

Actualizare 2025 a Ghidurilor ESC/ EAS 2019 pentru managementul dislipidemiilor

**Dezvoltată de grupul de lucru pentru managementul
dislipidemiilor al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și
al Societății Europene de Ateroscleroză (EAS)**

**Autori/Membri ai Grupului de Lucru: François Mach *† (ESC
Chairperson) (Elveția), Konstantinos C. Koskinas *† (ESC
Chairperson) (Elveția), Jeanine E. Roeters van Lennep *† (EAS
Chairperson) (Țările de Jos), Lale Tokgözoğlu (Coordonator al
Grupului de Lucru) (Turcia), Lina Badimon (Spania), Colin Baigent
(Regatul Unit), Marianne Benn (Danemarca), Christoph J. Binder
(Austria), Alberico L. Catapano (Italia), Guy G. De Backer (Belgia),
Victoria Delgado (Spania), Natalia Fabin (Italia), Brian A. Ference
(Regatul Unit), Ian M. Graham (Irlanda), Ulf Landmesser (Germania),
Ulrich Laufs (Germania), Borislava Mihaylova (Regatul Unit),
Børge Grønne Nordestgaard (Danemarca), Dimitrios J. Richter
(Grecia), Marc S. Sabatine (Statele Unite ale Americii), și Grupul de
Documentare Științifică ESC/EAS**

Autori corespondenți: François Mach, Department of Cardiology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland. Tel: +41 22 372 71 92, Email: francois.mach@hug.ch

Konstantinos C. Koskinas, Department of Cardiology, Bern University Hospital - INSELSPIITAL, University of Bern, Bern, Switzerland. Tel: +41 31 632 50 00, Email: Konstantinos.Koskinas@insel.ch

Jeanine Roeters van Lennep, Department of Internal Medicine, Erasmus MC Cardiovascular Institute, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands. Tel: +31 (0)10 704 0 704, Email: j.roetersvanlennep@erasmusmc.nl

† Cei trei președinți au contribuit în mod egal la document și sunt autori corespondenți comuni.

**Afilierile autorilor/membrilor Grupului de Lucru sunt listate în secțiunea de informații despre autori.
Comitetul ESC pentru Ghiduri de Practică Clinică (CPG): listat în Appendix.**

Comunități subspecializate ESC care au participat la dezvoltarea acestui document:

Asociații: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Consilii: Council for Cardiology Practice Council on Basic Cardiovascular Science

Grupuri de Lucru: Boala cardiacă congenitală la adult, Aortă și boli vasculare periferice, Ateroscleroză și biologia vasculară, Farmacoterapie cardiovasculară, Chirurgie cardiovasculară, Biologia celulară a inimii, Fiziopatologia coronariană și microcirculația, Anatomie și patologie de dezvoltare, Tromboză.

Forum pentru pacienți

Acest articol este co-publicat cu permisiune în European Heart Journal și Atherosclerosis. © Societatea Europeană de Cardiologie și Societatea Europeană de Ateroscleroză 2025. Toate drepturile rezervate. Articolele sunt identice, cu excepția diferențelor stilistice, conform specificului fiecărei reviste. Oricare dintre citări poate fi utilizată atunci când este citat acest articol.

Recenzori ai documentului: Christian Eugen Mueller (Coordonator Review ESC) (Elveția), Heinz Drexel (Coordonator Review EAS) (Austria), Ana Abreu (Portugalia), Marianna Adamo (Italia), Suleman Aktaa (Regatul Unit), Folkert W. Asselbergs (Țările de Jos), Antonio Baldini (Italia), Giuseppe Boriani (Italia), Margarita Brida (Croatia), Marianne Brodmann (Austria), Edina Cenko (Italia), Nikolaos Dagres (Germania), Jörn Dopheide (Elveția), Christoph Ebenbichler (Austria), Estelle Gandjbakhch (Franța), Diana A. Gorog (Regatul Unit), Ioanna Gouni-Berthold (Germania), Luigina Guasti (Italia), Bettina Heidecker (Germania), Borja Ibanez (Spania), Stefan James (Suedia), Peter Juni (Regatul Unit), Marta Kahužna-Oleksy (Polonia), Konstantin A. Krychtiuk (Austria), Gregory Y.H. Lip (Regatul Unit), Roberto Lorusso (Țările de Jos), Felix Mahfoud (Elveția), Marco Metra (Italia), Inge Moelgaard (Danemarca), João Morais (Portugalia), Lis Neubeck (Regatul Unit), Steven E. Nissen (Statele Unite ale Americii), Elena Ostro (Austria/Elveția), Klaus G. Parhofer (Germania), Leopoldo Perez De Isla (Spania), Maurizio Pesce (Italia/Arabia Saudită), Zaneta Petrulioniene (Lituania), Eva Prescott (Danemarca), Ernst Rietzschel (Belgia), Bianca Rocca (Italia), Jose Fernando Rodriguez Palomares (Spania), Xavier Rossello (Spania), Anna Sannino (Germania), Anne Grete Semb (Norvegia), Jolanta Siller Matula (Germania), Thenral Socrates (Elveția), Felix C. Tanner (Elveția), Johann Wojta (Austria), Alberto Zambon (Italia), și Katja Zeppenfeld (Țările de Jos).

Toți experții implicați în dezvoltarea acestei Actualizări au transmis declarații de interese, care sunt prezentate într-un document suplimentar al Actualizării Focalizate. Consultați European Heart Journal online sau secțiunea aferentă de pe site-ul ESC pentru documentele suplimentare și tabelele de dovezi.

Declinarea responsabilității: Actualizarea Focalizată ESC/EAS reprezintă punctul de vedere al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) și a fost produsă după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale disponibile la momentul publicării. ESC și EAS nu sunt responsabile în cazul apariției oricărei contradicții, neconcordanțe și/sau ambiguități între această Actualizare și alte recomandări oficiale emise de autoritățile relevante de sănătate publică, în special cele legate de utilizarea adecvată a serviciilor medicale sau strategiilor terapeutice. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în considerare pe deplin Actualizarea atunci când își exercită judecata clinică, precum și în stabilirea și implementarea strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice. Cu toate acestea, actualizarea nu anulează responsabilitatea individuală a profesioniștilor de a lua decizii adecvate și exacte, în funcție de starea fiecărui pacient și în consultare cu acesta și, atunci când este cazul, cu îngrijitorul său. Actualizarea nu îi scutește pe profesioniștii din sănătate de obligația de a lua în considerare recomandările oficiale actualizate emise de autoritățile competente de sănătate publică și nici de verificarea reglementărilor aplicabile privind medicamentele și dispozitivele medicale înainte de a lua decizii clinice, precum și de a verifica dacă există o versiune mai recentă a acestui document. ESC și EAS avertizează că limbajul tehnic poate fi interpretat greșit și își declină orice responsabilitate în această privință.

Permisuni: Conținutul acestei Actualizări ESC/EAS a fost publicat doar pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată utilizarea comercială. Nicio parte a Actualizării nu poate fi tradusă sau reprodușă sub nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC și EAS. Pentru permisiuni, vă rugăm să trimiteți un email la: journals.permissions@oup.com.

Cuvinte-cheie: Ghiduri • Dislipidemie • Medicamente hipolipemice • Lipoproteine cu densitate mică • Lipoproteina(a) • Hipertrigliceridemie • Risc cardiovascular • Hipercolesterolemie familială • Sindroame coronariene acute

Traducere efectuată sub coordonarea Grupului de lucru de Ateroscleroză și Aterotromboză:
Codruț Florea, Răzvan Petre, Ovidiu Mitu, Roxana Rimbaș, Dragoș Vinereanu.

Cuprins

1. Preambul	3	9. Pacienți cu cancer cu risc mare sau foarte mare de toxicitate cardiovasculară legată de chimioterapie	16
2. Introducere	5	10. Suplimente alimentare	16
3. Estimarea riscului cardiovascular total și implicații pentru managementul dislipidemiilor	5	11. Tabele de dovezi	17
4. Noi terapii de reducere a LDL-colesterolului	9	12. Declarație privind disponibilitatea datelor	17
5. Combinația terapilor hipolipemice în timpul spitalizării inițiale pentru sindroame coronariene acute	12	13. Informații despre autori.....	17
6. Lipoproteina(a)	13	14. Appendix	17
7. Hipertrigliceridemia	13	15. Bibliografie.....	18
8. Prevenție primară la persoane cu infecție HIV	15		

Tabele de Recomandări

Tabelul de recomandări 1 — Recomandări pentru estimarea riscului cardiovascular la persoane fără boală cardiovasculară cunoscută (vezi și Date Suplimentare online, Tabelul de Dovezi 1)	10
Tabelul de recomandări 2 — Recomandări pentru scăderea farmacologică a colesterolului tip lipoproteine cu densitate mică (vezi și Date Suplimentare online, Tabelul de Dovezi 2)	10
Tabelul de recomandări 3 — Recomandări pentru terapia hipolipemiantă la pacienți cu sindroame coronariene acute (vezi și Date Suplimentare online, Tabelul de Dovezi 3)	12
Tabelul de recomandări 4 — Recomandări pentru măsurarea lipoproteinei(a) (vezi și Date Suplimentare online, Tabelul de Dovezi 4)	13
Tabelul de recomandări 5 — Recomandări pentru tratamentul medicamentos al pacienților cu hipertrigliceridemie (vezi și Date Suplimentare online, Tabelul de Dovezi 5)	15
Tabelul de recomandări 6 — Recomandări pentru terapia cu statine în prevenția primară la persoane cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi și Date Suplimentare online, Tabelul de Dovezi 6)	16
Tabelul de recomandări 7 — Recomandări pentru terapia cu statine la pacienți care primesc tratament oncologic (vezi și Date Suplimentare online, Tabelul de Dovezi 7)	16
Tabelul de recomandări 8 — Recomandări pentru suplimente alimentare (vezi și Date Suplimentare online, Tabelul de Dovezi 8)	17

Lista de tabele

Tabel 1 Clasele de recomandări	4
Tabel 2 Nivele de dovezi	4
Tabel 3 Categorii de risc cardiovascular	7
Tabel 4 Strategii de intervenție în funcție de riscul cardiovascular total și nivelurile netratate ale colesterolului LDL	7

Lista de figuri

Figura 1 Țintele terapeutice pentru colesterolul LDL în funcție de categoriile de risc cardiovascular total	9
Figura 2 Reducerea medie a nivelurilor de colesterol LDL cu diferite terapii farmacologice cu beneficii cardiovasculare demonstrate	11
Figura 3 Asociația dintre nivelurile Lp(a) și riscul pe parcursul vieții de evenimente cardiovasculare majore	14

Abrevieri și acronime

ACS	Sindroame coronariene acute
ALT	Alaninaminotransferază
ApoB	Apolipoproteina B
ApoC-III	Apolipoproteina C-III
ART	Terapie antiretrovirală
ASCVD	Boală cardiovasculară aterosclerotică
AST	Aspartataminotransferază
AVS	Stenoza aortică
CAC	Calciu coronarian
CI	Interval de încredere
CT	Tomografie computerizată
CV	Cardiovascular
CVD	Boală cardiovasculară
DHA	Acid docosahexaenoic
EAS	Societatea Europeană de Ateroscleroză
EMA	Agentia Europeană a Medicamentului
EPA	Acid eicosapentaenoic
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
FCS	Sindrom de chilomicronemie familială

FDA	Administrația pentru Alimente și Medicamente a SUA
FH	Hipercolesterolemie familială
HDL	Colesterolul tip lipoproteine cu densitate mare
HIV	Virusul imunodeficienței umane
HR	Raport de hazard
LDL C	Colesterolul tip lipoproteine cu densitate mică
Lp(a)	Lipoproteina(a)
LVEF	Fracția de ejeție a ventriculului stâng
mAb	Anticorp monoclonal
MACE	Evenimente adverse cardiovasculare majore
MI	Infarct miocardic
PCI	Intervenție coronariană percutană
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9
PPAR	Receptor activat de proliferator peroxizomal
PUFA	Acizi grași polinesaturați n-3
PWH	Persoane cu HIV
SCORE2	Evaluarea Sistematică a Riscului Coronarian 2
SCORE2-OP	Evaluarea Sistematică a Riscului Coronarian 2 – Persoane vârstnice
TC	Colesterol total
T1DM	Diabet zaharat tip 1
T2DM	Diabet zaharat tip 2
ULN	Limita superioară a normalului

1. Preambul

Ghidurile evaluează și rezumă dovezile disponibile, având scopul de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să propună cea mai bună abordare diagnostică sau terapeutică pentru un pacient cu o anumită afecțiune. Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) sunt destinate utilizării de către profesioniștii din sănătate, dar nu înlocuiesc responsabilitatea lor individuală de a lua decizii adecvate și precise în funcție de starea de sănătate a fiecărui pacient, în consultare cu pacientul sau, dacă este necesar, cu îngrijitorul acestuia, având în vedere principiile deciziilor medicale partajate. Totodată, profesioniștii din sănătate trebuie să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară privind medicamentele și dispozitivele în momentul prescrierii și să respecte normele etice ale profesiei lor.

Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC asupra unei teme date. Subiectele de ghid sunt selectate pentru actualizare în urma unei analize anuale a noilor dovezi realizate de Comitetul ESC pentru Ghiduri de Practică Clinică (CPG). Politicile și procedurile ESC pentru elaborarea și publicarea Ghidurilor ESC sunt disponibile pe site-ul ESC.

Actualizările intermediare sunt create când apar dovezi noi care ar putea influența practica clinică, înainte de publicarea următoarei actualizări complete a Ghidurilor. Această Actualizare include recomandări noi și revizuite pentru Ghidurile 2019 ESC/EAS privind managementul dislipidemiilor. Ghidurile integrale ESC/EAS 2019 sunt disponibile aici: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. Acest Grup de Lucru a fost selectat de ESC și EAS pentru a include profesioniști implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie, precum și metodologiști.

Grupurile de lucru ale Ghidurilor realizează o evaluare critică și o analiză a literaturii publicate privind abordările diagnostice și terapeutice, incluzând evaluarea raportului risc-beneficiu. Recomandările se bazează pe studii randomizate majore și pe

Tabelul 1. Clasele de recomandări

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați pentru a fi utilizați
Clasa I	Dovadă și/sau acord general potrivit căruia un anume tratament sau o procedură este benefică, utilă, eficientă.	Este recomandat/ este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie asupra utilității/eficacității unui anumit tratament sau proceduri.	
Clasa IIa	Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilită de dovezi/opinii.	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general potrivit căruia un anume tratament sau o procedură nu este utilă/eficace, și în anumite situații, poate fi dăunătoare.	Nu este recomandat

Tabelul 2. Nivelele de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trial-uri randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial randomizat sau din studii mari non-randomizate
Nivel de evidență C	Consensul opiniei experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.

analize sistematice și meta-analize relevante, atunci când acestea sunt disponibile. Căutări sistematice în literatură sunt efectuate în caz de controverse sau incertitudini pentru a se asigura că toate studiile cheie sunt luate în considerare. Pentru recomandările legate de diagnostic și prognostic sunt incluse și alte tipuri de dovezi, cum ar fi studii privind acuratețea diagnostică și studii axate pe dezvoltarea și validarea modelelor prognostice. Puterea fiecărei recomandări și nivelul dovezilor care o susțin sunt evaluate și punctate conform unor criterii predefinite, prezentate în [Tabelele 1 și 2](#). Măsurile raportate de pacienți privind rezultatele (PROMs) și măsurile raportate de pacienți privind experiența (PREMs) sunt, de asemenea, evaluate atunci când sunt disponibile, fiind utilizate ca bază pentru recomandări și/sau pentru discuții în aceste Ghiduri.

Tabelele de dovezi, care rezumă informațiile esențiale din studiile relevante, sunt elaborate pentru a facilita formularea recomandărilor, pentru a îmbunătăți înțelegerea recomandărilor după publicare și pentru a consolida transparența procesului de elaborare a Ghidurilor. Tabelele sunt publicate într-o secțiune separată a Ghidului Actualizat și fac referire la tabelele specifice de recomandări.

După un proces iterativ de deliberări, are loc prima rundă de vot în cadrul Grupului de Lucru pentru toate recomandările, înainte de începerea rundelor de revizuire. O a doua rundă de vot este realizată după finalizarea ultimei runde de revizuire și modificare. Pentru fiecare vot, Grupul de Lucru urmează procedurile de vot ale ESC, iar fiecare recomandare necesită acordul a cel puțin 75% dintre membrii votanți pentru a fi aprobată. Pot fi aplicate restricții de vot în funcție de declarațiile de interese.

Autorii și evaluatorii completează formulare privind declarațiile de interese pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflict de interese.

Aceste declarații sunt analizate conform regulilor ESC privind declarațiile de interese, care pot fi consultate pe site-ul ESC, și sunt compilate într-un raport publicat într-un document suplimentar al Ghidurilor. Finanțarea elaborării acestei Actualizări ESC/EAS a fost asigurată integral de ESC și EAS, fără implicarea industriei farmaceutice sau a altor entități din domeniul sănătății.

Comitetul ESC pentru Ghiduri de Practică Clinică (CPG) supraveghează și coordonează pregătirea noilor Ghiduri și a Actualizărilor și aprobă publicarea lor. Pe lângă revizuirea realizată de Comitetul ESC CPG, această Actualizare ESC/EAS a trecut prin multiple runde de evaluare pe o platformă online dedicată. Evaluarea a fost realizată de experți pe domenii, incluzând membri ai Societăților Naționale de Cardiologie din ESC și ai Comunităților Subspecializate relevante din ESC. Grupul de Lucru pentru Actualizare 2025 a analizat toate comentariile și a fost obligat să răspundă tuturor celor clasificate ca majore. După revizuirile corespunzătoare, Grupul de Lucru, Comitetul ESC CPG și Comitetul Executiv EAS au aprobat documentul final pentru publicare în *European Heart Journal* și *Atherosclerosis*.

Dacă nu este menționat altfel, conținutul Actualizării se referă la sex, înțeles ca starea biologică de bărbat sau femeie, definită prin gene, hormoni și organe sexuale. Utilizarea off-label a medicamentelor poate fi prezentată în această Actualizare dacă există un nivel suficient de dovezi care arată că poate fi considerată adecvată din punct de vedere medical pentru o anumită afecțiune. Cu toate acestea, deciziile privind utilizarea off-label trebuie luate de profesionistul responsabil, cu o atenție deosebită pentru regulile etice din domeniul sănătății, situația specifică a pacientului, consimțământul pacientului și reglementările sanitare specifice fiecărei țări.

2. Introducere

De la publicarea Ghidurilor ESC/EAS din 2019 pentru managementul dislipidemiilor: modificarea lipidică pentru reducerea riscului cardiovascular (CV),¹ au existat mai multe studii clinice randomizate care ar putea modifica modul de gestionare a pacienților înainte de următoarea actualizare completă a Ghidurilor pentru dislipidemie. Această actualizare concentrată din 2025 abordează schimbările în recomandări pentru tratamentul dislipidemiilor bazate pe dovezi noi publicate până la 31 martie 2025. Toate studiile clinice randomizate majore și meta-analizele publicate după apariția Ghidurilor ESC/EAS din 2019 au fost prezentate și discutate în detaliu înainte ca un consens să fie atins privind eventualele clase de recomandări (vezi [Tabelul 1](#)) și nivelurile de dovezi (vezi [Tabelul 2](#)) ce urmau a fi atribuite; acestea au fost apoi supuse votului pentru includere de către toți membrii Grupului de Lucru. Membrii cu conflicte de interese declarate în anumite subiecte au fost rugați să se abțină de la votul asupra acelor subiecte.

Grupul de Lucru a analizat și discutat următoarele studii, trialuri și meta-analize noi: Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) și Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons (SCORE2-OP) pentru estimarea riscului CV pe 10 ani;^{2,3} CLEAR Outcomes [Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL (adenosine triphosphate-citrate lyase)-Inhibiting Regimen];⁴ ELIPSE HoFH (Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemie);⁵ APPROACH (Reduction of Tryglicerides Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome);⁶ REPRIEVE (Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection);⁷ STRENGTH (Long-term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia);⁸ STOP-CA (Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction);⁹ SPORT (Supplements, Placebo, or Rosuvastatin Study);¹⁰ și OMEMI (Omega-3 Fatty Acids in Elderly with Myocardial Infarction).¹¹ Pe lângă aceste trialuri, Grupul de Lucru a analizat și discutat: terapia combinată cu statină la doze mari plus ezetimib și intensificarea terapiei de reducere a lipidelor în timpul spitalizării inițiale la pacienții cu sindroame coronariene acute (ACS), precum și date noi privind lipoproteina(a) [Lp(a)] ca modulator de risc.

Doar rezultatele care ar conduce la recomandări noi sau modificate de Clasa I/IIa sau Clasa III au fost selectate pentru includerea în Tabelele de Recomandări. Toate recomandările noi incluse în această actualizare concentrată sunt adiționale recomandărilor Ghidurilor ESC/EAS din 2019 pentru managementul dislipidemiilor, iar toate recomandările modificate înlocuiesc recomandările Ghidurilor ESC/EAS din 2019 pentru managementul dislipidemiilor.

După deliberări corespunzătoare, Grupul de Lucru a decis să actualizeze recomandările pentru următoarele secțiuni ale Ghidurilor ESC/EAS din 2019 pentru managementul dislipidemiilor:

- Recomandări pentru estimarea riscului CV, cu implementarea noilor algoritmi de predicție a riscului SCORE2 și SCORE2-OP.
- Recomandări privind terapiile de reducere a colesterolului LDL (LDL-C), inclusiv două noi agenți pentru tratamentul LDL-C (acid bempedoic și evinacumab, specific pentru pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă) (FH).

- Recomandări pentru terapia de reducere a lipidelor în timpul spitalizării inițiale pentru ACS.
- Recomandări privind Lp(a).
- Recomandări pentru tratamentul medicamentos la pacienții cu hipertrigliceridemie.
- Recomandări pentru terapia cu statine în prevenția primară a bolilor cardiovasculare (CVD) la persoanele cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).
- Recomandări pentru terapia cu statine la pacienții cu cancer cu risc ridicat sau foarte ridicat de toxicitate CV asociată chimioterapiei.
- Recomandări privind suplimentele alimentare.

3. Estimarea riscului cardiovascular total și implicațiile pentru managementul dislipidemiei

Ateroscleroza este cauzată de depunerea progresivă de LDL-C și alte lipoproteine care conțin apolipoproteina B (ApoB) în peretele arterial, ceea ce declanșează o cascadă de reacții inflamatorii care duc la formarea și progresia plăcii aterosclerotice. Pe măsură ce mai multe lipoproteine aterogene se acumulează în peretele arterial în timp, placa aterosclerotică se dezvoltă treptat, iar riscul de a avea un eveniment cardiovascular (CV) aterosclerotic acut crește. LDL-C nu este doar un factor de risc pentru boala cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD), ci – la fel ca alte lipoproteine care conțin ApoB – este o cauză directă a ASCVD;¹² prin urmare, reducerea nivelurilor plasmatiche de LDL-C ar trebui să fie principalul obiectiv pentru prevenirea evenimentelor CV aterosclerotice.

În practica clinică, concentrația LDL-C circulant care se poate depozita în peretele arterial este estimată prin măsurarea nivelului plasmatic de LDL-C, care reprezintă cantitatea totală de colesterol transportată de lipoproteinele cu densitate mică. Obiectivul estimării riscului unei persoane de a avea un eveniment CV aterosclerotic este de a identifica indivizii cu risc crescut care pot beneficia de intervenții pentru scăderea LDL-C și a altor cauze modificabile de ASCVD. Beneficiul clinic al reducerii LDL-C depinde de gradul reducerii obținute; prin urmare, persoanele cu risc CV mai mare necesită o reducere mai intensă a LDL-C pentru a obține același nivel absolut de risc CV rezidual sub tratament în comparație cu persoanele cu risc mai scăzut. De exemplu, presupunând o reducere proporțională (relativă) medie de 20% a riscului pentru fiecare mmol/L de scădere a LDL-C,¹³ reducerea LDL-C cu 1 mmol/L (38,67 mg/dL) ar reduce riscul unei persoane cu risc absolut de 20% de a avea un eveniment CV aterosclerotic acut la 16% (adică o reducere relativă de 20%, dar o reducere absolută de 4%), în timp ce la o persoană cu risc absolut de 10% ar scădea riscul la 8% (o reducere relativă de 20%, dar absolută de 2%). Această Actualizare continuă să susțină conceptul prezentat în Ghidurile ESC/EAS 2019¹ conform căruia riscul absolut estimat al unei persoane de a avea un eveniment CV acut ar trebui utilizat pentru a ghida intensitatea reducerii LDL-C. Recunoaștem, de asemenea, că reducerea riscului CV obținută prin scăderea nivelului de lipide aterogene pare să fie mai mare la vârste mai tinere.^{14,15}

Numeroase studii randomizate au demonstrat că reducerea LDL-C scade riscul de infarct miocardic (IM) fatal și non-fatal și de accident vascular cerebral ischemic,¹³ precum și evenimente ischemice în teritoriile arteriale periferice.¹⁶ Prin urmare,

deoarece morbiditatea CVD (IM non-fatal și AVC non-fatal), combinată cu mortalitatea CVD, reflectă mai bine povara totală a ASCVD și în concordanță cu Ghidurile ESC 2021 privind prevenția CVD,¹⁷ această Actualizare susține utilizarea scorurilor de risc precum SCORE2 și SCORE2-OP (în locul algoritmului SCORE) pentru estimarea riscului de MI, accident vascular cerebral ischemic sau eveniment CV aterosclerotic fatal în următorii 10 ani la persoanele fără CVD cunoscută, cu vârsta între 40 și 89 de ani (*Tabelul de recomandări 1*).

În timp ce calcularea SCORE se baza pe nivelul de colesterol total al individului, colesterolul non-HDL (care se calculează ca colesterol total minus HDL-C) este utilizat ca variabilă de intrare în algoritmi SCORE2 și SCORE2-OP. Mai mult, în timp ce algoritmul SCORE evalua riscul pe 10 ani de CVD fatal la persoane cu vârsta până la 70 de ani, algoritmi SCORE2/SCORE2-OP (accesibili la <http://www.heartscore.org>) pot estima riscul pe 10 ani atât pentru evenimente CV fatale, cât și non-fatale, inclusiv la persoane aparent sănătoase cu vârsta ≥70 de ani (până la 89 de ani). SCORE2 și SCORE2-OP sunt calibrate pentru patru grupuri de țări (risc CV scăzut, moderat, ridicat și foarte ridicat), pe baza ratelor naționale de mortalitate CV;^{2,3} detalii și tabelele de risc pentru aceste grupuri de țări se găsesc în Ghidurile ESC 2021 pentru prevenția CVD.¹⁷

Tabelul 3 prezintă definițiile actualizate pentru riscul cardiovascular (CVD) foarte mare, mare, moderat și scăzut, folosind SCORE2/SCORE2-OP în locul algoritmului SCORE pentru persoanele aparent sănătoase (prevenție primară). Acest tabel este menit să înlocuiască *Tabelul 4* din Ghidurile ESC/EAS 2019.¹ Ca principiu general, se estimează că riscul de evenimente CV totale este de 2–3 ori mai mare decât riscul de evenimente CV fatale, deși acest raport poate varia considerabil în funcție de vârstă și sex. În această Actualizare s-a utilizat un multiplicator de 2x pentru a converti pragurile anterioare bazate pe SCORE¹⁷ în pragurile bazate pe SCORE2 sau SCORE2-OP pentru definirea diferitelor categorii de risc CV total. Este important de remarcat că acest Grup de Lucru continuă să sublinieze că riscul este un continuum, iar valorile limită utilizate în orice model de risc CV pentru a defini diferite niveluri de risc sunt, în parte, arbitrare și se bazează pe nivelurile de risc la care beneficiul este evident în studiile clinice. Prin urmare, pragurile bazate pe SCORE2 și SCORE2-OP prezentate în acest document (*Tabelul 3*) reflectă acest concept.

Deoarece modelele existente de risc CV la nivel populațional sunt instrumente relativ groasere pentru predicția riscului individual,¹⁸ acordarea atenției unor caracteristici suplimentare despre care se știe că cresc riscul CV este rezonabilă pentru a rafina evaluarea riscului, așa cum a fost discutat deja în Ghidurile ESC 2021 privind prevenția.¹⁷ Acest lucru este deosebit de relevant pentru persoanele aflate în jurul pragurilor de decizie terapeutică (*Tabelul de recomandări 1*). Condițiile clinice și biomarkerii selectați care pot fi considerați modificatori de risc sunt rezumați în *Caseta 1*. Prezența acestora poate susține reclassificarea unei persoane într-o categorie de risc mai mare decât cea calculată prin algoritmul SCORE2 sau SCORE2-OP și poate ghida astfel deciziile privind obiectivele LDL-C și intervențiile de scădere a lipidelor.

Această Actualizare susține recomandarea de Clasă IIa din Ghidurile ESC/EAS 2019¹ conform căreia povara plăcii arteriale (carotidiene și/sau femorale) ar trebui considerată un modificator de risc la indivizii cu risc scăzut sau moderat. Studii recente au furnizat dovezi importante privind riscul clinic asociat cu

ateroscleroza subclinică documentată prin imagistică coronariană sau arterială periferică la persoane fără ASCVD clinic.¹⁹ Deși nu există studii randomizate care să arate că utilizarea scorului de calciu coronarian (CAC) pentru clasificarea riscului CV și ghidarea managementului terapeutic îmbunătățește rezultatele CV, totuși luarea în considerare a CAC îmbunătățește atât discriminarea, cât și reclassificarea.²⁰ Un scor CAC crescut a fost asociat, într-o manieră gradată, cu un risc mai mare de evenimente CV adverse la persoanele fără ASCVD clinic (prevenție primară);^{21,23} la valori foarte crescute ale CAC (de ex., CAC >300), riscul a fost similar sau chiar mai mare decât riscul pacienților cu ASCVD clinic cunoscut (prevenție secundară).^{24,25} În schimb, un scor CAC de zero a fost asociat cu un risc mai scăzut de evenimente ASCVD și mortalitate la persoane cu risc CV estimat scăzut până la moderat.²⁶ Luarea în considerare a CAC îmbunătățește acuratețea riscului CV prezis de algoritmul SCORE2.²⁷ Deși prezența plăcii semnificative (de obicei, obstructive) la angiografia coronariană invazivă sau CT a fost definită ca un element de risc CV foarte mare în Ghidurile ESC/EAS 2019,¹ prezența unei ateroscleroze coronariene mai puțin avansate, cu plăci non-obstructive, a fost demonstrată recent ca fiind asociată cu un risc crescut de infarct miocardic ulterior.²⁸ Pe acest fundal, deși imagistica coronariană sau măsurarea CAC nu sunt indicate ca teste de screening larg pentru estimarea riscului CV, această Actualizare include o recomandare nouă conform căreia prezența aterosclerozei subclinice prin imagistică sau un scor CAC crescut, dacă este măsurat, ar trebui considerate modificatori de risc la persoanele cu risc moderat sau persoane aflate în jurul pragurilor de decizie terapeutică (*Tabelul de recomandări 1*). Totuși, trebuie remarcat faptul că tratamentul cu statine poate duce la reducerea plăcii bogate în lipide și la creșterea calcificării, indicând stabilizarea plăcii;^{29,30} prin urmare, scorul CAC trebuie interpretat cu precauție la pacienții tratați cu statine.

Pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (T2DM) fără ASCVD, Ghidurile ESC 2023 pentru managementul CVD la pacienții cu diabet recomandă utilizarea algoritmului SCORE2-Diabetes pentru estimarea riscului CV la 10 ani.^{31,32}

Este important de menționat că obiectivele de tratament pentru LDL-C (*Figura 1*) și recomandările terapeutice (*Tabelul 4*) pentru persoanele din fiecare categorie de risc nu s-au schimbat față de Ghidurile ESC/EAS 2019.¹ Intensitatea reducerii recomandate a LDL-C continuă să fie determinată de nivelul de risc al individului. Studii anterioare au indicat o posibilă subestimare a riscului CV bazat pe SCORE2 și SCORE2-OP¹⁸ și un potențial tratament insuficient cu terapii de reducere a lipidelor în prevenție primară dacă statinele ar fi recomandate doar persoanelor cu risc foarte mare.³³ Este esențial, totuși, așa cum s-a subliniat în Ghidurile ESC/EAS 2019,¹ că recomandarea de a iniția tratament farmacologic de scădere a LDL-C în prevenția primară nu este limitată la persoanele cu risc foarte mare, ci depinde atât de riscul CV estimat, cât și de valorile LDL-C de bază (netratate) (*Tabelul 4*). Acest concept a fost ilustrat anterior în *Tabelul 5* din Ghidurile ESC/EAS 2019 și este descris acum (fără modificări față de Ghidurile din 2019) în *Tabelul de recomandări 1*.

Subliniem în continuare că algoritmi SCORE2 și SCORE2-OP au fost derivați din cohorte de participanți fără ASCVD clinic care nu urmau tratament de scădere a lipidelor. Drept urmare, acești algoritmi nu trebuie utilizați pentru estimarea riscului la persoanele cu ASCVD existent sau la persoanele aflate deja sub tratament hipolipemiant, și nu trebuie utilizați

pentru „re-evaluarea” riscului pe baza valorilor lipidice măsurate după inițierea tratamentului recomandat de Ghiduri.

În final, acest Grup de Lucru subliniază că ateroscleroza este o boală cronică, progresivă, care începe devreme în viață și progresează lent în timp, iar expunerea cumulativă la niveluri crescute de LDL-C la vârste tinere este asociată cu un risc ASCVD mai mare ulterior.³⁴ În schimb, expunerea la niveluri mai scăzute de lipide aterogene la vârste tinere are potențialul de a reduce riscul pe durata vieții de a dezvolta CVD³⁵ și de a limita progresia suplimentară a aterosclerozei subclinice.¹⁵ Discrepanța dintre înțelegerea biologică a modului în care se dezvoltă ateroscleroza și consecințele practice ale luării deciziilor terapeutice pe

baza riscului la 10 ani subliniază necesitatea dezvoltării unei noi generații de algoritmi de estimare a riscului și beneficiului. Acești algoritmi ar trebui să: (i) estimeze adecvat riscul pe durata vieții de a avea un eveniment CV acut pentru toate persoanele, indiferent de vârstă, și (ii) ofere ghidaj personalizat privind momentul optim și intensitatea reducerii LDL-C necesare fiecărei persoane pentru a reduce riscul rămas pe durata vieții de a dezvolta un eveniment CV aterosclerotic.

Tabelul 3 Categoriile de risc cardiovascular

Risc foarte înalt	Persoane cu oricare dintre următoarele: • ASCVD documentată, fie clinic, fie neechivoc prin imagistică. ASCVD documentată include antecedente de SCA (IM sau angină instabilă), sindroame coronariene cronice, revascularizare coronariană (PCI, CABG și alte proceduri de revascularizare arterială), AVC și AIT, precum și boală arterială periferică. ASCVD documentată neechivoc prin imagistică include constatări predictive pentru evenimente clinice, precum plăci semnificative^a la angiografia coronariană sau CT ori la ecografia carotidiană sau femurală sau un scor CAC marcat crescut prin CT^b. • DZ cu afectare de organ-țintă^c sau cu cel puțin trei factori majori de risc, sau debut precoce al DZ tip 1, cu durată lungă (>20 ani). • BRC severă (eRFG <30 mL/min/1,73 m²). • SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥20% pentru riscul de BCV fatal sau non-fatal la 10 ani. • HF cu ASCVD sau cu un alt factor major de risc.
Risc înalt	Persoane cu oricare dintre următoarele: • Factori de risc individuali marcat crescuți, în special colesterol total >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4,9 mmol/L (>190 mg/dL) sau TA ≥180/110 mmHg. • Pacienți cu HF fără alți factori majori de risc. • Pacienți cu DZ fără afectare de organ-țintă^c, cu durată a DZ ≥10 ani sau cu un alt factor de risc suplimentar. • BRC moderată (eRFG 30–59 mL/min/1,73 m²). • SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥10% și <20% pentru riscul de BCV fatal sau non-fatal la 10 ani.
Risc moderat	Persoane cu oricare dintre următoarele: • Pacienți tineri (DZ tip 1 <35 ani; DZ tip 2 <50 ani) cu durată a DZ <10 ani, fără alți factori de risc. • SCORE2 sau SCORE2-OP calculat ≥2% și <10% pentru riscul de BCV fatal sau non-fatal la 10 ani.
Risc scăzut	• SCORE2 sau SCORE2-OP calculat <2% pentru riscul de BCV fatal sau non-fatal la 10 ani.

ASCVD, boală cardiovasculară aterosclerotică; SCA, sindroame coronariene acute; TA, tensiune arterială; CABG, bypass aorto-coronarian; CAC, calcii coronarian; BRC, boală renală cronică; CT, tomografie computerizată; BCV, boală cardiovasculară; DZ, diabet zaharat; eRFG, rata de filtrare glomerulară estimată; HF, hipercolesterolemie familială; LDL-C, colesterol lipoproteic cu densitate joasă; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutană; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2 persoane vârstnice; DZ tip 1 (T1DM), diabet zaharat tip 1; DZ tip 2 (T2DM), diabet zaharat tip 2; CT, colesterol total; AIT, atac ischemic tranzitor.

^aDe obicei definită prin stenoză >50%.

^bDe exemplu, scor CAC >300.

^cAfectarea de organ-țintă este definită ca microalbuminurie, retinopatie sau neuropatie.

Tabelul 4. Strategii de intervenție în funcție de riscul cardiovascular total și nivelurile de colesterol LDL fără tratament

	Nivele de colesterol netratat					
Risc CV total	<1.4 mmol/L	1.4 to <1.8 mmol/L	1.8 to <2.6 mmol/L	2.6 to <3.0 mmol/L	3.0 to <4.9 mmol/L	≥4.9 mmol/L
	<55 mg/dL	55 to <70 mg/dL	70 to <100 mg/dL	100 to <116 mg/dL	116 to <190 mg/dL	≥190 mg/dL ^a
Scăzut	Recomandări privind stilul de viață	Recomandări privind stilul de viață	Recomandări privind stilul de viață	Recomandări privind stilul de viață	Modificarea stilului de viață, adăugarea unui medicament dacă nu este controlat	N/A ^a
Moderat	Recomandări privind stilul de viață	Recomandări privind stilul de viață	Recomandări privind stilul de viață	Modificarea stilului de viață, adăugarea unui medicament dacă nu este controlat	Modificarea stilului de viață, adăugarea unui medicament dacă nu este controlat	N/A ^a
Înalt	Recomandări privind stilul de viață	Recomandări privind stilul de viață	Modificarea stilului de viață, adăugarea unui medicament dacă nu este controlat	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă
Foarte înalt: prevenție primară	Modificarea stilului de viață, adăugarea unui medicament dacă nu este controlat	Modificarea stilului de viață, adăugarea unui medicament dacă nu este controlat	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă
Foarte înalt: prevenție secundară	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă	Modificarea stilului de viață și intervenție medicamentoasă concomitentă

CV, cardiovascular; LDL-C, colesterol lipoproteine cu densitate joasă; N/A, neaplicabil.

^a La persoanele cu niveluri de LDL-C netratat ≥4,9 mmol/L, riscul cardiovascular total este deja cel puțin înalt (**Tabelul 3**).

Caseta 1 Modificatori de risc de luat în considerare dincolo de estimarea riscului bazată pe algoritmi SCORE2 și SCORE2-OP

Condiții demografice/clinice

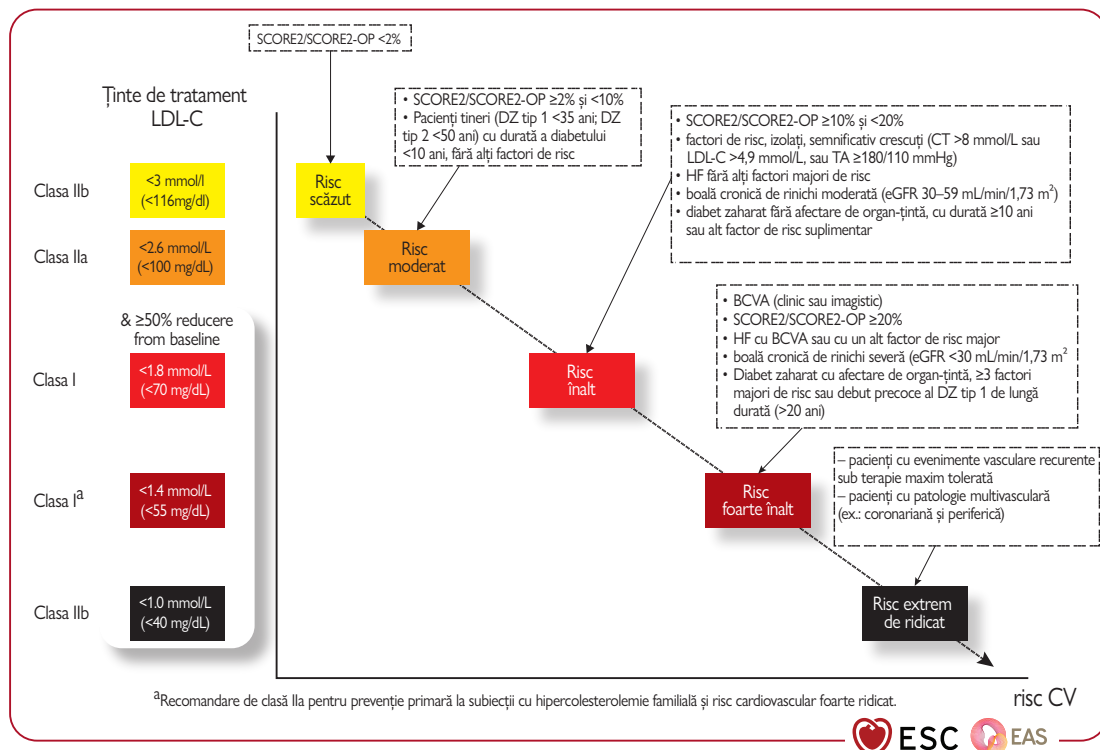
- Istoric familial de BCV prematura (bărbați: <55 ani; femei: <60 ani)
- Etnicitate cu risc ridicat (de exemplu, sud-asiatică)
- Simptome de stres și factori de stres psiho-social
- Dezavantaj social
- Obezitate
- Inactivitate fizică
- Tulburări cronice mediate imun sau inflamatorii
- Tulburări psihiatrice majore
- Istoric de menopauză prematură
- Pre-eclampsie sau alte tulburări hipertensive ale sarcinii
- Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- Sindrom de apnee obstructivă în somn

Biomarkeri

- hs-CRP persistent crescut (>2 mg/L)
- Lp(a) crescut [>50 mg/dL (>105 nmol/L)]

CVD, boală cardiovasculară; hs-CRP, proteină C reactivă cu sensibilitate înaltă; Lp(a), lipoproteină(a).

Figura 1. Ținte terapeutice pentru colesterolul LDL în funcție de categoriile de risc cardiovascular total.



BCVA, boală cardiovasculară aterosclerotică; TA, tensiune arterială; BCR, boală cronică de rinichi; DZ, diabet zaharat; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; HF, hipercolesterolemie familială; LDL-C, colesterol LDL (lipoproteine cu densitate joasă); SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2–Older Persons; DZ1, diabet zaharat tip 1; DZ2, diabet zaharat tip 2; CT, colesterol total.

4. Noile terapii de reducere a colesterolului LDL

Acidul bempedoic este o moleculă mică administrată oral, care inhibă sinteza colesterolului prin inhibarea citrat-liasei ATP, o enzimă citosolică situată în amonte de calea 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductază.⁴⁰ Acidul bempedoic este un prodrug, iar enzima activatoare (acil-CoA sintetaza-1 cu lanț foarte lung) nu este exprimată în mușchiul scheletic.⁴¹ Tratamentul cu acid bempedoic prezintă evenimente adverse musculare similare cu placebo.^{40, 42} Acidul bempedoic (disponibil într-o singură doză de 180 mg/zi) reduce nivelurile LDL-C cu aproximativ 23% în monoterapie, aproximativ 18% atunci când este administrat pe fondul terapiei cu statine^{40, 42} și cu 38% atunci când este administrat într-o combinație cu doză fixă cu ezetimib.^{43, 44} Tratamentul cu acid bempedoic a redus proteina C reactivă și nu a determinat creșterea nivelurilor hemoglobinei A1c la pacienții cu normoglicemie sau prediabet.⁴⁵ Studiile de randomizare mendeliană au demonstrat că o variantă genetică ce mimează efectul inhibiției citrat-liasei ATP și scăderea nivelurilor plasmatiche de LDL-C prin același mecanism de acțiune este asociată cu reduceri similare ale riscului de boli cardiovasculare (BCV) ca în cazul statinelor și al altor medicamente

non-statinice de scădere a lipidelor, cu beneficii demonstrate per unitate de scădere a LDL-C.⁴⁶

Studiul CLEAR Outcomes a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, conceput pentru a determina potențialul acidului bempedoic de reducere a riscului cardiovascular la pacienți intoleranți la statine și cu risc crescut de a dezvolta evenimente cardiovasculare majore (MACE) într-o perioadă mediană de urmărire de 40,6 luni.⁴ Un total de 13 970 pacienți au fost randomizați, aproximativ 70% fiind în prevenție secundară și 30% în prevenție primară. Pacienții care luau o doză mică de statină (doză zilnică de atorvastatină <10 mg sau echivalent) au fost acceptați în studiu, reprezentând 23% din populația totală. Diferența medie în timp a nivelului LDL-C între brațul cu acid bempedoic și placebo a fost de 0,57 mmol/L (22 mg/dL). Tratamentul cu acid bempedoic a redus rata MACE, definit ca un compozit între deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral (AVC) sau revascularizare coronariană, cu 13% [raport de risc (HR) 0,87; interval de încredere (IC) 95%: 0,79–0,96; P = .004]. Nu a existat un efect aparent asupra mortalității cardiovasculare (HR 1,04; IC 95%: 0,88–1,24). Reducerea riscului cardiovascular cu acid bempedoic este similară cu cea obținută cu statine pentru aceeași magnitudine absolută de reducere a LDL-C.⁴⁷ Rata de mialgie a fost

Tabel de recomandări 1 Recomandări pentru estimarea riscului cardiovascular la persoanele fără boală cardiovasculară cunoscută (a se vedea și Date suplimentare online, Tabelul de dovezi 1)

Recomandări	Clasă	Nivel
SCORE2 este recomandat la persoanele aparent sănătoase cu vârsta <70 de ani, fără ASCVD stabilită, DZ, BRC, tulburări genetice/rare ale lipidelor sau ale TA, pentru estimarea riscului de BCV fatal și non-fatal la 10 ani. ^a	I	B
SCORE2-OP este recomandat la persoanele aparent sănătoase cu vârsta ≥70 de ani, fără ASCVD stabilită, DZ, BRC, tulburări genetice/rare ale lipidelor sau ale TA, pentru estimarea riscului de BCV fatal și non-fatal la 10 ani. ^a	I	B
Prezența aterosclerozei coronariene subclinice evidențiate imagistic sau un scor CAC crescut prin CT ar trebui luate în considerare ca modificatori de risc la persoanele cu risc moderat sau la cele aflate în jurul pragurilor de decizie terapeutică, pentru a îmbunătăți clasificarea riscului. ^b	IIa	B
Modificatorii de risc ^c ar trebui luați în considerare la persoanele cu risc moderat sau la cele aflate în jurul pragurilor de decizie terapeutică, pentru a îmbunătăți clasificarea riscului. ^d	IIa	B
În prevenția primară ^e , terapia farmacologică de scădere a LDL-C este recomandată la persoanele: • cu risc foarte înalt și LDL-C ≥1,8 mmol/L (70 mg/dL), sau • cu risc înalt și LDL-C ≥2,6 mmol/L (100 mg/dL), în pofida optimizării măsurilor non-farmacologice, pentru reducerea riscului de BCV.	I	A
În prevenția primară ^e , terapia farmacologică de scădere a LDL-C ar trebui luată în considerare la persoanele: • cu risc foarte înalt și LDL-C ≥1,4 mmol/L (55 mg/dL), dar <1,8 mmol/L (70 mg/dL), sau • cu risc înalt și LDL-C ≥1,8 mmol/L (70 mg/dL), dar <2,6 mmol/L (100 mg/dL), sau • cu risc moderat și LDL-C ≥2,6 mmol/L (100 mg/dL), dar <4,9 mmol/L (190 mg/dL), sau • cu risc scăzut și LDL-C ≥3,0 mmol/L (116 mg/dL), dar <4,9 mmol/L (190 mg/dL), în pofida optimizării măsurilor non-farmacologice, pentru reducerea riscului de BCV.	IIa	A

ASCVD, boală cardiovasculară aterosclerotică; TA, tensiune arterială; CAC, calciu coronarian; BRC, boală renală cronică; CT, tomografie computerizată; BCV, boală cardiovasculară; DZ, diabet zaharat; LDL-C, colesterol lipoproteic cu densitate joasă; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2 persoane vârstnice.

^aClasa recomandării.

^bNivelul dovezii.

^cRecomandare revizuită care înlocuiește recomandarea corespunzătoare bazată pe SCORE din Ghidurile ESC/EAS 2019.

^dRecomandare revizuită care înlocuiește recomandarea scorului CAC pentru evaluarea riscului CV în Ghidurile ESC/EAS 2019.

^eListată în [Casetă 1](#).

^fRecomandare nouă.

^gPersoane fără boală cardiovasculară aterosclerotică clinic cunoscută.

similară în ambele brațe. Tratamentul cu acid bempedoic a crescut riscul de apariție a creșterilor enzimelor hepatice [$>2\times$ limita superioară a normalului (LSN) pentru alanin-aminotransferază (ALT) sau aspartat-aminotransferază (AST): 4,5% vs 3,0%], afectare renală (11,5% vs 8,6%), hiperuricemie (10,9% vs 5,6%), gută (3,1% vs 2,1%), litiază biliară (2,2% vs 1,2%), creșterea numărului de trombocite (7,2% vs 0,8%) și scăderea hematocritului (2,3% vs 0,1%). Deoarece acidul bempedoic determină o creștere mică și reversibilă a acidului uric, este necesară prudență la pacienții cu antecedente de gută, deși gută nu constituie o contraindicație absolută pentru acidul bempedoic.

Noile recomandări privind utilizarea acidului bempedoic pentru reducerea LDL-C [completând recomandările pentru scăderea farmacologică a LDL-C cu statine, ezetimib și anticorpi monoclonali împotriva proprotein-convertazei subtilisin/kexin de tip 9 (PCSK9) ai Ghidurilor ESC/EAS din 2019¹] sunt prezentate în [Tabelul de recomandări 2](#).

Tabelul de Recomandări 2 Recomandări pentru scăderea farmacologică a colesterolului LDL (vezi și [Datele Suplimentare online, Tabelul de Evidență 2](#))

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Terapiile non-statinice cu beneficii cardiovasculare dovedite, administrate singure sau în combinație, sunt recomandate pacienților care nu pot urma tratament cu statine pentru a reduce nivelul LDL-C și riscul de evenimente cardiovasculare. Alegerea trebuie să se bazeze pe magnitudinea suplimentară de reducere a LDL-C necesară. ^{4,53,54}	I	A
Acidul bempedoic este recomandat pacienților care nu pot urma tratament cu statine pentru a atinge ținta LDL-C. ⁴	I	B
Adăugarea acidului bempedoic la doza maxim tolerată de statină, cu sau fără ezetimib, trebuie luată în considerare la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt pentru a atinge ținta LDL-C. ^{42,55}	IIa	C
Evinacumab trebuie luat în considerare la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă cu vârsta de 5 ani sau mai mult, care nu ating ținta LDL-C în ciuda tratamentului maxim cu medicamente hipolipemiante. ^{5,50,51}	IIa	B

CV, cardiovascular; LDL-C, colesterol LDL; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9.

Acest tabel completează tabelul de recomandări pentru scăderea farmacologică a colesterolului LDL din Ghidurile ESC/EAS 2019 și nu îl înlocuiește.

^aClasa recomandării.

^bNivelul dovezii.

^cEzetimib, anticorpi monoclonali PCSK9, acid bempedoic.

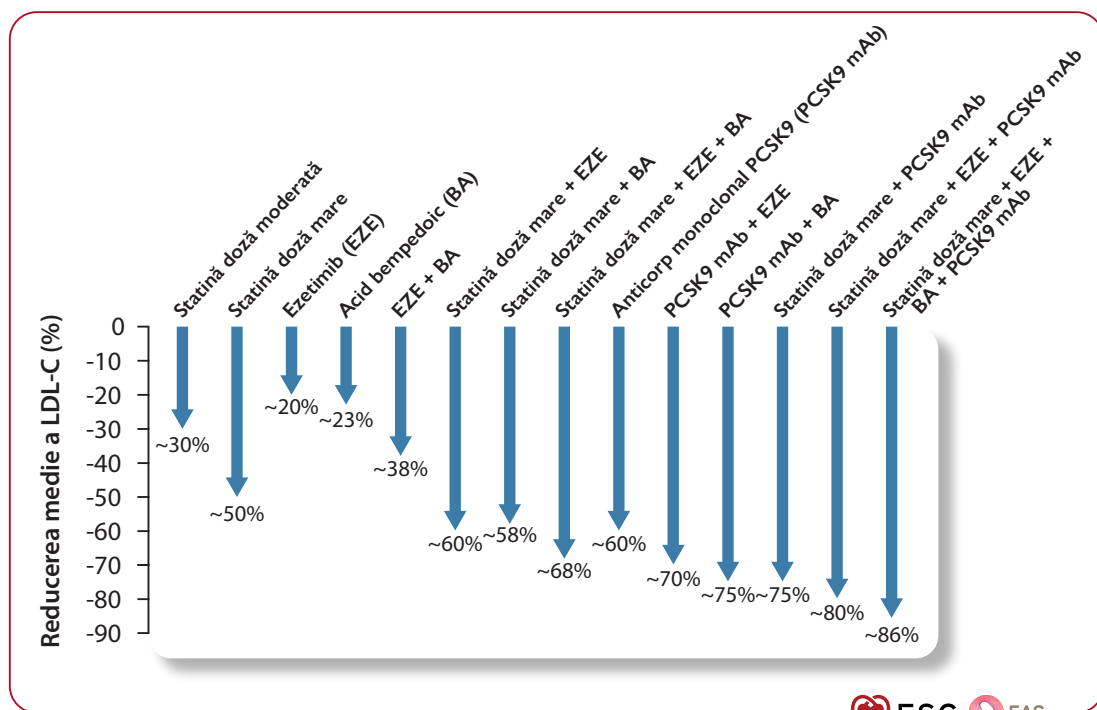


Figura 2. Reducerea medie a colesterolului asociat lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C) cu diferite terapii farmacologice cu beneficii cardiovasculare demonstrate

Figura 2 rezumă procentul mediu de reducere a LDL-C obținut cu diferite terapii farmacologice, administrate independent sau în combinație. Trebuie avut în vedere că există o variabilitate interindividuală semnificativă a răspunsului de reducere a LDL-C la orice medicament sau combinație de medicamente hipolipemiante, ceea ce impune monitorizarea efectelor tratamentului după inițierea sau adaptarea oricărei terapii de scădere a LDL-C. Așa cum se precizează în Ghidurile ESC/EAS 2019¹, nivelurile LDL-C ar trebui măsurate la 4–6 săptămâni după inițierea sau intensificarea terapiei hipolipemiante.

Inclisiranul, o moleculă de tip ARN interferent mic (siRNA) care inhibă sinteza PCSK9, poate reprezenta o alternativă la anticorpii monoclonali anti-PCSK9 (alirocumab și evolocumab). În studiile de fază III, inclisiranul a demonstrat o reducere a LDL-C de aproximativ 50%.⁴⁸ Sunt în curs două studii privind rezultatele cardiovasculare ale inclisiranului [$>16\ 000$ de pacienți cu BCV (NCT03705234) și 17 000 de pacienți cu ASCVD stabilită (NCT05030428)], cu raportarea rezultatelor primare așteptată în 2026 și, respectiv, 2027.

La pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă (FH), la care statinele și inhibitorii PCSK9 au eficacitate redusă și pot să nu fie suficienți pentru scăderea adecvată a LDL-C,⁴⁹ evinacumabul, un anticorp monoclonal împotriva ANGPTL3 (angiotensin-like 3), a demonstrat beneficii potențiale, cu o reducere a LDL-C apropiată de 50%.^{5, 50, 51}

Pacienții care nu pot utiliza statine din cauza efectelor adverse reprezintă o provocare în practica clinică. În astfel de situații, adăugarea unui agent non-statinic de modificare a lipidelor la o doză maxim tolerată de statină constituie o opțiune terapeutică valoroasă.¹ Noi dovezi privind reducerea riscului

de evenimente ASCVD cu ezetimib în absența terapiei cu statine (deși nu neapărat din cauza intoleranței la statine) la persoanele cu vârstă ≥ 75 de ani fără istoric de boală coronariană au fost furnizate de studiul randomizat, deschis, EWTOPIA 75 (Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older).⁵² Ca principiu general, acest Grup de lucru recomandă adăugarea terapiei non-statinice cu beneficii cardiovasculare demonstrate — cum ar fi ezetimib, un anticorp monoclonal anti-PCSK9 sau acid bempedoic, administrate individual sau în combinație — pentru reducerea LDL-C dacă obiectivele LDL-C nu sunt atinse cu doza maxim tolerată de statină; alegerea trebuie bazată pe magnitudinea reducerii suplimentare a LDL-C necesare, preferințele pacientului, disponibilitatea tratamentului și cost.

5. Combinația terapiilor de scădere a lipidelor în timpul spitalizării inițiale pentru sindroame coronariene acute

O asociere clară între terapiile intensive de reducere a lipidelor și rezultate mai bune la pacienții după SCA a fost demonstrată acum două decenii,^{56, 57} susținând principiul „cu cât mai jos, cu atât mai bine” pentru reducerea LDL-C în acest context clinic. Terapia de scădere a lipidelor reprezintă unul dintre pilonii esențiali ai managementului acestor pacienți, atât în perioada imediată post-SCA,⁵⁸ cât și în perioada cronică, stabilizată, de după un SCA.⁵⁹ Pacienții care prezintă un SCA au un risc deosebit de ridicat de evenimente cardiovasculare recurente, în special în primul an după externare.⁶⁰ Datele observaționale arată o incidență cumulativă de 10% pentru un al doilea infarct miocardic (IM), un accident vascular cerebral sau deces cardiovascular în primele 100 de zile după un IM,⁶¹ ajungând la 33% la 5 ani.⁶² Chiar și într-un scenariu ideal post-SCA, pot trece până la 12 săptămâni până când pacienții primesc terapia optimă de scădere a LDL-C conform abordării gradate recomandate de Ghidurile ESC/EAS din 2019.¹ Această perioadă imediată post-SCA corespunde celei mai vulnerabile faze după un eveniment coronarian major. Datele observaționale arată că terapia intensivă de scădere a lipidelor, recomandată de ghiduri, este rar prescrisă, cu puține ajustări de doză după externare,⁶³ și că majoritatea pacienților nu își ating obiectivele terapeutice.^{17, 64, 65} Motivele sunt multiple și pot include inerția terapeutică (prescrierea unei statine de intensitate mai mică), aderența suboptimală cauzată de efectele adverse ale terapiilor hipolipemiante sau reticența față de tratamentul cu statine,⁵⁹ precum și întârzieri sau pierderi din urmărire după externarea din spitalizarea inițială.

Studiul IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) a arătat că adăugarea ezetimibului la terapia cu statine (simvastatină 40 mg) în primele 10 zile (mediană 5 zile) după un eveniment SCA a determinat o scădere suplimentară a LDL-C și o reducere modestă, dar semnificativă, a evenimentelor cardiovasculare adverse.⁶⁶ Studii recente de mici dimensiuni au demonstrat că un tratament foarte intens de scădere a LDL-C inițiat în faza acută după SCA este sigur, fezabil și eficient în a ajuta mai mulți pacienți să atingă obiectivele recomandate pentru LDL-C.^{67,69} Date recente din studiile HUYGENS⁷⁰ și PACMAN-AMI⁷¹ au raportat îmbunătățiri ale dimensiunii și compoziției plăcii coronariene ca răspuns la o reducere acută și foarte intensivă a LDL-C în populația vulnerabilă post-SCA. O reducere continuă a evenimentelor cardiovasculare adverse a fost descrisă chiar și atunci când scăderea LDL-C a depășit obiectivele de tratament recomandate de ghiduri.^{72,74} Date recente din Registrul SWEDEHEART au raportat cel mai scăzut risc de evenimente cardiovasculare la pacienții care au obținut precoce și au menținut scăderea LDL-C la valorile recomandate după IM. O abordare graduală a scăderii LDL-C după IM ar putea, prin urmare, duce la întârzieri în atingerea obiectivelor comparativ cu o intensificare precoce a tratamentului.^{75,76} Aceste date susțin conceptul „cu cât mai devreme, cu atât mai jos, cu atât mai bine” ca strategie terapeutică pentru scăderea LDL-C la pacienții cu SCA.⁵⁸

Întrucât magnitudinea reducerii LDL-C ca răspuns la intervențiile farmacologice este predictibilă în funcție de nivelurile de LDL-C de bază, este rezonabil să presupunem că o proporție semnificativă dintre pacienții cu SCA nu își vor

atinge obiectivul numai cu tratament cu statină de intensitate mare, prescris la externare.⁷⁷ Prin urmare, în concordanță cu Ghidurile ESC 2023 pentru managementul pacienților cu SCA,⁵⁸ acest Grup de lucru propune o strategie de reducere precoce și intensivă a LDL-C, de luat în considerare la toți pacienții cu SCA, cu inițiere imediată a terapiei cu statine și tratament combinat cu una sau mai multe clase de terapii non-statinice cu beneficii cardiovasculare demonstrate, după necesități, în funcție de tratamentul hipolipemiant anterior evenimentului SCA. Alegerea medicamentului pentru terapia combinată ar trebui să se bazeze pe magnitudinea reducerii suplimentare a LDL-C necesare. Sunt disponibile mai multe medicamente și combinații cu eficacitate și timpi de acțiune diferiți pentru a permite o astfel de abordare „acționează devreme și puternic” (Figura 2). Tabelul de recomandări 3 include două noi recomandări pentru acest cadru clinic, pentru pacienții care se prezintă fie cu, fie fără terapie hipolipemiantă preexistentă la momentul evenimentului SCA. Dincolo de tratamentul în faza acută a SCA, LDL-C ar trebui verificat la 4–6 săptămâni după inițierea sau intensificarea terapiei hipolipemiante, iar tratamentul pe toată durata vieții pentru scăderea LDL-C la valorile țintă recomandate este ferm recomandat.¹

Mai multe studii clinice în desfășurare, precum EVOLVE-MI (EVOLocumab Very Early After Myocardial Infarction; NCT05284747) și AMUNDSEN-real [Evolocumab or normal strategies to reach LDL objectives in acute myocardial infarction upbound to PCI (percutaneous coronary intervention); EUDRACT: 2021-0005738-0], investighează beneficiul potențial al introducerii evolocumabului încă din momentul evenimentului SCA. Rezultatele acestor studii sunt așteptate în perioada 2026–2027.

Tabelul de Recomandări 3 — Recomandări pentru terapia de reducere a lipidelor la pacienții cu sindroame coronariene acute (vezi și Datele Suplimentare online, Tabelul de Evidență 3)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Intensificarea terapiei hipolipemiante în timpul spitalizării pentru ACS la pacienții care urmau orice terapie hipolipemiantă înainte de internare este recomandată pentru a reduce mai mult nivelul LDL-C.	I	C
Inițierea terapiei combinate cu statină de intensitate înaltă plus ezetimib în timpul spitalizării pentru ACS trebuie luată în considerare la pacienții care nu au urmat anterior tratament și la care nu se așteaptă atingerea țintei LDL-C doar cu statină. ⁶⁶	Ila	B

Acest tabel completează tabelul din Ghidurile ESC/EAS 2019 și nu îl înlocuiește.
ACS, sindroame coronariene acute; LDL-C, colesterol LDL.
^aClasa recomandării.
^bNivelul dovezii.

6. Lipoproteina(a)

Studiile epidemiologice și genetice susțin puternic o asociere probabil cauzală și continuă între nivelurile plasmatice crescute de Lp(a) și riscul mai mare de boală cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD) și stenoză aortică (AVS).⁷⁸ Date emergente sugerează că Lp(a) crescută poate conferi un risc mai mare de ASCVD și AVS per particulă sau per conținut de colesterol decât LDL-C.^{37,79,84} Mecanismele prin care Lp(a) și LDL duc la aceste riscuri crescute diferă cel mai probabil.⁷⁸ Pe baza studiilor din Regatul Unit, Danemarca și Statele Unite ale Americii, riscurile cele mai mari au fost pentru infarct miocardic (IM) și AVS, mai reduse pentru boală arterială periferică și insuficiență cardiacă, iar cele mai scăzute pentru accident vascular cerebral ischemic și mortalitate cardiovasculară și prin orice cauză.^{37,78,79,85,90} Riscul asociat al Lp(a) înalt crește ușor la valori între 30 mg/dL (62 nmol/L) și 50 mg/dL (105 nmol/L), devenind clinic relevant peste 50 mg/dL (105 nmol/L), cu niveluri mai mari asociate cu o creștere suplimentară a riscului cardiovascular. Concentrația Lp(a) este determinată predominant genetic (>90%), mai mult decât orice altă lipoproteină, iar nivelurile variază în funcție de etnie.⁸³ Există o creștere incrementală a riscului determinată de valori crescute ale Lp(a); dacă nivelul Lp(a) nu este luat în considerare, riscul poate fi subestimat în mod semnificativ (Figura 3).⁷⁸ Determinarea Lp(a) ar trebui luată în considerare cel puțin o dată în viața fiecărui adult,⁷ fie la primul profil lipidic, fie la următorul, dacă profilurile lipidice au fost deja efectuate anterior. Screeningul este deosebit de relevant la pacienți tineri cu hipercolesterolemie familială (FH) sau ASCVD prematură și fără alți factori de risc identificabili, la cei cu istoric familial de ASCVD prematură sau niveluri crescute de Lp(a), ori la persoanele cu risc moderat sau în apropierea pragurilor decizionale terapeutice pentru a îmbunătăți clasificarea riscului. Nivelurile Lp(a) pot crește după menopauză, iar o a doua determinare este rezonabilă, mai ales dacă nivelurile pre-menopauză au fost la limită.^{78,91} Pentru măsurarea Lp(a), există o variabilitate semnificativă între diferite teste, parțial legată de structura apo(a) și variabilitatea repetițiilor Kringle-IV, ceea ce poate duce la subestimarea sau supraestimarea nivelurilor de Lp(a). Deși măsurarea în unități molare (nmol/L) este preferată, unitățile de masă (mg/dL) pot fi utilizate în scopuri clinice.

Deși Lp(a) nu a fost încă demonstrată ca îmbunătățind predicția riscului peste scorurile recomandate în prezent (SCORE2, SCORE2-OP), un alt studiu care a evaluat dacă Lp(a) crescută poate îmbunătăți predicția riscului de IM, dincolo de factorii de risc convenționali, a arătat că valori ale Lp(a) >47 mg/dL au reclasificat corect 23% dintre primele evenimente de IM, fără reclasificări incorecte, într-o cohortă de 8720 de persoane.⁸⁴

Dacă reducerea Lp(a) scade riscul de ASCVD și progresia AVS rămâne de stabilă; de asemenea, nu se cunoaște magnitudinea reducerii Lp(a) necesare pentru beneficii clinice. În absența unor terapii specifice de reducere a Lp(a), o gestionare precoce a factorilor de risc și o reducere mai intensă a LDL-C este rezonabilă, ținând cont de riscul cardiovascular absolut și de nivelurile Lp(a).⁷⁸ Un algoritm online de risc și beneficii pentru Lp(a) este disponibil la: http://www.eas-society.org/LPA_risk_and_benefit_algorithm. Deși studii mici au sugerat că statinele pot avea un ușor efect de creștere a Lp(a), analiza individuală a datelor din șapte studii randomizate, controlate cu placebo,

privind rezultatele statinelor, a arătat că acestea nu au niciun efect asupra concentrațiilor Lp(a).⁹² Prin urmare, deciziile clinice ar trebui influențate de gradul creșterii Lp(a) și de ceilalți factori de risc ai pacientului, iar pacienții cu niveluri crescute de Lp(a) ar trebui încurajați ferm să ia sau să continue statine de intensitate mare dacă riscul lor este suficient de ridicat.⁹³

În prezent, există medicamente specifice pentru reducerea Lp(a) aflate în studii clinice randomizate. Terapiile injectabile pe bază de ARN (oligonucleotide antisens sau ARN interferent mic) care vizează producția de apolipoproteină(a) în hepatocite reduc concentrația Lp(a) cu 80%–98%.^{94,97} Un inhibitor oral de molecule mici și un ARN interferent mic cu efect semnificativ de reducere a Lp(a) se află, de asemenea, în curs de investigare.^{98,100}

Tabelul de recomandări 4 include o nouă recomandare care reflectă creșterea riscului cardiovascular de-a lungul spectrului nivelurilor crescute de Lp(a).¹ Este rezonabil să se considere valori crescute de Lp(a) >50 mg/dL (≥105 nmol/L) (care afectează cel puțin 20% din populație)⁸³ pentru rafinarea estimării riscului cardiovascular pe întregul spectru de risc; mai mult, acest prag ar trebui considerat un modulator de risc pentru a reclasifica categoria de risc cardiovascular în special la persoanele cu risc moderat sau la cele aflate în apropierea pragurilor decizionale terapeutice (vezi **Caseta 1** și **Tabelul de recomandări 1**).

Tabelul de Recomandări 4 — Recomandări pentru măsurarea lipoproteinei(a) (vezi și ^aDatele Suplimentare online, Tabelul de Evidență 4)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Nivelurile de Lp(a) peste 50 mg/dL (105 nmol/L) ar trebui considerate la toți adulții ca factor care crește riscul CV, nivelurile mai mari de Lp(a) fiind asociate cu o creștere mai mare a riscului. ^{37,101}	Ila	B

CV, cardiovascular; Lp(a), lipoproteină(a).

^aClasa recomandării.

^bNivelul dovezii.

7. Hipertrigliceridemia

Nivelurile trigliceridelor sunt asociate cu riscul cardiovascular independent de nivelurile LDL-C.^{102,104} În ceea ce privește tratamentul farmacologic al hipertrigliceridemiei, acest Grup de Lucru continuă să recomande statinele ca primă opțiune terapeutică pentru reducerea riscului cardiovascular la pacienții cu risc înalt.¹

Fibrații disponibili în prezent (gemfibrozil, fenofibrat, bezafibrat) au efecte moderate de reducere a trigliceridelor.^{105,107} Fenofibratul și bezafibratul determină scăderi mici ale LDL-C, dar nu au redus evenimentele cardiovasculare majore (MACE – infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, mortalitate cardiovasculară) sau mortalitatea totală la pacienții tratați cu statine. O reducere a IM non-fatal a fost observată doar în analizele pe subgrupuri ale pacienților cu dislipidemie aterogenă (HDL-C scăzut și trigliceride crescute) în aceste studii.^{105,106} Într-o analiză pre-specificată pe subgrupuri din studiul FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), fenofibratul a fost asociat cu un risc mai scăzut de amputații ale membrelor inferioare, probabil prin mecanisme care nu implică lipidele.¹⁰⁸ Studiul PROMINENT (Pema-fibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN

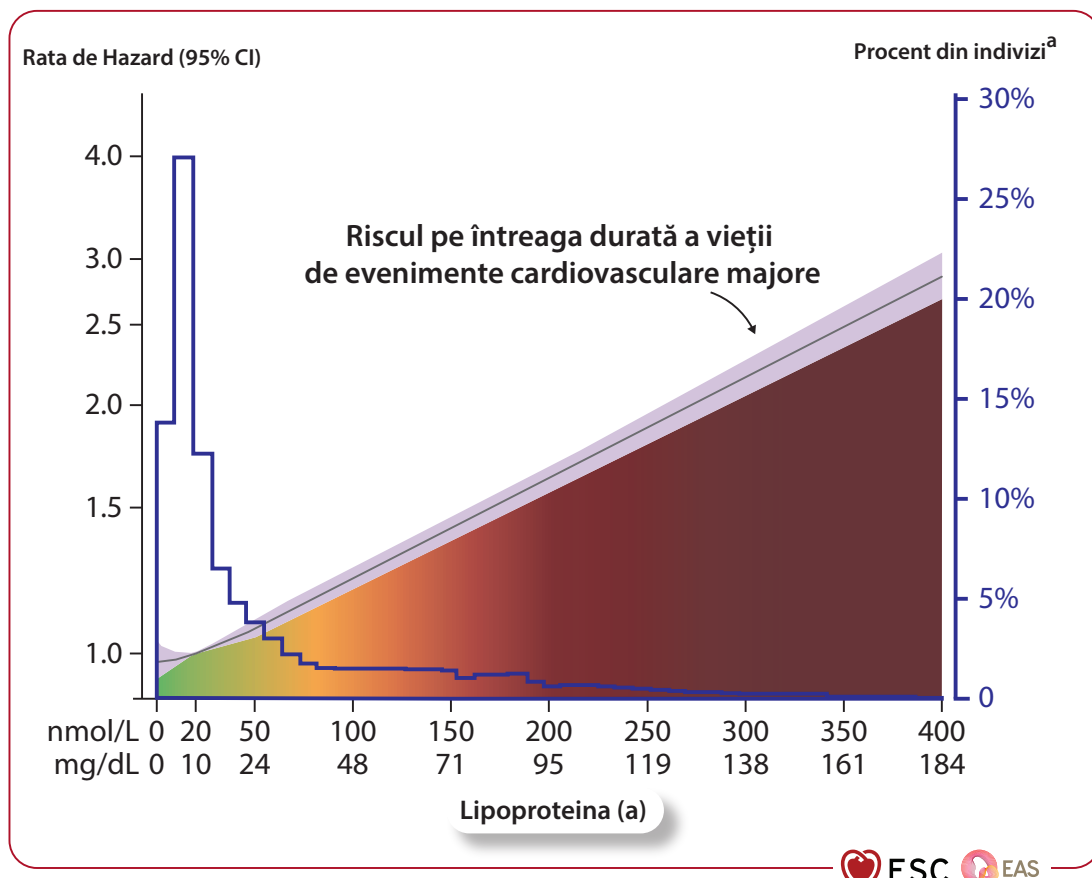


Figura 3 Asocieria dintre nivelurile de Lp(a) și riscul pe viață de evenimente cardiovasculare majore. CI, interval de încredere; Lp(a), lipoproteină (a). Riscul de evenimente CV majore începe să crească ușor la indivizii cu niveluri de Lp(a) >62 nmol/L (30 mg/dL), iar creșterea riscului devine mai pronunțată la indivizii cu niveluri de Lp(a) ≥105 nmol/L (50 mg/dL). Linia gri indică raportul de hazard ajustat și intervalul de încredere 95% (axa y din stânga) pentru riscul pe viață de evenimente CV majore pentru o anumită concentrație de Lp(a) în raport cu mediana Lp(a) în populație (date din Biobank-ul Regatului Unit, sub-analiză incluzând 415 274 de indivizi albi).⁷⁸ Linia albastră arată distribuția frecvenței nivelurilor de Lp(a), cu procente respective indicate pe axa y din dreapta (date din Biobank-ul Regatului Unit incluzând 443 180 de indivizi fără CVD aterosclerotic preexistent).³⁷

PatiEnts With DiabeTes) a arătat recent că modulatorul selectiv al receptorului PPAR- α , pemafibratul,¹⁰⁹ nu a redus riscul de MACE la 10 497 pacienți cu diabet zaharat tip 2, hipertrigliceridemie ușoară-moderată și niveluri scăzute de HDL-C; notabil, pemafibratul a crescut nivelurile ApoB și LDL-C în acest studiu. Per ansamblu, spre deosebire de dovezile solide privind reducerea riscului ASCVD prin scăderea LDL-C, eficacitatea reducerii trigliceridelor cu fibratii în reducerea riscului ASCVD nu a fost stabilită. Această Actualizare susține recomandările de Clasă IIb din Ghidul ESC/EAS 2019 pentru utilizarea fenofibratului sau bezafibratului.¹ Fibratii nu sunt indicați pentru scăderea colesterolului seric sau a nivelurilor LDL-C.¹¹⁰

În ceea ce privește acizii grași polinesaturați n-3 (PUFA), studiul STRENGTH a fost publicat după apariția Ghidurilor ESC/EAS 2019.¹ Studiul nu a demonstrat niciun beneficiu al combinației de acid eicosapentaenoic (EPA) și acid docosahexaenoic (DHA) la 13 078 pacienți (70% cu diabet; 56% cu ASCVD confirmată) în reducerea MACE (deces cardiovascular,

IM non-fatal, AVC non-fatal, revascularizare coronariană sau angină instabilă care necesită spitalizare).⁸

Diferențele dintre rezultatele negative ale studiului STRENGTH și cele ale studiului pozitiv REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial),¹¹¹ publicat cu doi ani mai devreme, pot fi explicate prin diferențe în populațiile incluse, în compușii activi utilizați (amestec EPA + DHA vs icosapent etil în doză mare, un ester etilic purificat de EPA), sau prin tipul placebo folosit (ulei de porumb vs placebo pe bază de ulei mineral).^{112,114} Mecanisme propuse prin care EPA reduce riscul cardiovascular includ efecte distincte asupra oxidării lipidice, inflamației, structurii/organizării membranare, formării domeniilor colesterolului și funcției endoteliale.^{115,116} Având în vedere dovezile noi din studiul STRENGTH, această Actualizare a revizuit recomandările pentru PUFA, precizând explicit că icosapent etil în doză mare (ca în studiul REDUCE-IT) ar trebui luat în considerare la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt, cu trigliceride crescute (trigliceride à jeun

135–499 mg/dL [1,52–5,63 mmol/L]) în ciuda tratamentului cu statină, pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare ([Tabelul de recomandări 5](#)).

Volanesorsen este un oligonucleotid antisens care vizează ARN-ul mesager hepatic pentru apolipoproteina C-III (ApoC-III), reducând nivelurile plasmatice de ApoC-III, trigliceride și chilomicroni. Într-un studiu de fază III, dublu-orb, randomizat, de 52 de săptămâni, incluzând 66 pacienți cu sindrom de chilo-cronemie familială (FCS) și trigliceride extrem de crescute (valoare medie inițială 2209 mg/dL [24,96 mmol/L]), volanesorsenul a redus trigliceridele cu 77% în 3 luni; niveluri <750 mg/dL (<8,48 mmol/L) au fost obținute la 77% dintre pacienți. Efectele adverse frecvente includ trombocitopenie care necesită monitorizare frecventă și reacții la locul injectării la 60% dintre pacienți.⁶ O meta-analiză cu date individuale de la trei studii randomizate incluzând pacienți cu trigliceride >500 mg/dL (>5,65 mmol/L) (n = 207) a arătat o reducere semnificativă a riscului de pancreatită acută pe o durată mediană de urmărire de 8,1 luni.¹¹⁷ Volanesorsen a fost aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), dar nu de FDA, ca adjuvant la dietă pentru pacienții adulți cu FCS confirmată genetic și la risc mare de pancreatită, la care răspunsul la dietă și terapia de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat. Acest medicament ar trebui luat în considerare la pacienții cu hipertrigliceridemie severă datorată FCS (recomandare nouă în [Tabelul de recomandări 5](#)).

În prezent, noi medicamente care reduc trigliceridele sunt testate în studii clinice randomizate. Terapiile injectabile pe bază de ARN (oligonucleotide antisens sau ARN interferent mic) care vizează ApoC-III pot reduce concentrațiile trigliceridelor cu până la 80%, în funcție de doză, interval, agent și populația de pacienți.^{118,121}

8. Prevenția primară la persoanele cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

Persoanele cu HIV (PWH) au un risc de două ori mai mare de boală cardiovasculară aterosclerotică (ASCVD) comparativ cu populația generală.^{17,122} Mecanismele de bază includ inflamația cronică, activarea imună, dislipidemia cauzată de terapia anti-retrovirală (ART) și factorii tradiționali de risc cardiovascular.¹²³ Riscul cardiovascular este adesea subestimat la PWH atunci când se utilizează instrumentele convenționale de predicție a riscului.¹²⁴ În Ghidurile ESC/EAS din 2019,¹ recomandarea a fost

ca terapia de scădere a lipidelor (în principal statine) să fie luată în considerare la pacienții cu HIV și dislipidemie pentru a atinge ținta LDL-C definită pentru pacienții cu risc înalt (Clasa IIa, Nivel C). Studiul REPRIEVE, publicat recent, justifică o actualizare a recomandării privind statinele la PWH. REPRIEVE a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 7769 participanți cu HIV aflați în prevenție primară, cu vârste între 40 și 75 de ani, cu risc scăzut–moderat de ASCVD, tratați cu ART.⁷ Pacienții au fost randomizați la pitavastatin 4 mg o dată pe zi sau placebo. Obiectivul primar a fost MACE, un compus de deces cardiovascular, infarct miocardic, spitalizare pentru angină instabilă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, ischemie arterială periferică, revascularizare sau deces de cauză nedeterminată. Studiul a fost oprit prematur pentru eficacitate, după o urmărire mediană de 5,1 ani, și a arătat o reducere cu 35% a incidenței MACE în grupul tratat cu pitavastatin comparativ cu placebo (HR 0,65; 95% CI 0,48–0,90; P = 0,002). Eficacitatea a fost similară la bărbați și femei—un rezultat important, deoarece femeile au un risc mai mare de ASCVD asociat HIV.¹²⁵ De remarcat, ratele simptomelor musculare și ale diabetului nou-diagnosticat au fost mai mari la PWH tratați cu pitavastatin (2,4% vs 1,3% și respectiv 5,3% vs 4,0%). Numărul necesar de tratat în 5 ani pentru prevenirea unui MACE a fost 106. În studiul REPRIEVE, pitavastatin 4 mg pe zi nu a prezentat interacțiuni cu medicamentele antiretrovirale; totuși, anumite statine pot interacționa semnificativ cu unele terapii ART, iar alegerea statinei trebuie să țină cont de potențialele interacțiuni medicamentoase.¹²⁶ Noua recomandare din această Actualizare pentru terapia cu statine la PWH ≥40 ani în prevenția primară este inclusă în [Tabelul de recomandări 6](#).

Deși nu există studii privind efectele clinice ale altor terapii hipolipemice la PWH, există date privind scăderea LDL-C și tolerabilitatea ezetimibului și anticorpilor monoclonali anti-PCSK9.

Ezetimibul, ca monoterapie sau în combinație cu statine, reduce LDL-C la PWH tratați cu ART într-o măsură similară cu cea observată la persoanele fără HIV și este bine tolerat, deși studiile disponibile sunt mici.^{127,129} În ceea ce privește inhibitorii PCSK9, un studiu randomizat, dublu-orb, cu 464 PWH aflați sub ART (35,6% cu ASCVD documentată) a arătat că evolocumab a redus LDL-C cu 56,9% comparativ cu placebo și a fost bine tolerat.¹³⁰ Momentan nu există date privind eficacitatea sau siguranța acidului bempedoic sau a icosapent etilului la PWH.

Tabelul de Recomandări 5 — Recomandări pentru tratamentul medicamentos al pacienților cu hipertrigliceridemie (vezi și [Datele Suplimentare online](#), [Tabelul de Evidență 5](#))

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Icosapent etil doze mari (2 × 2 g/zi) ar trebui luat în considerare în combinație cu o statină la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt și niveluri crescute de trigliceride (nivel de trigliceride în post 135–499 mg/dL sau 1,52–5,63 mmol/L) pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare. ^{8,111}	IIa	B
Volanesorsen (300 mg/săptămână) ar trebui luat în considerare la pacienții cu hipertrigliceridemie severă (>750 mg/dL sau >8,5 mmol/L) datorată sindromului familial de chilo-cronemie, pentru a reduce nivelul trigliceridelor și riscul de pancreatită. ^{6,117}	IIa	B

^aClasa de recomandare.

^bNivelul dovezilor

Tabelul de Recomandări 6 — Recomandări pentru terapia cu statine în prevenția primară la persoanele cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (vezi și Datele Suplimentare online, Tabelul de Evidență 6)

Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Terapia cu statine este recomandată pentru persoanele aflate în prevenția primară, cu vârstă ≥40 de ani, cu HIV, indiferent de riscul cardiovascular estimat și nivelurile de LDL-C, pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare; alegerea statinei ar trebui să se bazeze pe potențiale interacțiuni medicamentoase. ⁷	I	B

HIV, virusul imunodeficienței umane; LDL-C, colesterolul cu densitate joasă.

^aClasa recomandării.

^bNivelul dovezilor

9. Pacienții cu cancer cu risc înalt sau foarte înalt de toxicitate cardiovasculară indusă de chimioterapie

Chimioterapia pe bază de antracicline este o componentă esențială a multor regimuri terapeutice oncologice (de ex. cancer de sân sau limfom). Utilizarea sa este asociată cu dezvoltarea insuficienței cardiace la până la 20% dintre pacienți în decurs de 5 ani, în funcție de doză cumulativă administrată.¹³¹

Recent, patru studii randomizate au evaluat rolul cardioprotector al statinelor la pacienții cu cancer tratați cu antracicline.^{9, 132,134} Studiul STOP-CA a fost un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, care a comparat atorvastatin 40 mg zilnic cu placebo la 300 pacienți cu limfom. Obiectivul primar, definit ca proporția pacienților cu o scădere absolută ≥10% a fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) până la o valoare finală <55% la 12 luni, a apărut mai frecvent în grupul placebo comparativ cu grupul atorvastatină (22% vs 9%; P = 0.002).⁹ Trei studii mai mici au produs rezultate mixte,^{132,134} probabil din cauza diferențelor de populații, risc cardiovascular, mărime a eșantionului, obiective sau durată de urmărire. Deși dovezile privind beneficiul statinelor în prevenirea cardiotoxicității induse de antracicline nu sunt definitive, această Actualizare susține recomandarea de Clasă IIa introdusă în Ghidurile ESC de cardio-oncologie din 2022¹³⁵ pentru utilizarea statinelor la pacienții cu risc înalt sau foarte înalt de toxicitate cardiovasculară asociată tratamentului oncologic (noua recomandare în Tabelul de recomandări 7). Această recomandare se bazează pe rezultatele pozitive ale celui mai mare studiu (STOP-CA) și pe două meta-analize ale studiilor randomizate disponibile (inclusiv studii deschise),^{136,137} precum și pe siguranța generală bună a statinelor, fără creșteri raportate ale hepatotoxicității sau miopatiei în acest context.^{9,132,134}

Efectele terapiilor hipolipemiante non-statină asupra LVEF sau asupra altor rezultate cardiovasculare la pacienții tratați pentru cancer nu au fost evaluate.

Tabelul de Recomandări 7 — Recomandări pentru terapia cu statine la pacienții care urmează tratament oncologic (vezi și Datele Suplimentare online, Tabelul de Evidență 7)

Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Statinele ar trebui luate în considerare la pacienții adulți cu risc ridicat sau foarte ridicat de dezvoltare a toxicității cardiovasculare legate de chimioterapie, pentru a reduce riscul de disfuncție cardiacă indusă de antracicline. ^{9,132-134}	IIa	B

^aClasa recomandării.

^bNivelul dovezilor.

^cStratificarea riscului de toxicitate cardiovasculară la momentul inițial este discutată detaliat în Ghidurile ESC 2022 privind cardio-oncologia.¹³⁵

10. Suplimente alimentare

Rolul obiceiurilor alimentare sănătoase în scăderea nivelurilor lipidelor aterogene și reducerea riscului cardiovascular este discutat în detaliu în Ghidul ESC/EAS 2019.¹ O dietă sănătoasă este, în general, definită ca un tipar alimentar sărac în grăsimi saturate, cu accent pe produse din cereale integrale, legume, fructe și pește.¹ În ceea ce privește suplimentele alimentare, însă, nu au existat dovezi convingătoare că acestea pot reduce riscul cardiovascular. Pentru preparatele din orez roșu fermentat, deși s-a raportat un efect hipocolesterolemiant clinic relevant în cazul unor preparate selectate (purificate, în doze mari), lipsește dovada convingătoare a unui beneficiu clinic. În mod similar, nu există dovezi că suplimentarea cu PUFA poate scădea nivelurile LDL-C sau reduce riscul de evenimente cardiovasculare — cu excepția icosapent etil în doză mare, purificat, utilizat în contextul hipertrigliceridemiei. În același sens, studiul recent OMEMI, care a testat PUFA (DHA + EPA) la pacienți vârstnici (70–82 ani) fără trigliceride crescute, cu infarct miocardic acut recent (2–8 săptămâni), nu a arătat o reducere a evenimentelor clinice comparativ cu placebo.¹¹ Studiul recent SPORT a fost un studiu mono-centric, randomizat, single-blind, la persoane fără antecedente de ASCVD și cu risc ASCVD crescut pe 10 ani. Participanții (n = 199) au fost randomizați la rosuvastatin 5 mg/zi, placebo, ulei de pește, scorțișoară, usturoi, turmeric, fitosteroli sau orez roșu fermentat. La 28 de zile, reducerea LDL-C (criteriul principal) a fost mai mare cu rosuvastatin decât cu toate suplimentele sau placebo, iar niciun supliment alimentar nu a produs o reducere semnificativă a LDL-C comparativ cu placebo.¹⁰ Fitosterolii reduc absorbția intestinală a colesterolului și cresc excreția acestuia, iar la doze de până la 2 g/zi pot reduce LDL-C cu aproximativ 10% fără evenimente adverse raportate. Nu există studii care să arate un beneficiu al fitosterolilor asupra rezultatelor cardiovasculare.¹³⁸ În iunie 2022, Parlamentul European și Consiliul au interzis comercializarea suplimentelor alimentare care conțin ≥3 mg/zi de monacolina din orez roșu fermentat. Aceasta corespunde unei interdicții asupra monacolinelor ≥3 mg/zi, în timp ce dozele mai mici sunt supuse restricțiilor (atenționări) și monitorizării Uniunii Europene.¹³⁹

Pe baza totalității dovezilor disponibile și a studiilor noi publicate după 2019,^{10,11} această Actualizare nu susține utilizarea suplimentelor alimentare sau a vitaminelor fără siguranță documentată și eficacitate semnificativă în scăderea LDL-C pentru reducerea riscului de ASCVD (recomandare nouă în Tabelul de Recomandări 8).

Tabelul de Recomandări 8 — Recomandări pentru suplimente alimentare (vezi și [Date Suplimentare online, Tabelul de Evidență 8](#))

Recomandare	Clasă ^a	Nivel ^b
Suplimentele alimentare sau vitaminele fără siguranță documentată și eficiență semnificativă în reducerea LDL-C nu sunt recomandate pentru scăderea riscului de ASCVD. ^{10,11}	III	B

ASCVD, boală cardiovasculară aterosclerotică; LDL-C, colesterolul cu densitate mică.

^aClasa recomandării.

^bNivelul doveziilor.

11. Tabele de dovezi

Tabelele de dovezi sunt disponibile online în *European Heart Journal*.

12. Declarație privind disponibilitatea datelor

Nu au fost generate sau analizate date noi în sprijinul acestei cercetări.

13. Informații despre autori

Afilierile autorilor/membrilor Task Force: **Lale Tokgözoğlu**, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turkiye; **Lina Badimon**, Cardiovascular Health Sciences, UVIC-UCC, Barcelona, Spania, and Translational and Clinical Research, Foundation for Cardiovascular Prevention and Innovation, Barcelona, Spain; **Colin Baigent**, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, Regatul Unit; **Marianne Benn**, Department of Clinical Biochemistry, Copenhagen University Hospital - Rigshospitalet, Copenhagen, Danemarca și Institute of Clinical Medicine, Copenhagen University, Copenhagen, Danemarca; **Christoph J. Binder**, Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Viena, Austria; **Alberico L. Catapano**, Center for the Study of Atherosclerosis, Multimedica IRCCS, Milano, Italia și Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Milano, Italia; **Guy G. De Backer**, Public Health and Primary Care, Ghent University, Gent, Belgia; **Victoria Delgado**, Cardiologie, Hospital University Germans Trias i Pujol, Badalona, Spania; **Natalia Fabin**, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano, Italia și Department of Cardiovascular Diseases, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano, Italia; **Brian A. Ference**, Cardiovascular Medicine, Deep Causal AI Institute for Clinical Translation, Cambridge, Regatul Unit; **Ian M. Graham**, Department of Cardiology, Trinity College, Dublin, Irlanda; **Ulf Landmesser**, Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Deutsches Herzzentrum der Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germania și Friede Springer Cardiovascular Prevention Center@Charité, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germania; **Ulrich Laufs**, Department of Cardiology, Leipzig University, Leipzig, Germania; **Borislava Mihaylova**, Wolfson Institute of Population Health, Queen Mary University of London, Londra, Regatul Unit, și Nuffield Department of Population Health,

University of Oxford, Oxford, Regatul Unit; **Børge Grønne Nordestgaard**, Clinical Biochemistry, Copenhagen University Hospital - Herlev and Gentofte, Copenhagen, Danemarca și Institute of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Danemarca; **Dimitrios J. Richter**, Cardiac Department, Euroclinic Hospital, Atena, Grecia; **Marc S. Sabatine**, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, Statele Unite ale Americii și Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, Statele Unite ale Americii.

14. Apendix

ESC/EAS Scientific Document Group

Include recenzori de documente și Societăți Naționale de Cardiologie ESC.

Recenzori de documente: Christian Eugen Mueller (ESC Review Co-ordinator) (Elveția), Heinz Drexel (EAS Review Co-ordinator) (Austria), Ana Abreu (Portugalia), Marianna Adamo (Italia), Suleman Aktaa (Regatul Unit), Folkert W. Asselbergs (Olanda), Antonio Baldini (Italia), Giuseppe Boriani (Italia), Margarita Brida (Croatia), Marianne Brodmann (Austria), Edina Cenko (Italia), Nikolaos Dages (Germania), Jörn Dopheide (Elveția), Christoph Ebenbichler (Austria), Estelle Gandjbakhch (Franța), Diana A. Gorog (Regatul Unit), Ioanna Gouni-Berthold (Germania), Luigina Guasti (Italia), Bettina Heidecker (Germania), Borja Ibanez (Spania), Stefan James (Suedia), Peter Juni (Regatul Unit), Marta Kaluzna-Oleksy (Polonia), Konstantin A. Krychtiuk (Austria), Gregory Y.H. Lip (Regatul Unit), Roberto Lorusso (Olanda), Felix Mahfoud (Elveția), Marco Metra (Italia), Inge Moelgaard (Danemarca), João Morais (Portugalia), Lis Neubeck (Regatul Unit), Steven E. Nissen (Statele Unite ale Americii), Elena Ostro (Austria/Elveția), Klaus G. Parhofer (Germania), Leopoldo Perez De Isla (Spania), Maurizio Pesce (Italia/Arabia Saudită), Zaneta Petrulioniene (Lituania), Eva Prescott (Danemarca), Ernst Rietzschel (Belgia), Bianca Rocca (Italia), Jose Fernando Rodriguez Palomares (Spania), Xavier Rossello (Spania), Anna Sannino (Germania), Anne Grete Semb (Norvegia), Jolanta Siller Matula (Germania), Thenral Socrates (Elveția), Felix C. Tanner (Elveția), Johann Wojta (Austria), Alberto Zambon (Italia), și Katja Zeppenfeld (Olanda). Contribuitorul fie s-a retras, fie a fost implicat doar parțial în procesul de revizuire: Winfried Maerz (Germania)

Societăți Naționale de Cardiologie ESC implicate activ în procesul de revizuire a Focused Update 2025 al Guideline-urilor ESC/EAS 2019 pentru managementul dislipidemiilor:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Nadia Laredj; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Walter Stefan Speidl; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia și Herțegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kusljagic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Cipru:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous; **Cehia:** Czech Society of Cardiology, Petr Ostadal; **Danemarca:** Danish Society of Cardiology, Finn Lund Henriksen; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Mohamed Seleem Mohamed; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology,

Margus Viigimaa; **Finlanda:** Finnish Cardiac Society, Markus Juonala; **Franta:** French Society of Cardiology, Franck Boccard; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrakidze; **Germania:** German Cardiac Society, Oliver Weingärtner; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Maria Marketou; **Ungaria:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Islanda:** Icelandic Society of Cardiology, Axel F. Sigurdsson; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Savina Nodari; **Kazahstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Makhabbat Bekbossynova; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kârgâzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Sanda Jegere; **Liban:** Lebanese Society of Cardiology, Samir Arnaout; **Libia:** Libyan Cardiac Society, Osama Bheleel; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Jurgita Plisiene; **Luxemburg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark Abela; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Muntenebru:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Maroc:** Moroccan Society of Cardiology, Nazzi Mbarek; **Olanda:** Netherlands Society of Cardiology, Maarten J.G. Leening; **Macedonia de Nord:** National Society of Cardiology of North Macedonia, Marijan Bosevski; **Norvegia:** Norwegian Society of Cardiology, Elisabeth K. Vesterbekkmo; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Jacek Kubica; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Jorge Ferreira; **România:** Romanian Society of Cardiology, Dana Pop; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Umberto Maria Stefanelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Slovacia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spania:** Spanish Society of Cardiology, Rosa Fernandez-Olmo; **Suedia:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Nilsson; **Elveția:** Swiss Society of Cardiology, Isabella Sudano; **Siria:** Syrian Cardiovascular Association, Mohamed Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faten Triki; **Türkiye:** Turkish Society of Cardiology, Muzaffer M. Degertekin; **Ucraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **Regatul Unit al Marii Britanii și Irlandei de Nord:** British Cardiovascular Society, Amitava Banerjee; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Aleksandr Shek. **ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee:** Ulf Landmesser (Chairperson) (Germania), Stefan James (Co-Chairperson) (Suedia), Marianna Adamo (Italia), Suleman Aktaa (Regatul Unit), Folkert W. Asselbergs (Olanda), Colin Baigent (Regatul Unit), Michael A. Borger (Germania), Giuseppe Boriani (Italia), Margarita Brida (Croatia), Robert A. Byrne (Irlanda), Estelle Gandjbakhch (Franta), Bettina Heidecker (Germania), Anja Hennemuth (Germania), Borja Ibanez (Spania), Peter Juni (Regatul Unit), Gregory Y.H. Lip (Regatul Unit), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Regatul Unit), Inge Moelgaard (Danemarca), Lis Neubeck (Regatul Unit), Eva Prescott (Danemarca), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (Spania), Anna Sannino (Germania), Felix C. Tanner (Elveția), Wojtek Wojakowski (Polonia), și Katja Zeppenfeld (Olanda).

EAS Executive Committee: Børge Grønne Nordestgaard (President) (Danemarca), Shoaib Afzal (Danemarca), Marianne Benn (Danemarca), Kirsten B. Holven (Norvegia), Meral Kayikcioglu (Türkiye), Ulrich Laufs (Germania), Evangelos Liberopoulos (Grecia), Katariina Öörni (Finlanda),

Kausik K. Ray (Regatul Unit), și Jeanine Roeters van Lennep (Olanda).

15. Bibliografie

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
3. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
4. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
5. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evincumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
6. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2019;381:531–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
7. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med* 2023;389:687–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304146>
8. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268–80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
9. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:528–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11887>
10. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlean E, Jacoby DS, et al. Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
11. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2021;143:528–39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209>
12. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause

- atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
13. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
 14. Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)
 15. Mendieta G, Pocock S, Mass V, Moreno A, Owen R, Garcia-Lunar I, et al. Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2069–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.814>
 16. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *Eur Heart J* 2021;42:4821–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab604>
 17. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 18. van Trier TJ, Snarterse M, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, et al. Validation of systematic coronary risk evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-older persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:182–9. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad318>
 19. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Oliva B, Garcia-Lunar I, Garcia I, Moreno-Arciniegas A, et al. Association between subclinical atherosclerosis burden and unrecognized myocardial infarction detected by cardiac magnetic resonance in middle-aged low-risk adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:968–75. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae044>
 20. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320:281–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>
 21. Dzaye O, Razavi AC, Michos ED, Mortensen MB, Dardari ZA, Nasir K, et al. Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: findings from the CAC consortium and FOURIER trial. *Atherosclerosis* 2022;347:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.006>
 22. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018;39:2401–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>
 23. Mehta A, Pandey A, Ayers CR, Khera A, Sperling LS, Szklo MS, et al. Predictive value of coronary artery calcium score categories for coronary events versus strokes: impact of sex and race: MESA and DHS. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010153. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010153>
 24. Peng AW, Dardari ZA, Blumenthal RS, Dzaye O, Obisesan OH, Iftexhar Uddin SM, et al. Very high coronary artery calcium (≥ 1000) and association with cardiovascular disease events, non-cardiovascular disease outcomes, and mortality: results from MESA. *Circulation* 2021;143:1571–83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050545>
 25. Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari Z, Dzaye O, et al. Long-term all-cause and cause-specific mortality in asymptomatic patients with CAC $\geq 1,000$: results from the CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13: 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.005>
 26. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:900–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.01.025>
 27. Hageman SHJ, Petitjaen C, Pennells L, Kaptoge S, Pajouheshnia R, Tillmann T, et al. Improving 10-year cardiovascular risk prediction in apparently healthy people: flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1705–14. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad187>
 28. Fuchs A, Kuhl JT, Sigvardsen PE, Afzal S, Knudsen AD, Moller MB, et al. Subclinical coronary atherosclerosis and risk for myocardial infarction in a Danish cohort: a prospective observational cohort study. *Ann Intern Med* 2023;176:433–42. <https://doi.org/10.7326/M22-3027>
 29. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11: 1475–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.015>
 30. van Rosendaal AR, van den Hoogen IJ, Gianni U, Ma X, Tantawy SW, Bax AM, et al. Association of statin treatment with progression of coronary atherosclerotic plaque composition. *JAMA Cardiol* 2021;6:1257–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3055>
 31. Marx N, Federici M, Schütt K, Muller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
 32. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44:2544–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
 33. Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin eligibility for primary prevention of cardiovascular disease according to 2021 European Prevention Guidelines compared with other international guidelines. *JAMA Cardiol* 2022;7: 836–43. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1876>
 34. Domanski MJ, Wu CO, Tian X, Hasan AA, Ma X, Huang Y, et al. Association of incident cardiovascular disease with time course and cumulative exposure to multiple risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1151–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.024>
 35. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, et al. Association of genetic variants related

- to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:1381–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
36. Fuster V, Garcia-Alvarez A, Devesa A, Mass V, Owen R, Quesada A, et al. Influence of subclinical atherosclerosis burden and progression on mortality. *J Am Coll Cardiol* 2024; 84:1391–403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.045>
 37. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, et al. Lp(a) (lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:465–74. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315291>
 38. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
 39. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
 40. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr Atheroscler Rep* 2022;24:791–801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>
 41. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
 42. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380: 1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
 43. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, Plutzky J, Hanselman JC, Teng R, et al. Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins. *Am J Prev Cardiol* 2021;8:100278. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100278>
 44. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
 45. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:19–28. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00316-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9)
 46. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380: 1033–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747>
 47. Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, Haddad T, Nicholls SJ, Li N, et al. Comparative cardiovascular benefits of bempedoic acid and statin drugs. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:152–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.048>
 48. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
 49. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averno M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus statement on homozygous familial hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44: 2277–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>
 50. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J* 2024;45:2422–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae325>
 51. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charnig MJ, et al. Evinacumab for pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2024;149:343–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>
 52. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140: 992–1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>
 53. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1580–90. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>
 54. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9: 758–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
 55. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
 56. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
 57. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>
 58. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44: 3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
 59. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of

- chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; 45:3415–537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
60. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol* 2019; 42:111–9. <https://doi.org/10.1002/clc.23116>
 61. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
 62. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP. Event rates and risk factors for recurrent cardiovascular events and mortality in a contemporary post acute coronary Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaf190/8234482> by guest on 29 August 2025 ESC Guidelines 19 syndrome population representing 239 234 patients during 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e022198. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022198>
 63. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2021;42: 243–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1011>
 64. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Z, Ryden L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;285: 135–46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>
 65. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovass P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
 66. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
 67. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2452–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
 68. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, et al. Effect of evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period: a placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 2020;142:419–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320>
 69. Makhmudova U, Samadifar B, Maloku A, Haxhikadrija P, Geiling JA, Romer R, et al. Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction (“Jena auf Ziel”). *Clin Res Cardiol* 2023;112:1212–9. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02147-3>
 70. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1308–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
 71. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Haner JD, Lonborg J, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327:1771–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
 72. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2021;143:1109–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447>
 73. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
 74. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bujas-Bobanovic M, Diaz R, et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2023;44:1408–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad144>
 75. Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerbergh J, Melhus H, Modica A, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2024;45: 4204–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae576>
 76. Leosdottir M, Hagstrom E, Hadziosmanovic N, Norhammar A, Lindahl B, Hambraeus K, et al. Temporal trends in cardiovascular risk factors, lifestyle and secondary preventive medication for patients with myocardial infarction attending cardiac rehabilitation in Sweden 2006–2019: a registry-based cohort study. *BMJ Open* 2023;13:e069770. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069770>
 77. Allahyari A, Jernberg T, Hagstrom E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020;41:3900–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa034>
 78. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *Eur Heart J* 2022;43: 3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
 79. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J* 2019;40:2760–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902>
 80. Bjornson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Lipoprotein(a) is markedly more atherogenic than LDL: an apolipoprotein B-based genetic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:385–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.039>
 81. Marston NA, Melloni GEM, Murphy SA, Morze J, Kamanu FK, Ellinor PT, et al. Per-particle cardiovascular risk of lipoprotein(a) vs non-Lp(a) apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:470–2

- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.836>
82. Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Ho FK, Ferguson LD, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. *Eur J Prev Cardiol* 2022;28:1991–2000. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa063>
 83. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet* 2024; 404:1255–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01308-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01308-4)
 84. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>
 85. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:54–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.524>
 86. Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khera A, et al. Independent association of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:757–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.058>
 87. Hedegaard BS, Bork CS, Kaltoft M, Klausen IC, Schmidt EB, Kamstrup PR, et al. Equivalent impact of elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;80: 1998–2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.021>
 88. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J* 2023;44:1449–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad055>
 89. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2265–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.009>
 90. Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Nordestgaard AT, Reeskamp LF, Stroes ESG, G Kees Hovingh, et al. Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and lipoprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf209>
 91. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: the Copenhagen general population study. *Atherosclerosis* 2022;355:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>
 92. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:779–92. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>
 93. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;392:1311–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
 94. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
 95. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, Lopez JAG, Lepor NE, Baum SJ, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022; 387:1855–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
 96. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA* 2022;327:1679–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
 97. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): a randomized dose-ascending clinical trial. *JAMA* 2023;330:2075–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.21835>
 98. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1042–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>
 99. Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, et al. Oral muvalaplin for lowering of lipoprotein(a): a randomized clinical trial. *JAMA* 2025;333:222–31. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24017>
 100. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, Navar AM, Ray KK, Schwartz GG, et al. Zerlasiran-a small-interfering RNA targeting lipoprotein(a): a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2024;332:1992–2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.21957>
 101. Berman AN, Biery DW, Besser SA, Singh A, Shiyovich A, Weber BN, et al. Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:873–86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.031>
 102. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023;44:1432–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac822>
 103. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:136–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.019> Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaf190/8234482> by guest on 29 August 2025
 104. Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, Fernandez-Friera L, Mendiguren JM, Andres V, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77: 3031–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.059>
 105. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD009580. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009580.pub2>
 106. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
 107. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)

108. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1780–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)
109. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;387:1923–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
110. Mazzolai L, Teixeira-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
111. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
112. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle RT Jr, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Suppl J):34–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa117>
113. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PG, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1beta, interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker sub-study. *Circulation* 2022;146:372–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410>
114. U.S. Food & Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/detailedIndex.cfm?cfgridkey=480815> (22 October 2024, date last accessed).
115. Sherratt SCR, Libby P, Dawoud H, Bhatt DL, Mason RP. Eicosapentaenoic acid improves endothelial nitric oxide bioavailability via changes in protein expression during inflammation. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e034076. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034076>
116. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, Mason RP. A biological rationale for the disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2022;182:102450. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2022.102450>
117. Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen to prevent acute pancreatitis in hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2024;390:476–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2306575>
118. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2024;390:1770–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402309>
119. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, acute pancreatitis, and Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2024;390:1781–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400201>
120. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, Goldberg IJ, Gallo A, Mertens A, et al. Plazasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk. *N Engl J Med* 2025;392:127–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409368>
121. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, et al. Plazasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024;391:899–912. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404143>
122. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;138:1100–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>
123. Ntsekhe M, Baker JV. Cardiovascular disease among persons living with HIV: new insights into pathogenesis and clinical manifestations in a global context. *Circulation* 2023; 147:83–100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443>
124. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation* 2018;137: 2203–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975>
125. Kentoffio K, Temu TM, Shakil SS, Zanni MV, Longenecker CT. Cardiovascular disease risk in women living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2022;17:270–8. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000756>
126. University of Liverpool. HIV Drug Interactions. <https://www.hiv-druginteractions.org/> (27 July 2024, date last accessed).
127. Negrodo E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez N, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006;20:2159–64. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247573.95880.db>
128. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2009;23:2133–41. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833068e3>
129. Saeedi R, Johns K, Frohlich J, Bennett MT, Bondy G. Lipid lowering efficacy and safety of ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis* 2015;14:57. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0054-x>
130. Boccara F, Kumar PN, Caramelli B, Calmy A, Lopez JAG, Bray S, et al. Evolocumab in HIV-infected patients with dyslipidemia: primary results of the randomized, double-blind BEIJERINCK study. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2570–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.025>
131. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22: 1864–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.033>
132. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24:233–41. <https://doi.org/10.1177/1074248418821721>
133. Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crofts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and left ventricular ejection fraction following doxorubicin treatment. *NEJM Evid* 2022;1:10. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200097>
134. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk

- receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;9:515–25. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad031>
135. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
136. D'Amario D, Laborante R, Bianchini E, Galli M, Ciliberti G, Mennuni M, et al. Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2023;391:131219. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131219>
137. Felix N, Nogueira PC, Silva IM, Costa TA, Campello CA, Stecca C, et al. Cardio-protective effects of statins in patients undergoing anthracycline-based chemotherapy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2024;126:43–8. <https://doi.org/10.1016/j.iejim.2024.04.007>
138. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;139:271–84. <https://doi.org/10.3945/jn.108.095125>
139. The European Commission. Commission Regulation (EU) 2022/860 of 1 June 2022 Amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as Regards Monacolins From Red Yeast Rice. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/860/oj> (17 August 2024, date last accessed).