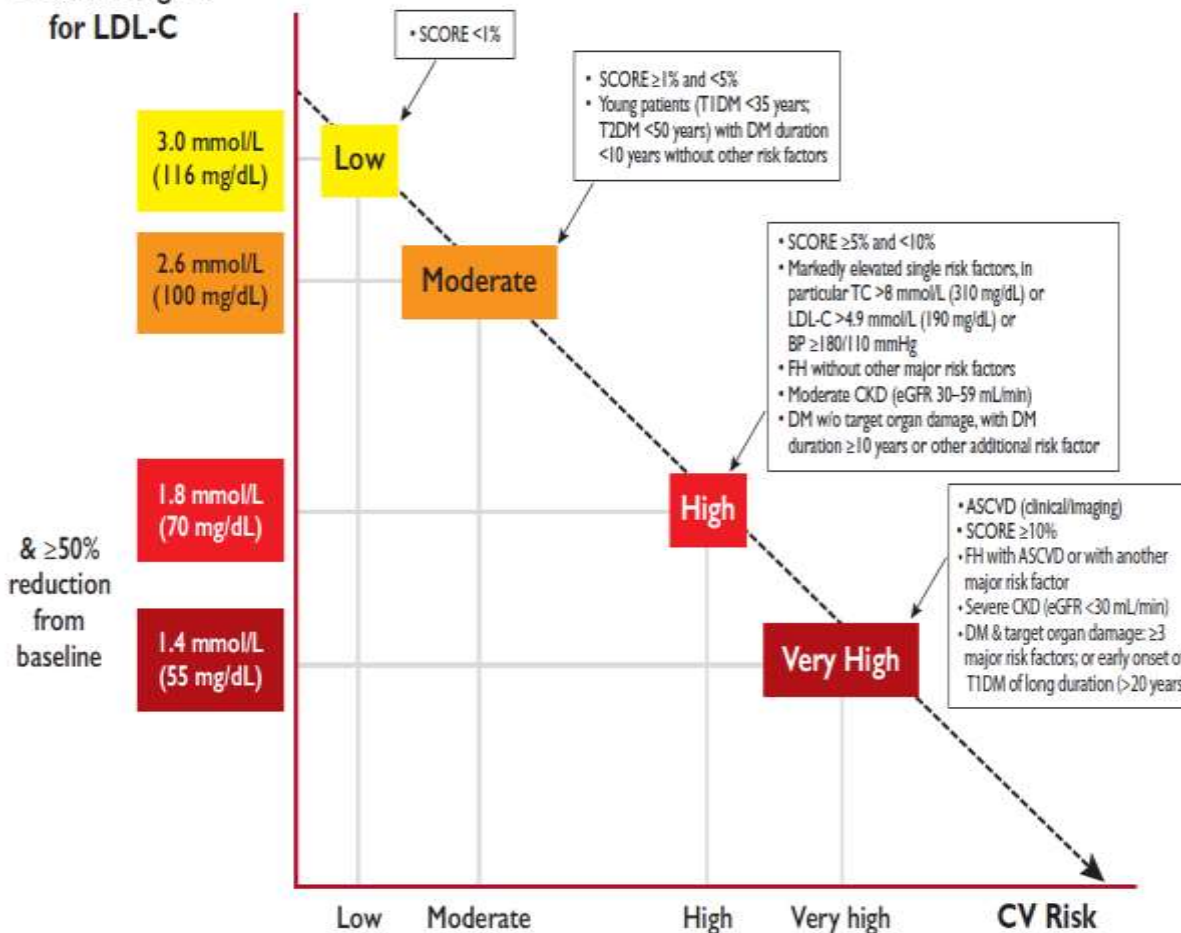
**3,8 mmol/L**

**3,4 mmol/L**

**2,6 mmol/L**

**2,2 mmol/L**

Treatment goal for LDL-C



# Prikaz pacijenta

Žena, 68 god, penzioner

Dg: DM2, HTA, AP stabilis, HLP

BMI 28.3, TA 125/80

Glyc 8.2, HbA1c 7.6%, uHol 6.1 , HDL 0.8, TG 4.9, ALT 40 , AST 35, eGFR 63 ml/min, urin : b.o.

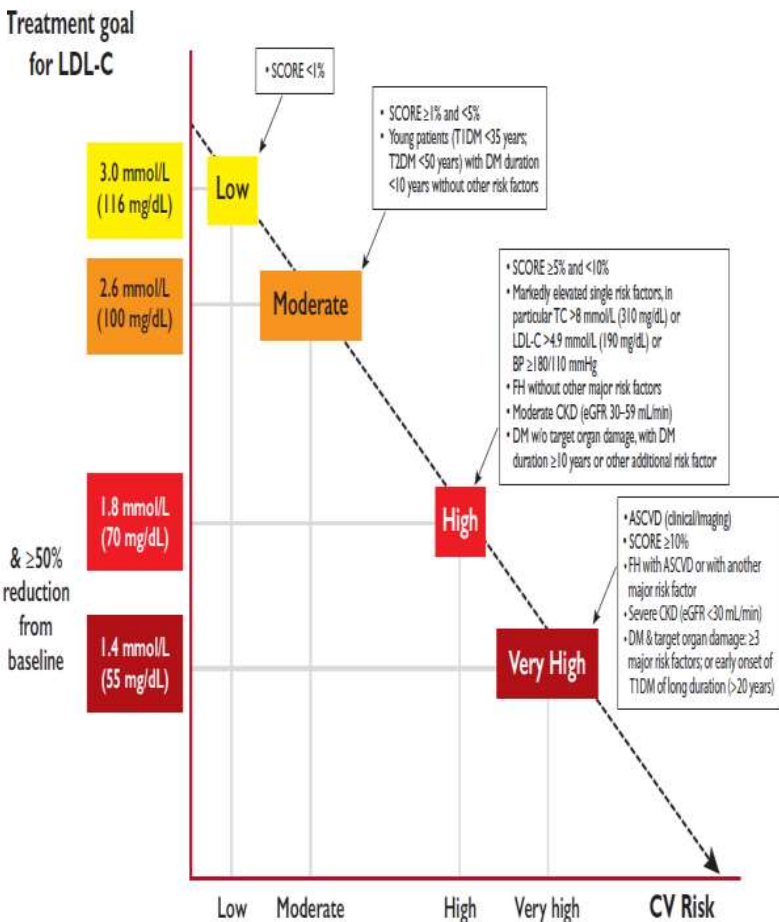
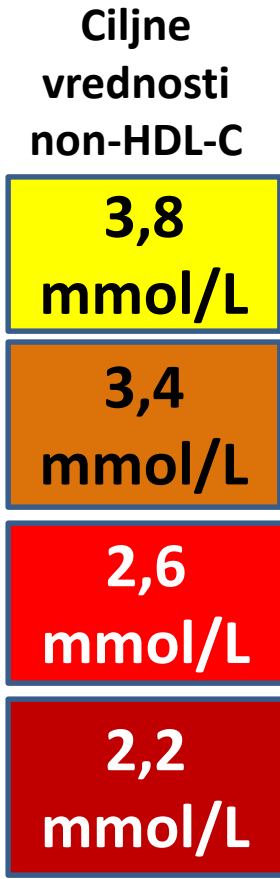
## Aktuelna th:

perindopril/amlodipin 10/5 mg  
HCTZ 25 mg Bisoprolol 5 mg  
Gluformin 1000mg 1+0+1,  
Gliklazid MR 60 mg 1+0+0,  
Rosuvastatin 20 mg

**Vrlo visok KV rizik**

**nonHDL 5.3 mmol/L**

# Non-HDL = Ukupni holesterol – HDL-olesterol



# Prikaz pacijenta

Žena 68 god, penzioner

**Dg: DM2, HTA, AP stabilis, HLP**

BMI 28.3, TA 125/80

**Vrlo visok KV rizik**

**HbA1c 7.6%, Non-HDL 5.3 mmol/L**

**Aktuelna th:**

perindopril/amlodipin 10/5 mg

Hidrohlortiazid 25 mg 1x1

Trimetazidin 35 2x1

Bisoprolol 5 mg 1x1

Metformin 1000mg 1+0+1,

Gliklazid MR 60 mg 1+0+0,

Rosuvastatin 20 mg 1x1

• **Korigovana th**

perindopril/amlodipin /indapamid 10/5/2.5 mg

Trimetazidin 35 3x1

Bisoprolol 5 mg

Metformin 1000mg 1+0+1,

**Gliklazid MR 90 mg 1+0+0,**

**Dapagliflozin 10 mg 1x1**

**Rosuvastatin 20 mg +  
ezetimib 10 mg**

**Fenofibrat 145 mg 1x1**

# Prikaz pacijenta

kontrola posle 12 nedelja

Žena, 68 god, penzioner

Dg: DM2, HTA, AP stabilis, HLP **Vrlo visok KV rizik**

**BMI 26.1**, TA 125/80 G lyc 7.1, HbA1c 6.5%, uHol 4.1, **LDL 1.9**, HDL 1.1, **TG 2.1**, ALT 39, AST 37, eGFR 63

Na korigovanoj th:

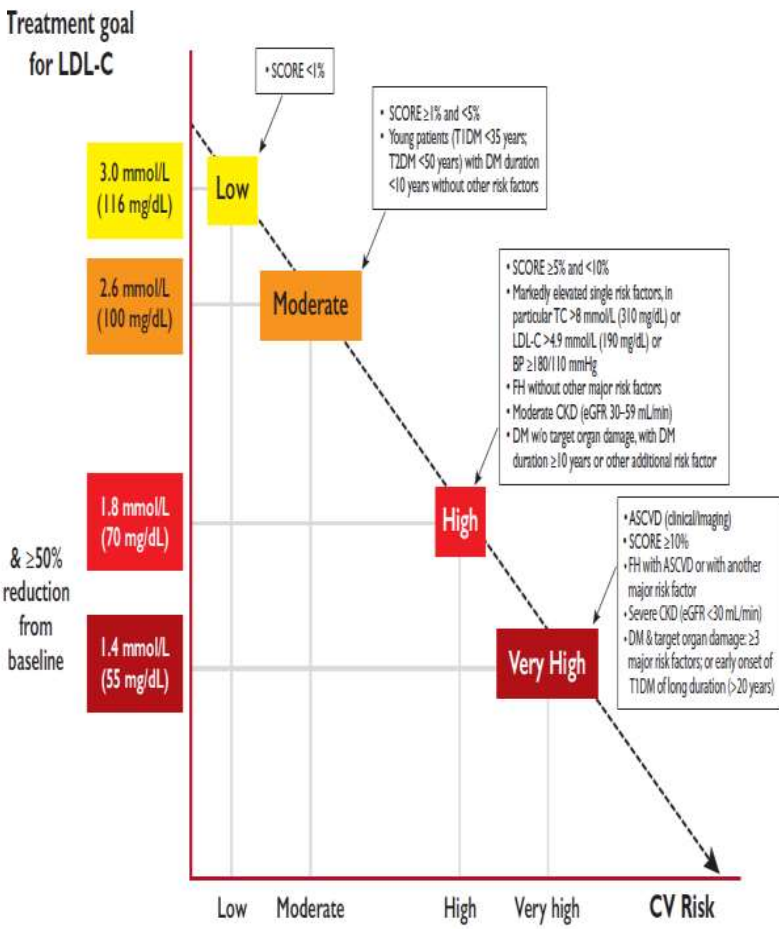
pad HbA1c sa 7.6 na **6.5%**

**LDL 1.9 mmol/L**

Pad **Non-HDL** sa 5.3 na **3.0 mmol/L**

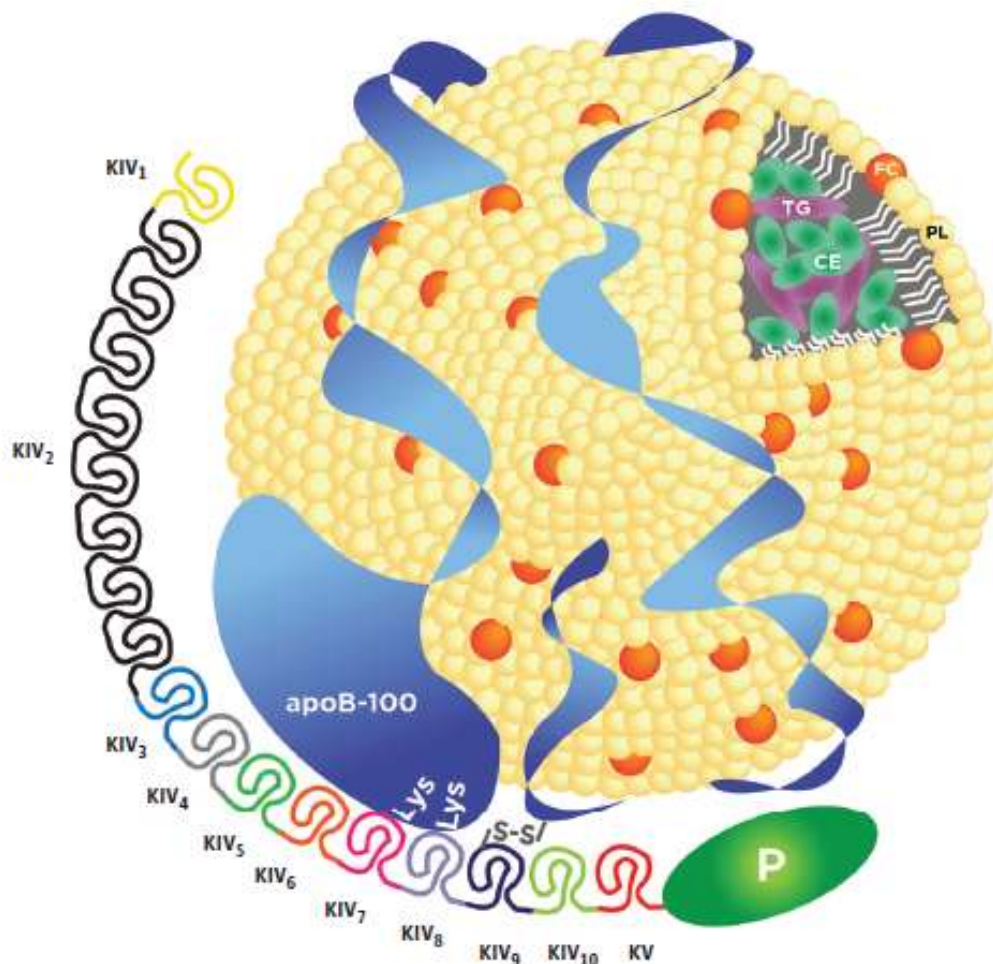
## Non-HDL = Ukupni holesterol – HDL-olesterol

- Ciljne vrednosti non-HDL-C
- 3,8 mmol/L
  - 3,4 mmol/L
  - 2,6 mmol/L
  - 2,2 mmol/L



# Da li ovoj pacijentkinji odrediti Lp(a)?

Figure 1. Lipoprotein(a) Structure



Lipoprotein(a) is a low-density lipoprotein-like particle covalently bound to apolipoprotein(a) via a disulfide linkage. Apolipoprotein(a) consists of 10 subtypes of kringle domain IV (KIV<sub>1-10</sub>), kringle domain V (KV), and an inactive protease domain (P). KIV<sub>2</sub> can expand into more than 40 identically repeated copies. apoB-100 indicates apolipoprotein B-100; CE, cholesterol ester; FC, free cholesterol; Lys, lysine residue; PL, phospholipid; TG, triglyceride.

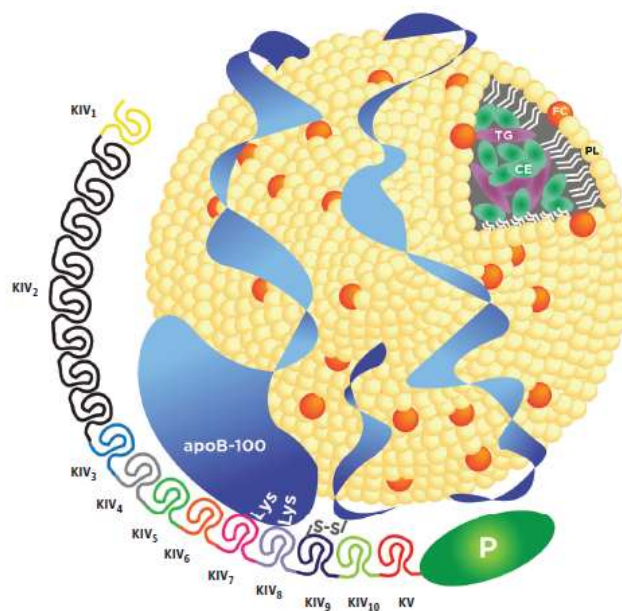
# Lp(a)- nezavisan faktor rizika za KVB

- indukuje vaskul. inflamaciju, aterogenezu, kalcifikaciju i trombozu
- 20% - 25% populacije ima povišen Lp(a)
- Nivo Lp(a) u plazmi 90% genetski determinisan
- ↑ nivo Lp(a) povezan sa rezidualnim KV rizikom uprkos tradicionalnoj optimizaciji faktora rizika, uključujući smanjenje LDL

# Kada treba meriti Lp(a)?

- Lična ili porod. anamn. preuranjene aterosk. KVB (<60 god.)
- Rodaci prvog stepena onih sa visokim Lp(a) (>200 nmol/L)
- Porodična hiperholesterolemija (FH) ili druge genet HLP
- Kalcifikantna stenozna aortne val.
- Granično povećan (ali <15%) 10-god. rizik za KV događaj

Figure 1. Lipoprotein(a) Structure



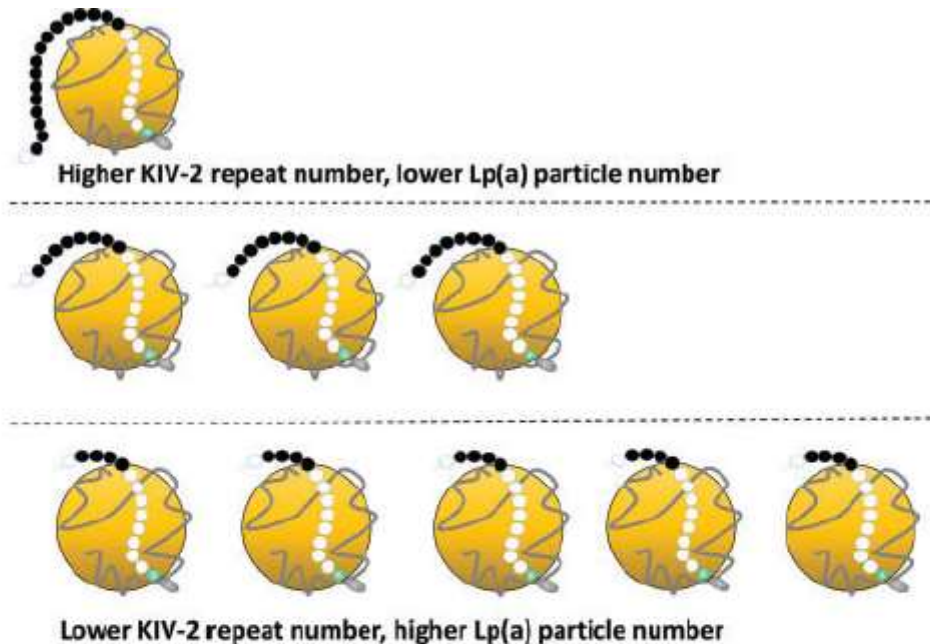
Lipoprotein(a) is a low-density lipoprotein-like particle covalently bound to apolipoprotein(a) via a disulfide linkage. Apolipoprotein(a) consists of 10 subtypes of kringle domain IV (KIV<sub>1-10</sub>), kringle domain V (KV), and an inactive protease domain (P). KIV<sub>2</sub> can expand into more than 40 identically repeated copies. apoB-100 indicates apolipoprotein B-100; CE, cholesterol ester; FC, free cholesterol; Lys, lysine residue; PL, phospholipid; TG, triglyceride.



# Lp(a) i KV rizik

Povšeni Lp(a) je faktor rizika za KVB  
čak i pri veoma niskim nivoima LDL-C

# Koncentracija Lp(a) obrnuto proporcionalna veličini i molekulskoj težini apo (a)



**Figure 1.** (a) Lp(a) is an LDL-like particle containing apoB (grey ribbon) bound to apo(a) (black and white circles). The black circles represent the Kringle IV-2 domain, with variable number of repeats apo(a). Lp(a) plasma concentrations are inversely proportional to the number of Kringle IV type 2 repeats on apo(a).

# Kardiovaskularni rizik prema koncentraciji Lp(a)

nizak	32–90 nmol/L
umeren	90–200 nmol/L
visok	200–400 nmol/L
Vrlo visok	>400 nmol/L

Lp(a) > 50 mg/dL  
povećava KV rizik  
(European Atherosclerosis Society)

(HEART UK Hyperlipidaemia Education and Atherosclerosis  
Research Trust UK)

# Lp(a) i KV rizik

**Table 3** New recommendations, and new and revised concepts

New recommendations
<b>Cardiovascular imaging for assessment of ASCVD risk</b>
Assessment of arterial (carotid and/or femoral) plaque burden on arterial ultrasonography should be considered as a risk modifier in individuals at low or moderate risk.
<b>Cardiovascular imaging for assessment of ASCVD risk</b>
CAC score assessment with CT may be considered as a risk modifier in the CV risk assessment of asymptomatic individuals at low or moderate risk.
<b>Lipid analyses for CVD risk estimation</b>
Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

Merenje Lp(a) treba uzeti u obzir najmanje jednom u životu svake odrasle osobe da bi se identifikovali oni sa veoma visokim **naslednim nivoom Lp(a) >180 mg/dL (>430 nmol/L)** koji mogu imati **doživotni rizik od ASCVD** ekvivalentan riziku povezanim sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

# Lp(a) – mogućnosti lečenja

Trenutno, lipoprotein afereza je jedini pouzdan način za postizanje značajnog smanjenja Lp(a) u plazmi (visoki troškovi, mali kapaciteti ,nedostupnost...)

## Povišeni TG su često udruženi sa poremećajem drugih lipidnih parametara i dodatno povećavaju KV rizik

Aktuelni EAS/ESC vodič preporučuje dodavanje **fenofibrata** ukoliko su vrednosti TG  $\geq$  2,3 mmol/L i pored statinske terapije

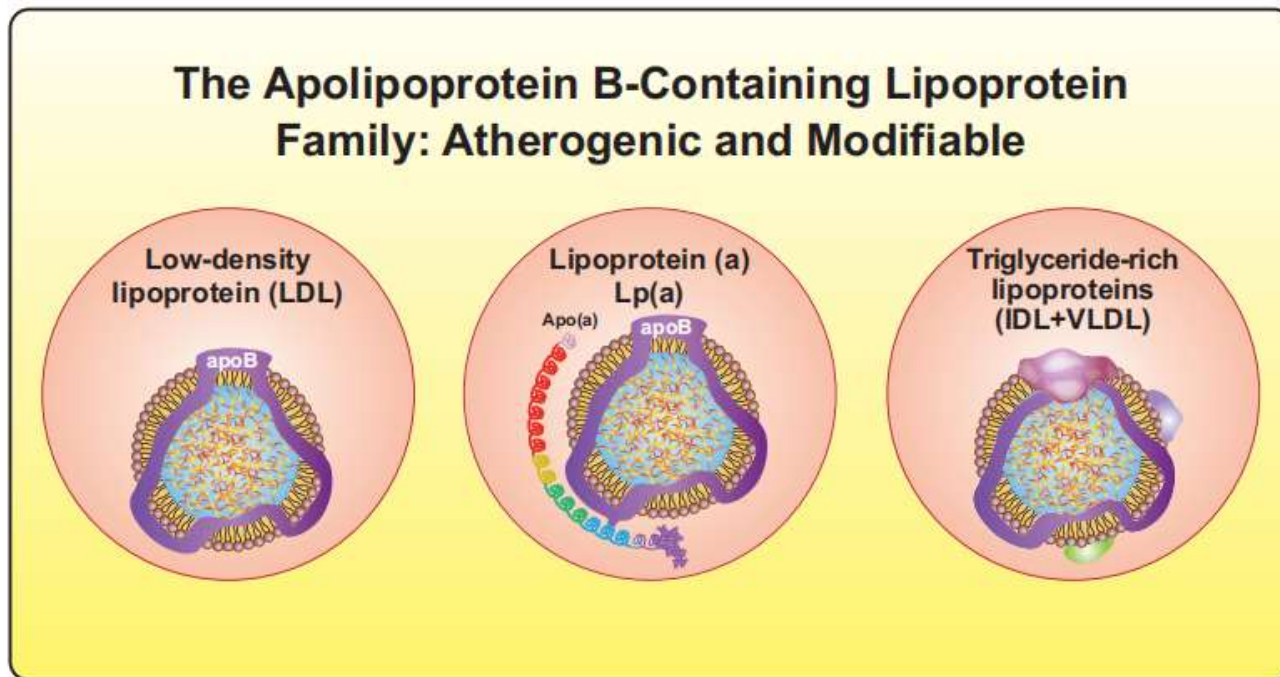
EAS/ESC 2019 Preporuke za lečenje pacijenata sa hipertrigliceridemijom	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Statini su preporučeni kao lekovi prvog izbora za smanjenje rizika od KVB kod bolesnika sa visokim rizikom i vrednostima TG > 2.3 mmol/L	I	B
Kod bolesnika sa visokim (ili vrlo visokim) rizikom kod kojih su i pored statinske terapije vrednosti TG = 1,5 - 5,6 mmol/L, treba razmotriti dodatak Omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (2 x 2 g / dan) uz postojeću statinsku terapiju	IIa	B
U primarnoj prevenciji, kod bolesnika koji su postigli ciljne vrednosti LDL a kod kojih su vrednosti TG > 2,3 mmol/L, fenofibrat ili bezafibrat mogu biti razmotreni kao dodatak na statinsku terapiju	IIb	B
Kod bolesnika sa veoma visokim rizikom, koji su postigli ciljne vrednosti LDL a kod kojih su vrednosti TG > 2,3 mmol/L, fenofibrat ili bezafibrat mogu biti razmotreni kao dodatak na statinsku terapiju	IIb	C

<sup>a</sup>Klasa preporuke, <sup>b</sup>Nivo dokaza, KVB = kardiovaskularne bolesti, TG = trigliceridi, LDL = lipoproteini male gustine

# Ciljni nivo triglicerida

Nema vrednosti triglicerida koje su preporučene kao terapijski cilj, ali **TG <1.7 mmol/L su poželjna vrednost**

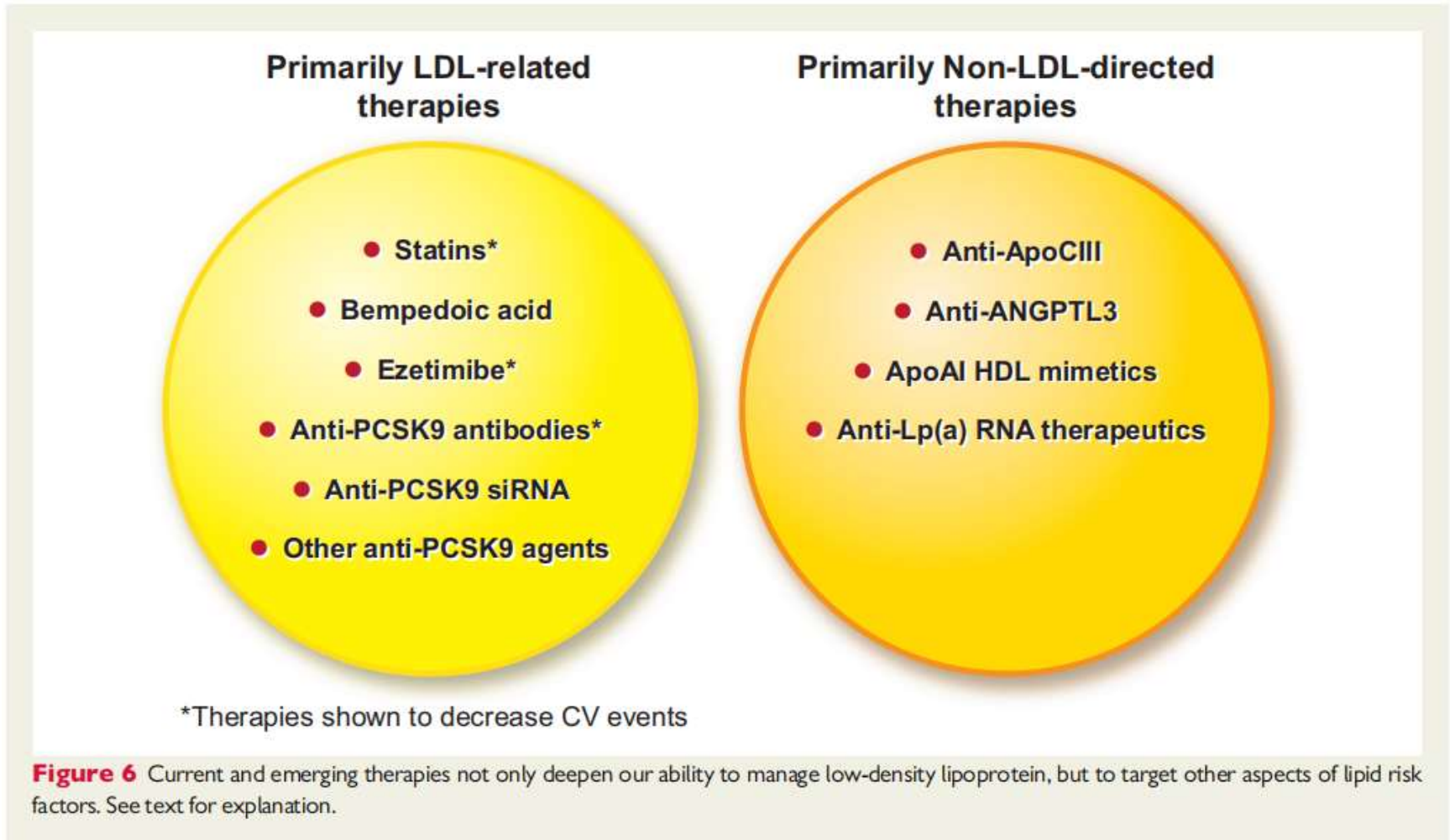
# Ciljanje drugih aspekata terapije HLP za smanjenje KV rizika



**Figure 1** New targets for lipid-lowering therapies. Beyond low-density lipoprotein, lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins or remnant lipoproteins have become actionable targets in lipid management. IDL, intermediate-density lipoprotein; VLDL, very low-density lipoprotein.



# Novi ciljevi u terapiji HLP

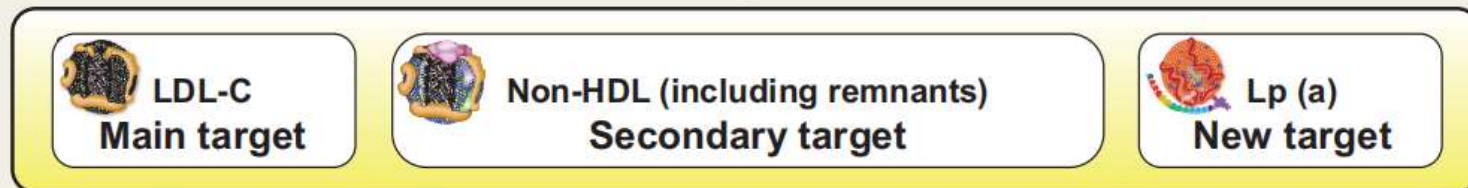
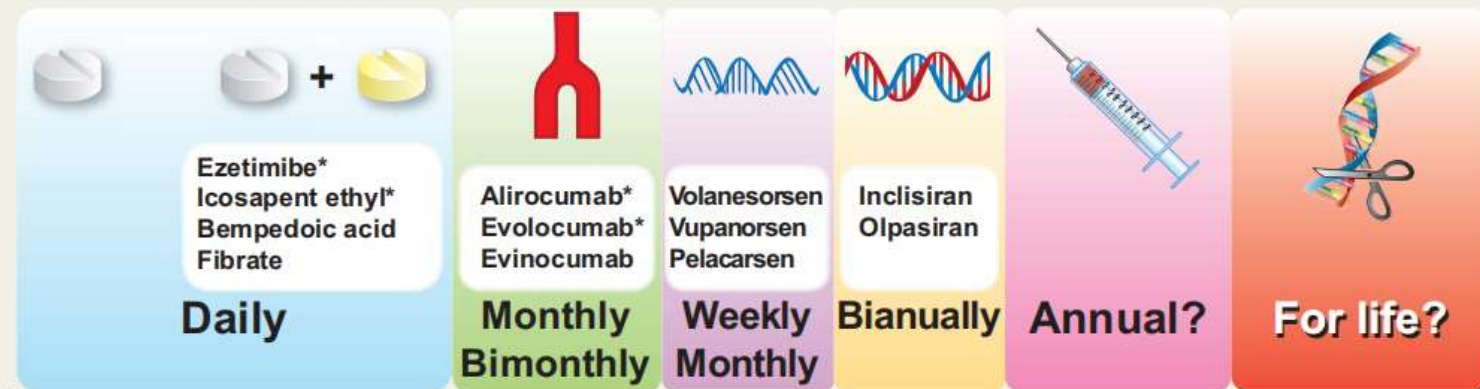


# Potruga za novim terapijama za snižavanje lipida

## Graphical Abstract

### Evolution of Lipid Lowering Therapies:

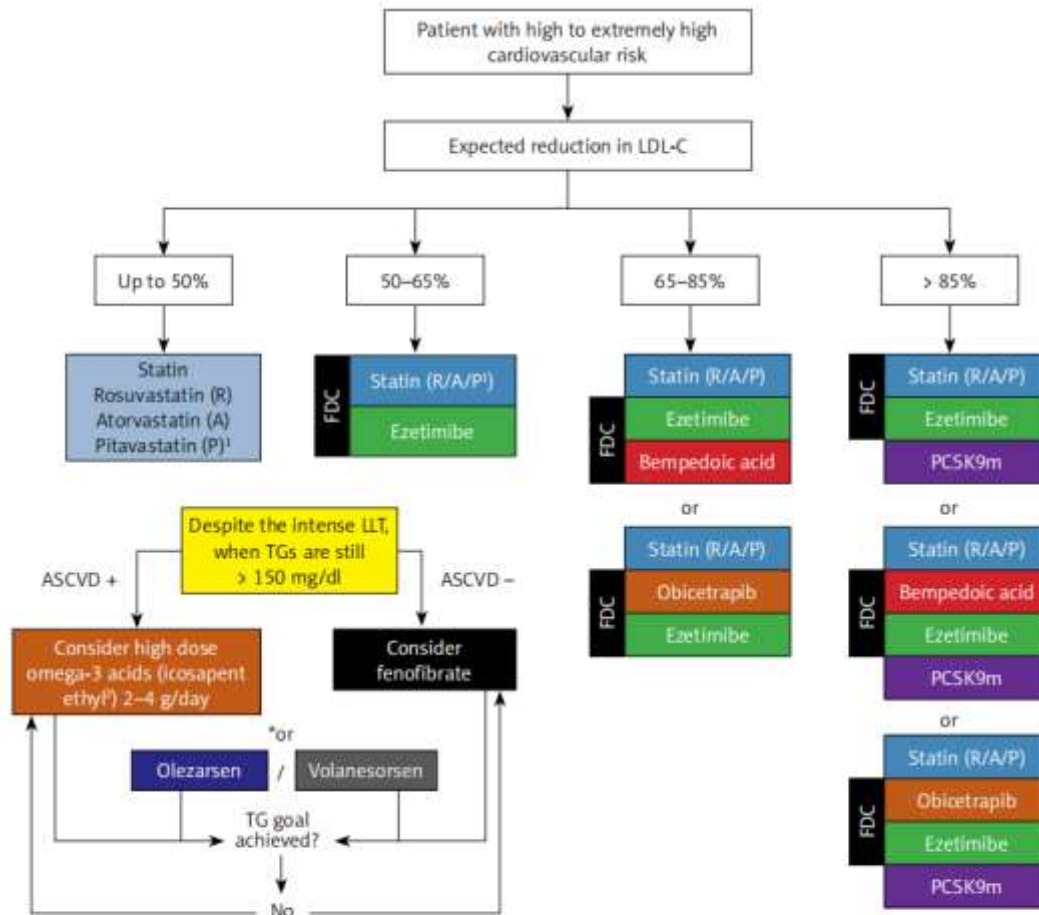
Statins\* → Oral combination → MoAb → ASO → siRNA → Vaccination → Gene editing



\*Therapies shown to decrease CV events

The future evolution of lipid-lowering therapies. The quest for new lipid-lowering therapies enabling less frequent administration is continuing. Outcome trials to show cardiovascular event reduction will determine their clinical application. ASO, antisense oligonucleotide; CV, cardiovascular; IPE, icosapent ethyl; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); MoAb, monoclonal antibodies; siRNA, small-interfering RNA.

# Algoritam lečenja HLP kod pacijenata sa visokim ili veoma visokim KV rizikom sadašnjost i budućnost



**Figure 3.** Lipid-lowering treatment algorithm in patients with high or very high cardiovascular risk now and the possible prospective management, including drugs being under investigations

<sup>1</sup>Pitavastatin is preferable in patients with risk factors of diabetes or with diabetes; <sup>2</sup>IPE is still not available in most of the countries in Europe. <sup>3</sup>In patients with severe hypertriglyceridemia and/or familial chylomicronaemia syndrome (FCS). FDC = fixed dose combination; LLT = lipid lowering treatment, TGs = triglycerides, PCSK9m = proprotein convertase subtilisin/kexin 9 modulator.

## Preporuke za lečenje dislipidemija kod starijih ljudi ( $\geq 70$ godina)

- Preporučuje se lečenje statinima za starije osobe sa ASKVB na isti način kao za mlađe
- Početak lečenja statinima za primarnu prevenciju kod ljudi  $\geq 70$  godina može se uzeti u obzir, ako su pod visokim ili veoma visokim rizikom
- Preporučuje se da se statin počne u niskoj dozi ako postoji značajno oštećenje bubrega i/ili potencijalni rizik od interakcije sa lekovima.
- nema dovoljno dokaza koji podržavaju LDL ciljeve primarne prevencije kod starijih  
LDL-C  $< 2,6$  mmol/L razuman cilj  
(moraju se sačekati rezultati ispitivanja primarne prevencije kod starijih pacijenata [STAREE - STATin Therapi for Reducing Events in the Elderly] u Australiji)

ASKVB = aterosklerotska kardiovaskularna bolest

# Poruke za poneti

- Proceniti kardiovaskularni rizik
- Pravovremeno postavljanje Dg HTA i započinjanje th su važni za smanjenje KV rizika
- Dijagnostička i terapijska inertnost mogu dovesti do neuspeha
- Kontrola samo LDL-h nije dovoljna
- Kontrolisati „rezidualan rizik“:

aterogena dislipidemija (povišeni TG, TG-bogati lipoproteini, snižen HDL-h,)

- Izračunati non-HDL-h
- najmanje jednom u životu svake odrasle osobe odrediti vrednost Lp(a)
- Kada ordinirati fibrat pacijentu?
  - Hipertrigliceridemija
  - Dodati na statin u slučaju aterogene dislipidemije (Tg veći od 2,3 mmol/l i HDL manji od 0,9 mmol/l)



# Срчана инсуфицијенција - изазов диференцијалне дијагнозе за лекара опште медицине

Др Милена Костић, специјалиста опште медицине, Дом здравља Лазаревац

# План излагања

- ▶ Увод
- ▶ Основна разматрања
- ▶ Прикази случајева

# Увод

- ❑ **Дефиниција:** клинички синдром који настаје због поремећаја структуре или функције срца који га онемогућавају да задовољи потребе организма за кисеоником, неопходне за избалансирани метаболизам периферних ткива.
- ❑ **Преваленца:** 1-2% одраслих (реална преваленца виша)  
6-10% код старијих од 65 година
- ❑ Чест узрок **хоспитализација**
- ❑ Висока стопа **морталитета**
- ❑ Значајан узрок **трошкова** здравственог осигурања



# Основна разматрања - различите поделе срчане слабости

- ❑ 3 фенотипа срчане инсуфицијенције, базирано на мерењима ејекционе фракције леве коморе (LVEF):
  - ❖ Срчана слабост са очуваном ејекционом фракцијом (ЕФ)
  - ❖ Срчана слабост са благо редукованом ЕФ
  - ❖ Срчана слабост са редукованом ЕФ
- ❑ Акутна / Хронична
- ❑ Декомпензована / Компензована
- ❑ Дисфункција десне коморе
- ❑ Подела према етиологији

# Klasifikacija srčane insuficijencije

**Tabela 3** Definicija srčane slabosti sa srčanom slabosti redukovane, umerene i očuvane e젝cione frakcije

Tip HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterijumi	1	Simptomi ± Znaci <sup>a</sup>	Simptomi ± Znaci <sup>a</sup>	Simptomi ± Znaci <sup>a</sup>
	2	LVEF ≤ 40% <sup>b</sup>	LVEF 41-49% <sup>b</sup>	LVEF ≥ 50% <sup>b</sup>
	3	-	-	Objektivni dokaz srčane strukturne ili funkcionalne abnormalnosti konzistentne sa prisustvom dijastolne disfunkcije LV ili povišenih pritisaka punjenja LV, uključujući i povišene natriuretske peptide <sup>c</sup> .

HF = srčana slabost; HFmrEF = srčana slabost blago redukovane e젝cione frakcije; HFpEF = srčana slabost očuvane e젝cione frakcije; HFrEF = srčana slabost redukovane e젝cione frakcije; LV = left ventricle; LVEF = e젝ciona frakcija leve komore.

<sup>a</sup>Znaci ne moraju biti prisutni u ranim stadijumima HF (posebno HFpEF) i kod pacijenata sa optimalnom terapijom, <sup>b</sup>Za dijagnozu HFmrEF, prisustvo drugih dokaza strukturne bolesti srca (npr. Uvećana leva pretkomora, hipertrofija LV ili ehokardiografska merenja oštećenog punjenja LV) čine dijagnozu verovatnijom, <sup>c</sup>Za dijagnozu HFpEF, što je veći broj abnormalnosti prisutan, veća verovatnoća HFpEF.

# Симптоми и знаци срчане слабости

## Симптоми срчане слабости

- ▶ Недостатак ваздуха у миру или при напору
- ▶ Замор
- ▶ Смањена толеранција напора
- ▶ Оток чланака
  
- ▶ Ноћни кашаљ
- ▶ Свирање у грудима
- ▶ Промена телесне тежине
- ▶ Поремећај сна и расположења

## Знаци срчане слабости

- ▶ Повишен југуларни венски притисак
- ▶ Хепатојугуларни рефлукс
- ▶ Пукоти над плућима
- ▶ Периферни едеми
  
- ▶ Перкуторна тмулост над плућима
- ▶ Ритам галопа
- ▶ Шум на срцу
- ▶ Тахикардија, тахипнеја
- ▶ Хепатомегалија

# Дијагноза срчане инсуфицијенције у ПЗЗ

- ❑ Симптоми нису специфични, те је рана дијагноза отежана
- ❑ Присуство коморбидитета може компликовати откривање срчане инсуфицијенције
- ❑ Доступност додатне дијагностике:
  - ЕКГ
  - Натриуретски пептид (BNP, NT-proBNP)
  - Ехокардиографија
  - Рентгенски снимак грудног коша
  - Основне лабораторијске анализе (коморбидитети)
- ❑ Иницијална процена кардиолога и започињање терапије

# Етиологија срчане инсуфицијенције

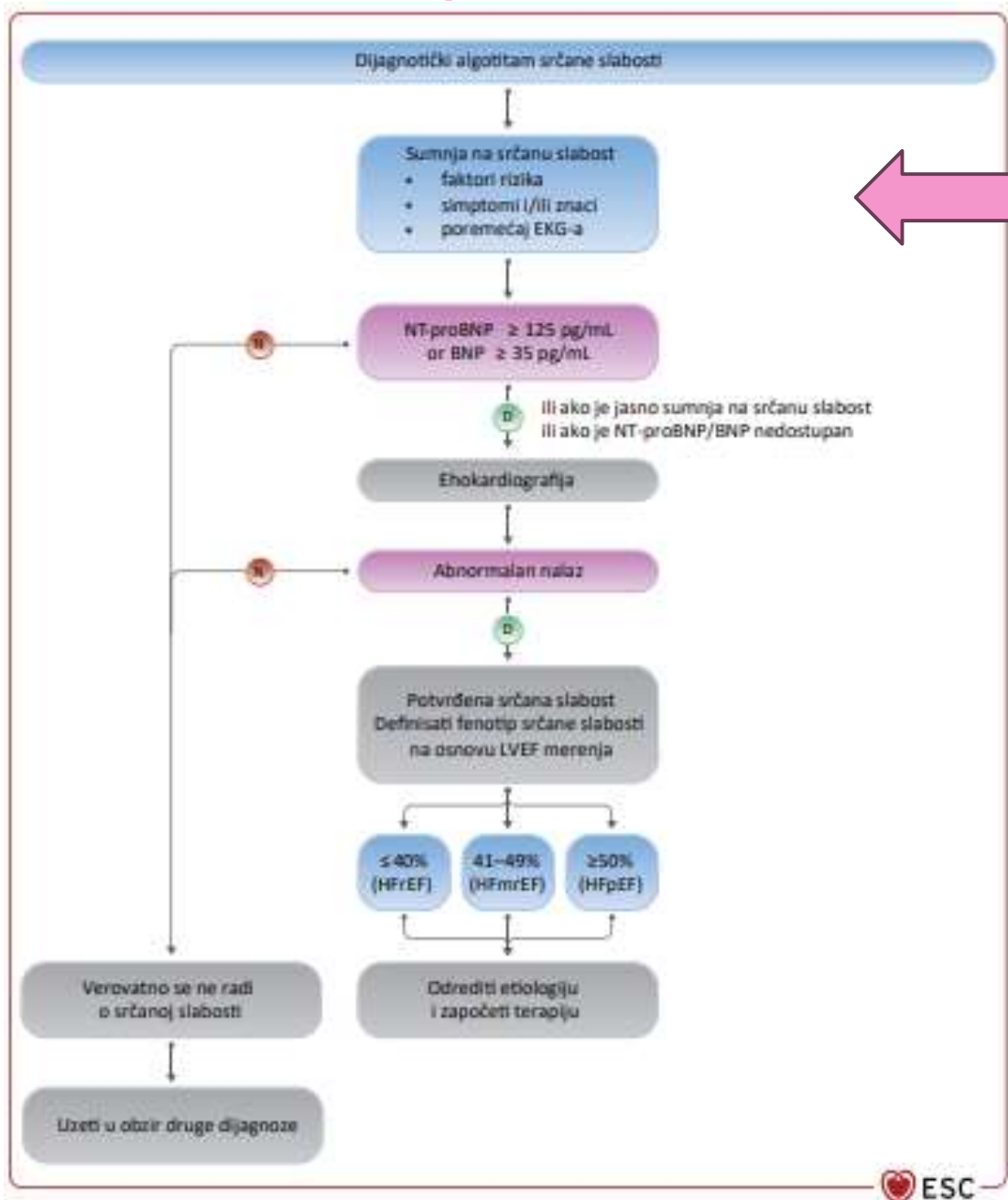
*Откривање етиологије је обавезно у дијагнози срчане слабости, јер специфичност патологије може одредити даље лечење.*

- Ишемијска болест срца
- Артеријска хипертензија
- Валвуларне мане
- Кардиомиопатије
- Болести перикарда
- Поремећаји ритма и спровођења
  
- Миокардитиси
- Конгениталне аномалије
- Лекови
- Метаболички поремећаји
- Болести ендокарда, складиштења и инфилтрација миокарда  
(нпр. радиотерапија, хемохроматоза, саркоидоза, неопластично)

# Преципитирајући фактори за развој срчане инсуфицијенције

- ▶ Инфекција
- ▶ Анемија
- ▶ Физички напор
- ▶ Фебрилност
- ▶ Прекомеран унос соли, течности, алкохола
- ▶ Ендокрини поремећаји
- ▶ Поремећаји ритма
- ▶ Операција, траума, емболија
- ▶ Трудноћа

# Дијагностички алгоритам



Примарна здравствена заштита  
Општа медицина, рана дијагноза

Могућности?

Код болесника са новонасталом или погоршањем  
срчане инсуфицијенције, гранична вредност NT-  
proBNP је 300 pg/ml, а за BNP 100 pg/ml

## Приказ 1.случаја *дан први*

- ▶ Мушкарац, старости 42 године,
- ▶ пушач, ожењен, домар у школи,
- ▶ јавио се на преглед код свог лекара опште медицине (2016.година) због мучнине и повраћања.
- ▶ Афебрилан, физикални налаз на срцу и плућима, и неуролошки налаз уредан,
- ▶ јетра се палпира на ребарном луку,
- ▶ ТА=130/80 mmHg, ЕКГ уредан налаз.
  
- ▶ Саветована рехидрација и мировање.



## Приказ 1.случаја *дан други*

- ▶ Сутрадан се боље осећао.
- ▶ Налаз лабораторије: укупни билирубин 39 mmol/l, AST 222 ij/l, ALT 163 ij/l, GGT 306 ij/l, благ анемијски синдром.
- ▶ Саветоване даље прегледе у том тренутку је одбио.
- ▶ Иначе, неколико месеци пре је лечен болнички због алкохолизма.

*дан шести* - Након 4 дана због гушења и бола у трбуху поново се јавља свом лекару, хитно је упућен гастроентерологу.

## Приказ 1.случаја 23 дана у болници

- ▶ Хоспитализован је у коронарној јединици, потом испитиван на одељењу кардиологије 23 дана, отпуштен из болнице под:
- ▶ Dg. Cardiomyopathia dilatativa decompensata; Laesio hepatis; Ethylismus chronica.
- ▶ На пријему повишене вредности маркера срчане некрозе (hsTN 36ng/ml) и инсуфицијенције (BNP 1579pg/ml).
- ▶ Бројне вирусолошке анализе негативне.
- ▶ Ултразвук абдомена: мањи перивезикуларни асцит и мањи обострани плеурални излив.
- ▶ Ултразвук срца: увећана ЛК, глобално хипоконтрактилна, ЕФ 15%, МР 3-4+, увећана ЛПК, увећана ДК, ТР 3+ и СПДК 56 mmHg, мањи перикардни излив.

## Приказ 1.случаја *на отпусту*

- ▶ Током хоспитализације учињен МР срца са гадолинијумом потврђује налаз ултразвука.
- ▶ Налаз селективне коронарографије уредан.
- ▶ У терапију уведени: диуретик, бета блокатор, ацетилсалицилна киселина, орални антикоагуланс, блокатор протонске пумпе.

### *након отпуста*

- ▶ На контролном прегледу УЗ параметри су били бољи (ЕФ=25-30%).
- ▶ Пацијент се током наредне 2 године редовно контролисао и често долазио у пратњи супруге.

## Приказ 1.случаја - питања за дискусију

1. Да ли је требало и било могуће спровести раније код приказаног пацијента скрининг на оштећење срца?
2. Да ли би данас терапија била другачија?
3. Да ли нас то још више обавезује на рану идентификацију особа са срчаном инсуфицијенцијом?

## Приказ 2.случаја - актуелно дешавање и ранија историја

- ▶ Мушкарац, старости 69 година, долази код лекара опште медицине у априлу 2023.године због упута за лабораторијске анализе.
- ▶ Том приликом рутински измерен ТА 165/85 mmHg, и додатним анамнестичким испитивањем утврђено да се пацијент уназад 3-4 месеца замара и мучи га сув кашаљ.
- ▶ Иначе, пацијент је лечен оперативно у јануару 2020.године због малигног тумора бубрега (учињена лева нефректомија), редовно се контролише код уролога.
- ▶ На рутинској контроли у априлу 2022.године дијагностикован метастатски карцином бубрежних ћелија у плућима, у терапију укључен сунитиниб, инхибитор протеин киназе, укључене у раст тумора.
- ▶ Последњих 6 година се лечи због артеријске хипертензије, атријалне фибрилације, хипотиреозе.

## Приказ 2.случаја - нови налази

- ▶ Сутрадан код ЛОМ лабораторијски налази неупадљиви (уредна ККС и биохемијске анализе, као и маркери запаљења), SARS CoV2 Ag тест негативан.
- ▶ ЛОМ затражио хитну кардиолошку консултацију, као и ванредну контролу грудног хирурга и пулмолога.
- ▶ Због прогресије промена на плућима затражено бронхолошко испитивање, у припреми учињена спирометрија - опструктивне сметње вентилације лаког степена (између осталог, пацијент је бивши пушач).

# Приказ 2.случаја - нови налази

□ Ново - Dg. Insufficiencia cordis congestiva  
(ЕФ 34%; NT-proBNP 1729 pg/ml)

□ Ново у Th.                   Valsartan, sakubitriol 26mg+24mg 1x1  
  Eplerenon 25 mg 1x1  
  Dapagliflozin 10mg 1x1

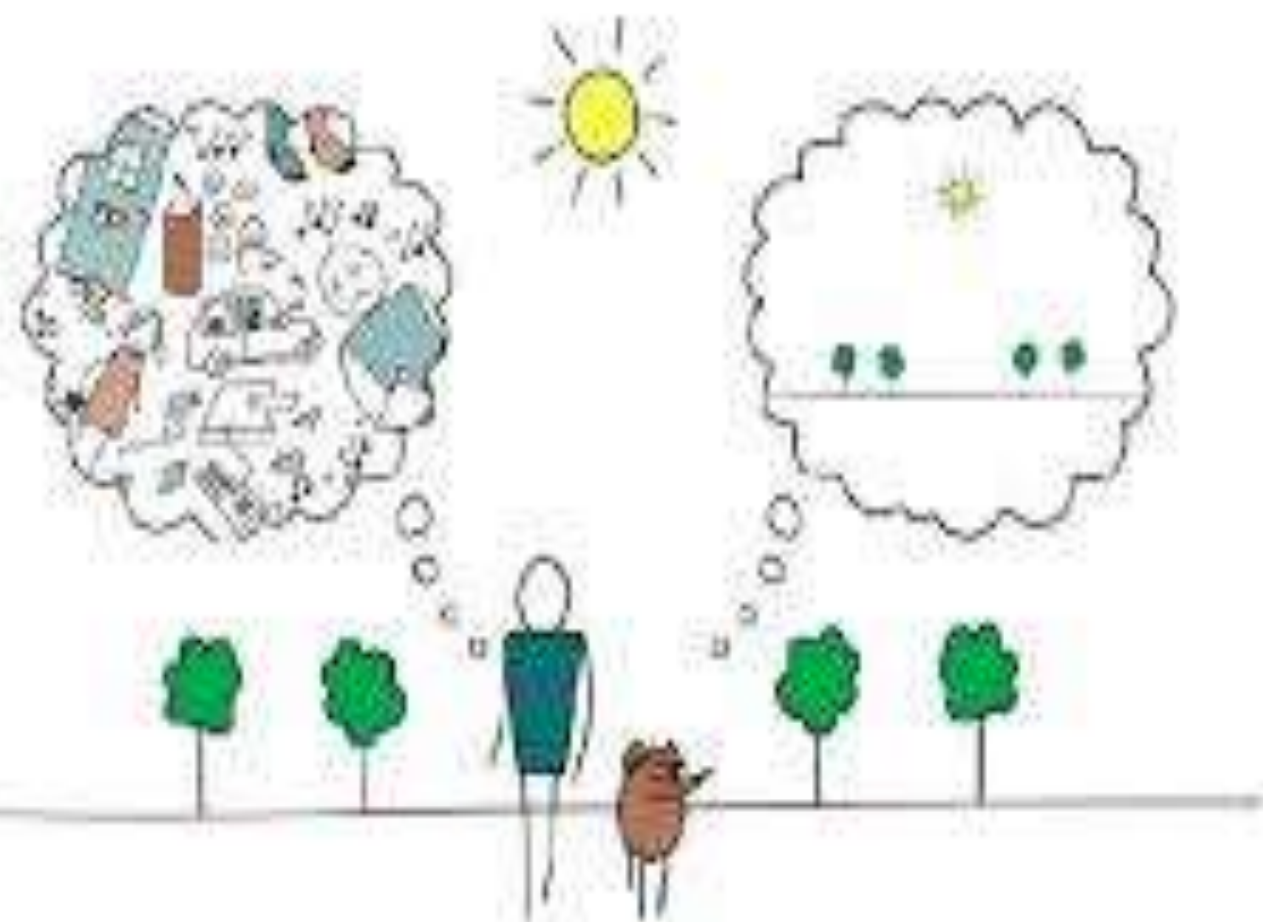
Остало у Th:                   Torasemid 10mg 1x1 (сада редовно)  
  Rivaroksaban 15mg 1x1  
  Bisoprolol 5mg 1x1  
  Euthyrox 25mcg 1x1

Искључено из Th: Enalapril 10mg 1x1

## Закључак

- ▶ Неопходна је стална фокусираност у свакодневном раду лекара опште медицине због разноврсности поремећаја са којима се среће.
- ▶ Лекар опште медицине мора поседовати широк спектар знања.
- ▶ Веома је важан свеобухватан приступ у збрињавању особа са срчаном инсуфицијенцијом.
- ▶ Раним откривањем поремећаја који могу довести до срчане инсуфицијенције, исту можемо превенирати.





Mind Full, or Mindful?

322

**MULTITASKING:  
THE ART OF  
MESSING UP  
SEVERAL  
THINGS AT  
ONCE.**

365