



Контрол на остатъчния сърдечно-  
съдов риск при смесена дислипидемия  
с Cholib®

*Доц. Борислав Георгиев  
Национална кардиологична болница*





European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818  
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

**ESC/EAS GUIDELINES**



## **ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias**

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

**Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation<sup>†</sup>**

**Authors/Task Force Members: Željko Reiner\* (ESC Chairperson) (Croatia), Alberico L. Catapano\* (EAS Chairperson)\* (Italy), Guy De Backer (Belgium), Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden), Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France), Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs (UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi (Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).**

# Препоръки за липиден анализ като лечебна цел за превенция на ССЗ

Препоръки	Клас	Ниво
LDL-C се препоръчва като цел на лечението	I	A
ОХ може да се обсъжда като цел на лечението при липса на данни от други изследвания	IIa	A
ТГ да се анализират при лечение на дислипидемии с високи нива на ТГ	IIa	B
Не-HDL-C да се обсъжда като вторична цел при комбинираните дислипидемии и тези при диабет, МС или ХБН	IIa	B
Апо В да се обсъжда като вторична цел на лечението	IIa	B
HDL-C не се препоръчва като цел на лечението	III	C
Отношението Апо В/Апо А I и не-HDL-C/HDL-C не се препоръчват като цели на лечението	III	C

# Препоръки за LDL-C като цел на лечението

Препоръки	Клас	Ниво
При пациенти с много висок риск (известно ССЗ, диабет тип 2, диабет тип 1 с органни засягания, умерено и тежко ХБЗ, или SCORE $\geq 10\%$ ) целта е LDL-C $< 1.8$ mmol/l и/или $> 50\%$ редукция на LDL-C, когато таргета не може да бъде достигнат	I	A
При пациенти с висок риск (изразен единичен РФ, SCORE $> 5\%$ и $< 10\%$ ) целта е LDL-C $< 2.5$ mmol/l	IIa	A
При пациенти с умерен риск (SCORE $> 1\%$ и $< 5\%$ ) целта е LDL-C $< 3.0$ mmol/l	IIa	C

# Препоръки за фармакологично лечение на хиперхолестеролемиите

Препоръки	Клас	Ниво
Да се назначи <b>СТАТИН</b> до най-високата препоръчана или толерирана доза за достигане на прицелните нива	I	A
При непоносимост към статина да се обсъдят други медикаменти, напр. никотинова к-на	IIa	B
При нетолериране на статин може да се обсъди също инхибитор на холестероловата абсорция сам или в комбинация	IIb	C
Ако не се достигнат прицелните нива да се обсъди комбинирано лечение със статин и др. медикаменти	IIb	C

# Препоръки за фармакологично лечение на хипертриглицеридемията

Препоръки	Клас	Ниво
<b>Фибрати</b>	I	B
Може да се обсъди никотинова к-на	IIa	B
Никотинова к-на + Laropirant	IIa	C
N-3 мастни к-ни	IIa	B
Статин + никотинова к-на	IIa	A
<b>Статин + фибрат</b>	IIa	C
Може да се обсъди комбинация с N-3 мастни к-ни	IIb	B



# Въпреки че статините намаляват СС риск, остава **ОСТАТЪЧЕН** риск

- Мета-анализ на 21 РКП (n=129,526) установява, че лечението със статини профилактира около 2 от всеки 10 големи съдови събития\* (редукция на релативен риск 22%,  $p < 0.0001$ )



\* Coronary death, nonfatal myocardial infarction, coronary revascularisation or stroke

Remaining residual risk may be due to other modifiable and unmodifiable risk factors, including other lipid parameters, blood pressure, glycaemic control, weight and genetic predisposition

# Големите проучвания със статини показват висок остатъчен риск

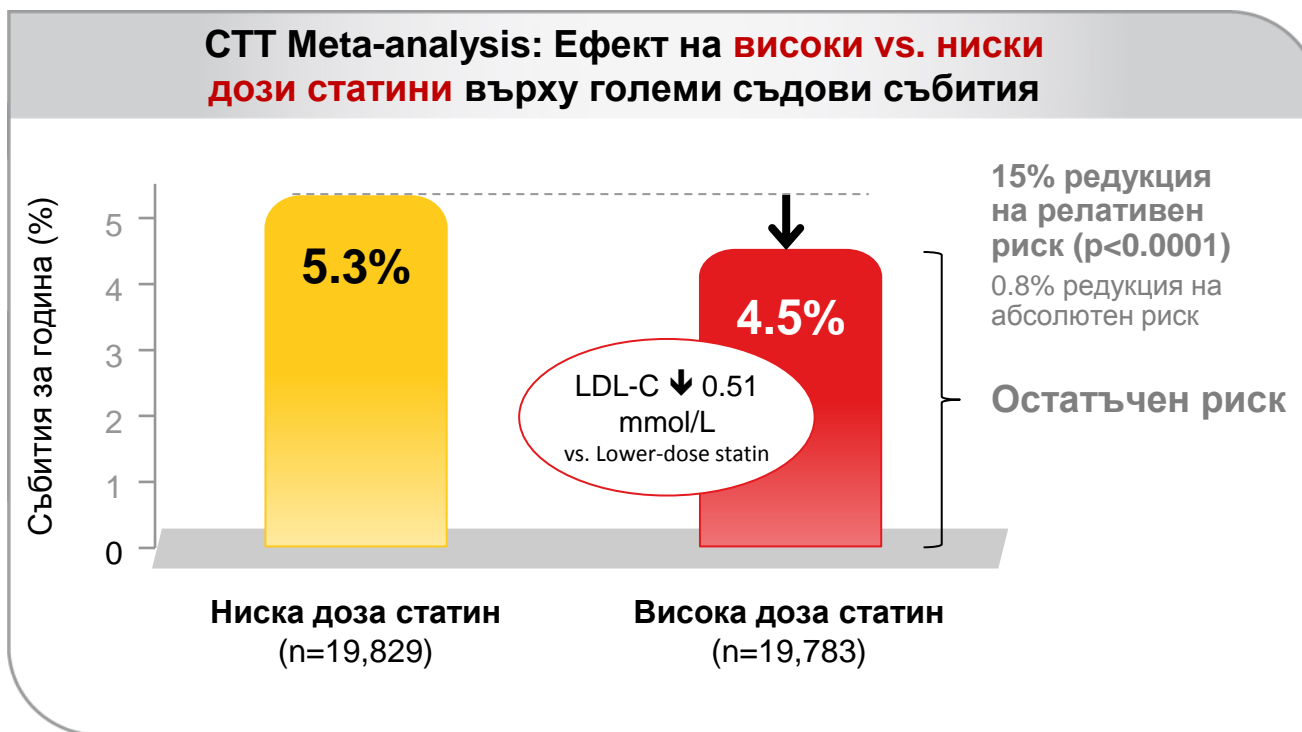


Trial	WOSCOPS <sup>1</sup>	AFCAPS/ TexCAPS <sup>2</sup>	HPS <sup>3</sup>	ASPEN <sup>4</sup>	CARDS <sup>5</sup>	4S <sup>6</sup>	LIPID <sup>7</sup>	CARE <sup>8</sup>	TNT <sup>9</sup>	TNT MetS <sup>10</sup>	TNT Диабет <sup>1</sup>
N	6,595	6,505	20,536	2,410	2,838	4,444	9,014	4,159	10,001	5,584	1,501
D LDL-C	-26%	-27%	-29%	-29%	-40%	-36%	-25%	-28%	-21%	-24%	-20%



# Повишаването на дозата на статините може да не е достатъчно

- Мета-анализ на 5 клинични проучвания (n=39,612) установява, че високата доза на статините намалява релативния риск от големи съдови събития само с 15% vs. ниски дози статин



# Метаболитен синдром

## ● Атерогенна дислипидемия (АТД)

повишен аполипопротеин В

↑ триглицериди,

малки плътни LDL частици и

ниски нива на HDL-холестерола

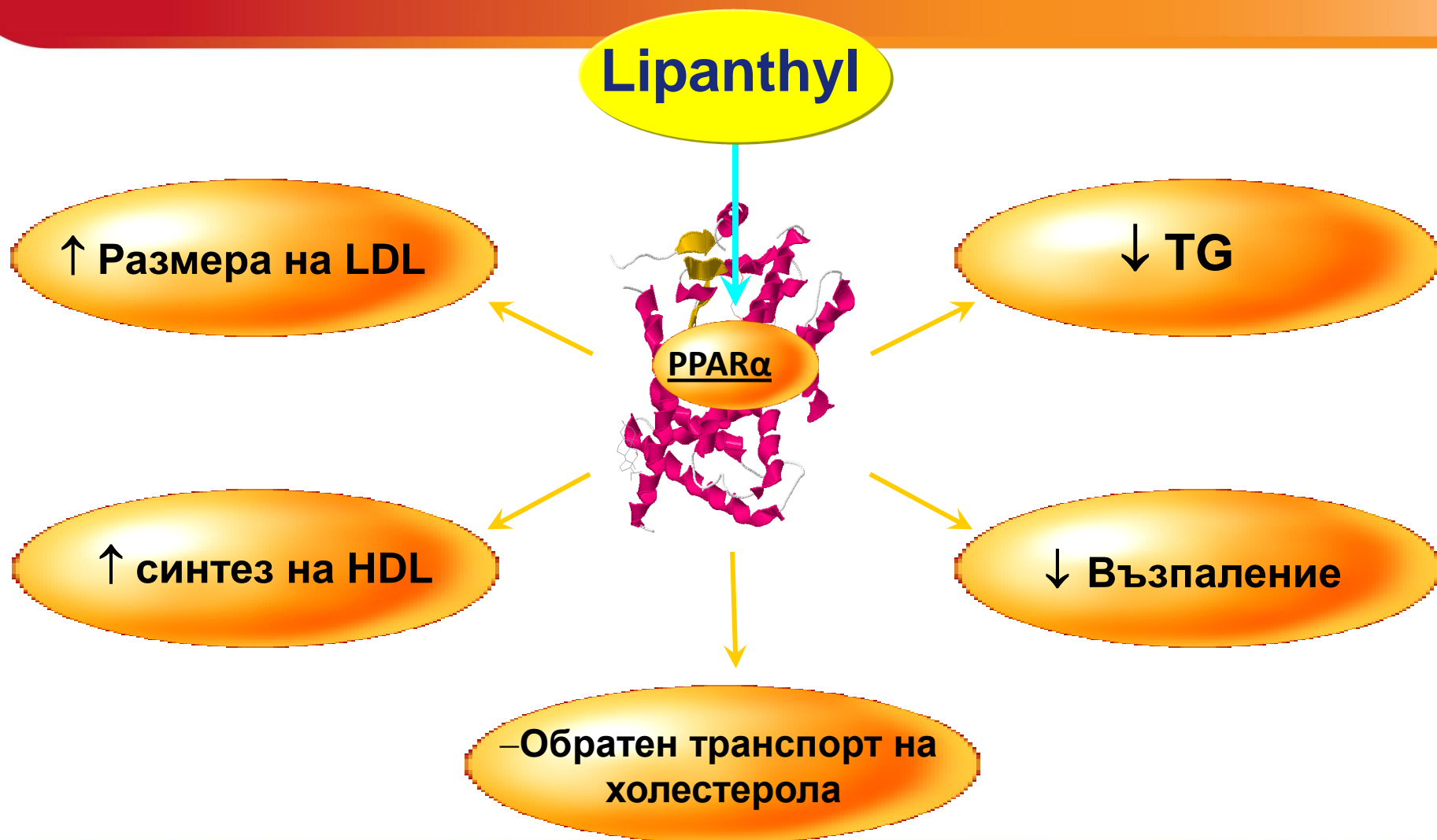
## ● Повишено кръвно налягане

## ● Повишени нива на глюкоза в плазмата

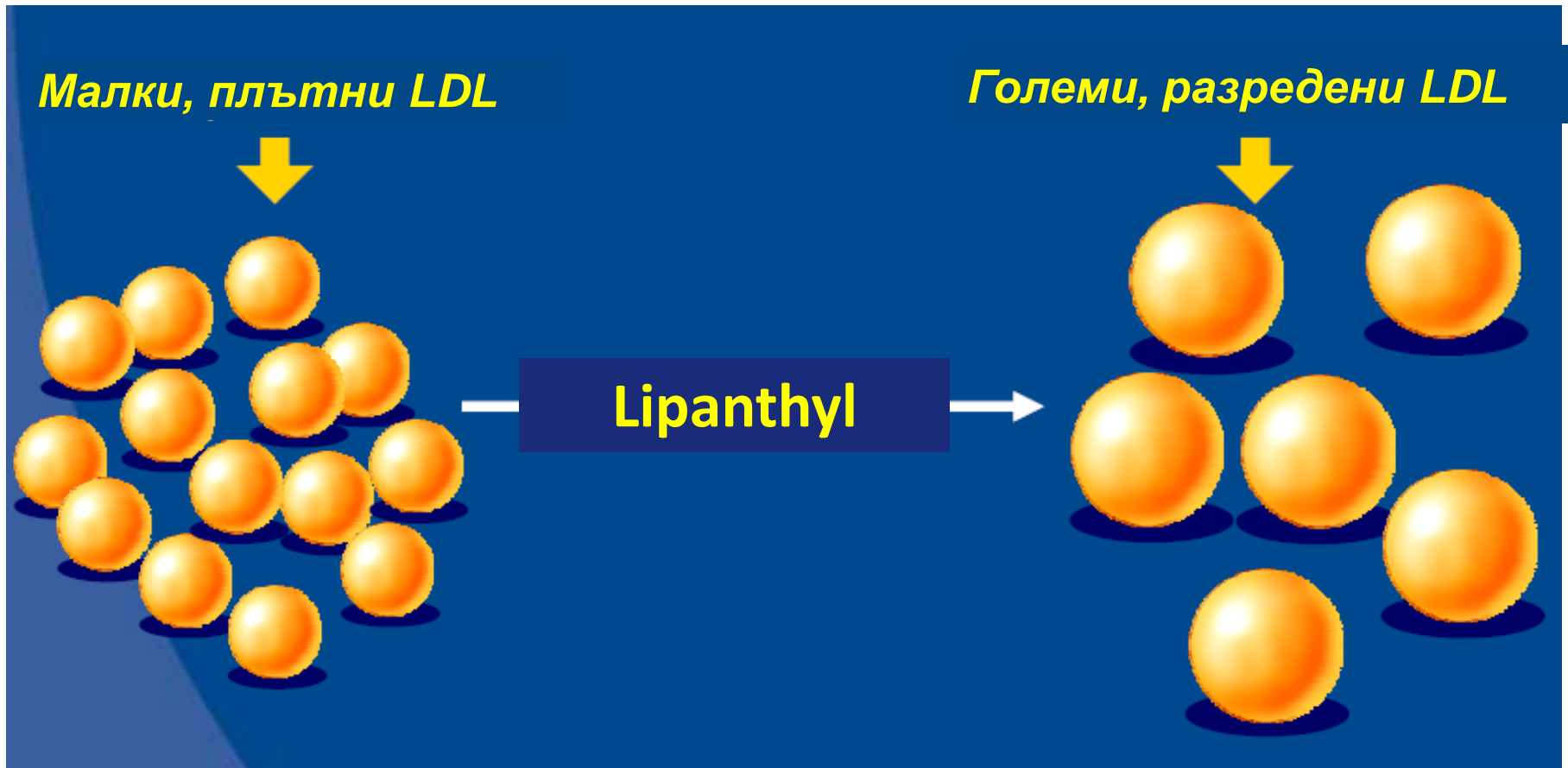
## ● Протромботично състояние

## ● Провъзпалително състояние

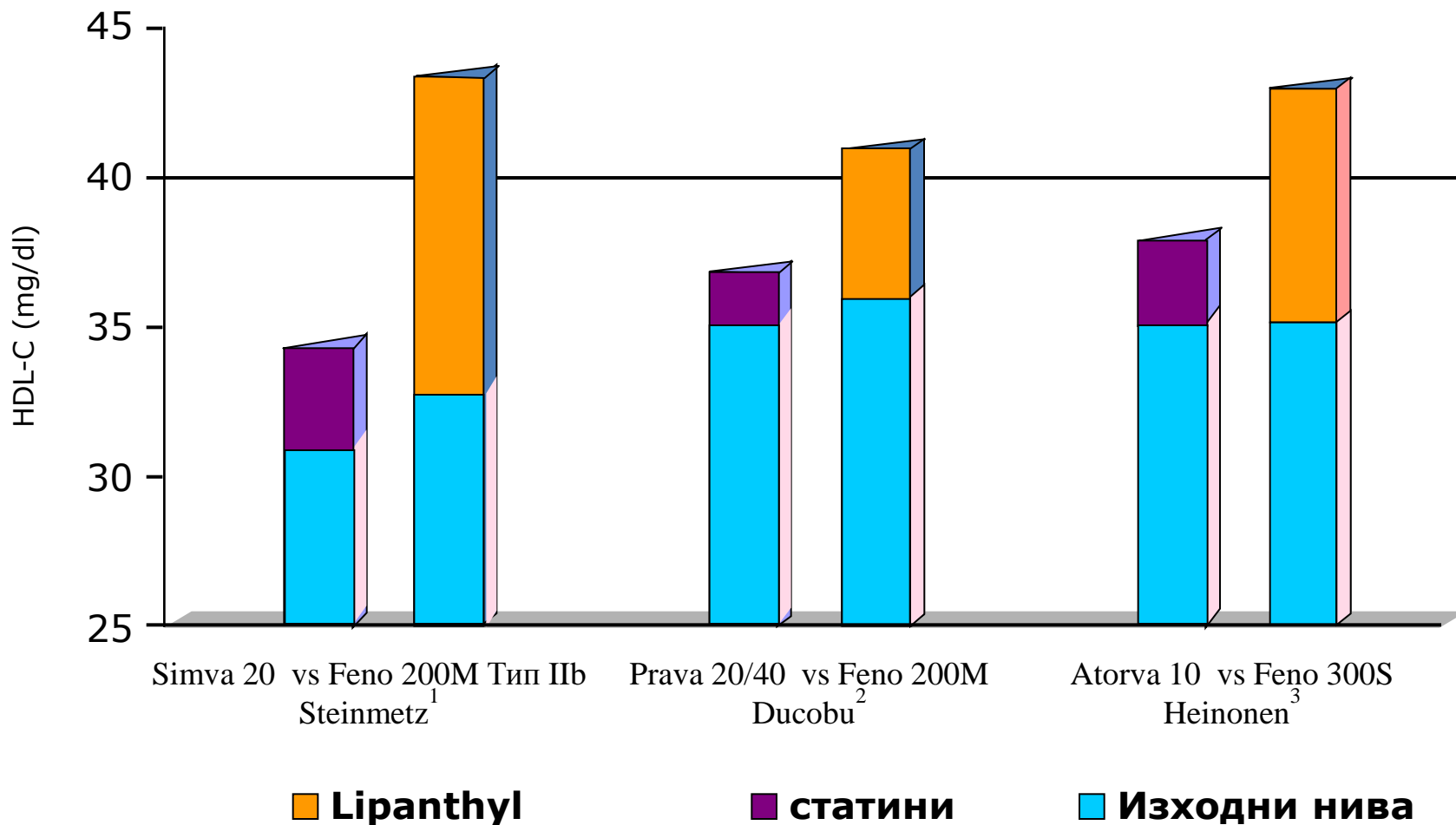
# Механизъм на действие на фенофибрат



# Фенофибрат: Ефект върху LDL частиците



# Фенофибрат повишава нивото на HDL-C

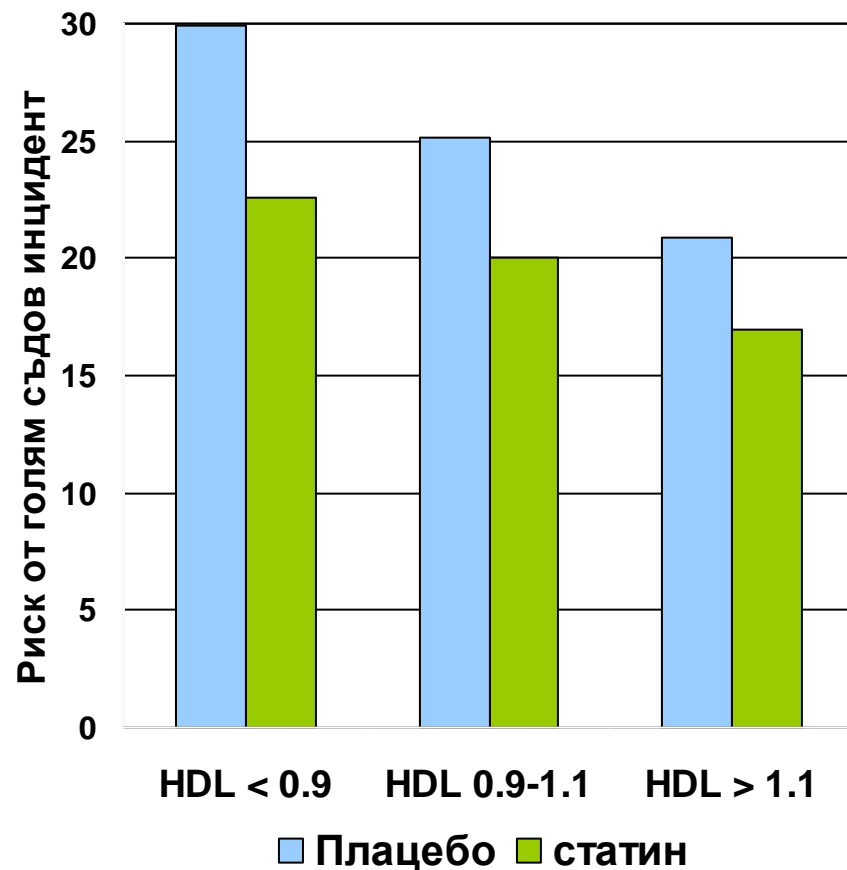
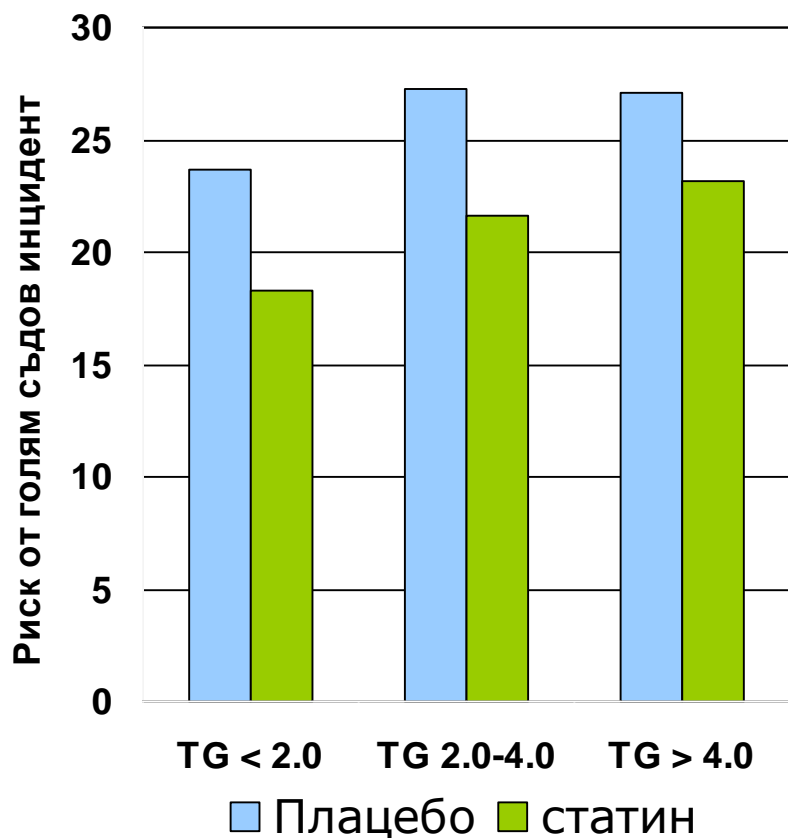


1. Steinmetz, J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27: 563-70

2. Ducobu, Drugs 1997; 54: 615-33

3. Heinonen, Abstract 66<sup>th</sup> Congress of the EAS, Florence 1996

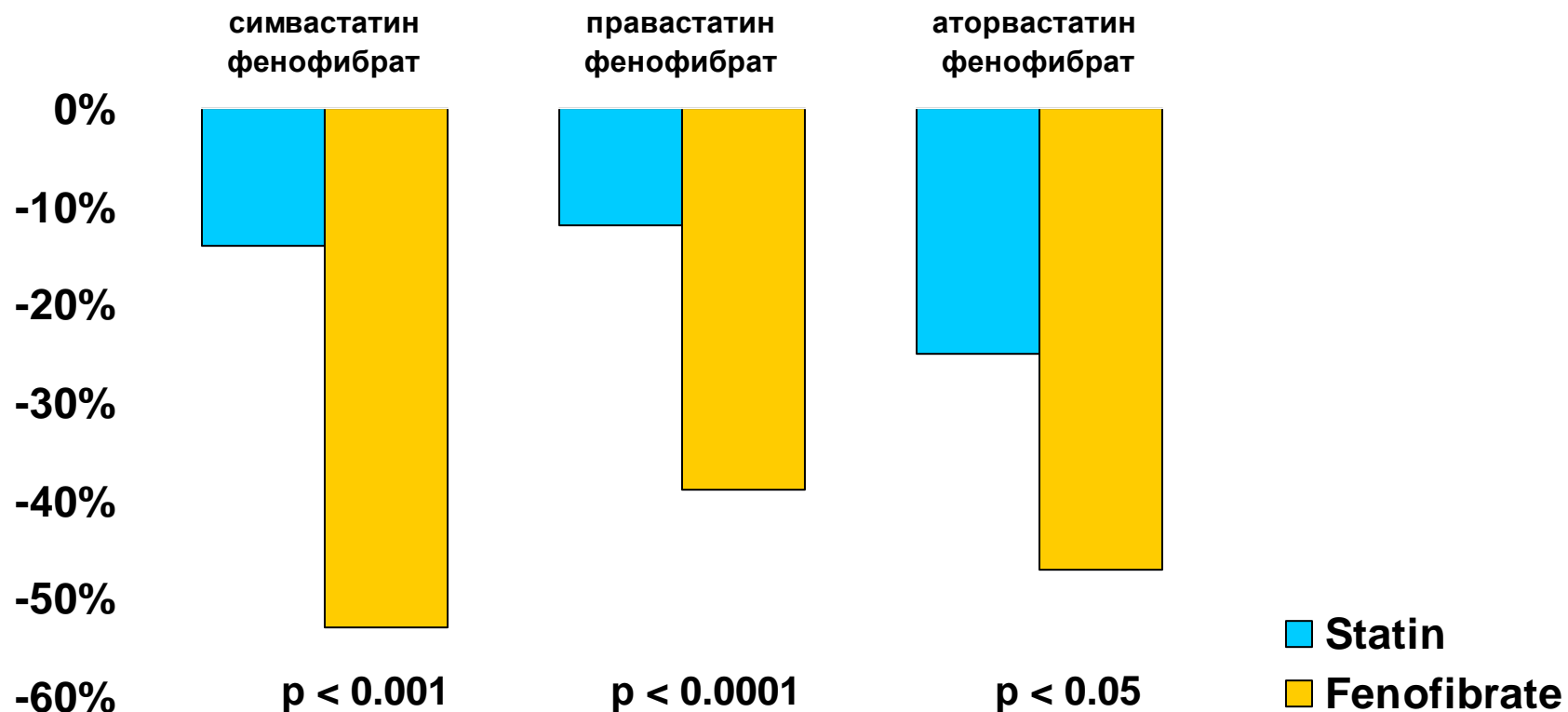
# Рискът, свързан с ↓ HDL-C и ↑ТГ, не се елиминира от статин в проучването HPS



*Липидните концентрации са в mmol/l*



# Фенофибрат ↓TG по-эффективно / статины



1) Steinmetz A et al, J Cardiovasc Pharmacol 1996;27:563-570

2) Ducobu J et al, J Cardiovasc Pharmacol, 2003; 41:60-67

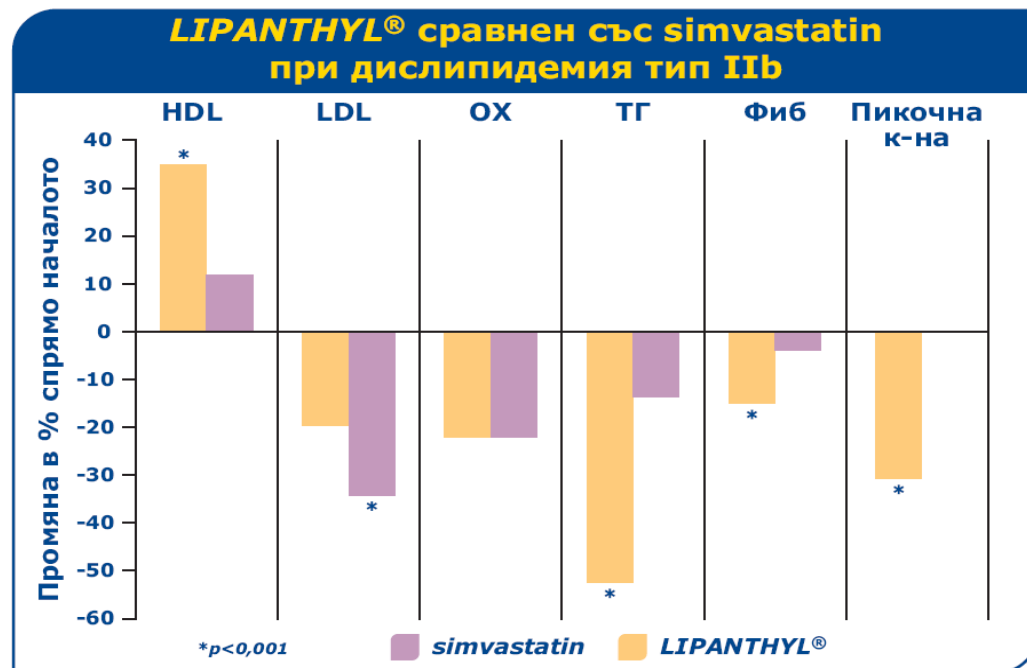
3) Ooi TC et al, Arterioscler Thromb 1997; 17:1793-1799

# LIPANTHYL® повлиява целия липиден профил

**LIPANTHYL® е ефикасен при смесена дислипидемия от тип IIb, когато плазмените нива на LDL холестерола не са ексцесивно високи**

С LIPANTHYL® е постигната промяна на:

**TG: -52.7%**  
**LDL: -20.0%**  
**HDL: +33.6%**



ТГ – Триглицериди, ОХ – общ холестерол, Фиб – Фибриноген

# LIPANTHYL

- **Намалява триглицеридите – 40-50%**
- **Повишава HDL- до 38%**
- **Намалява ТС – 12-30%**
- **Намалява LDL - до 35%**
- **Променя качествено LDL**

# Международни препоръки

## Профил на пациента

### ↑ LDL

- самостоятелно
- с ↑ ТГ
- с ↓ HDL

### LDL в норма

- с ↑ ТГ
- с ↓ HDL

### ↓ HDL

- с Метаболитен синдром
- с Диабет тип 2
- с ↑ ТГ
- с ↑ ТГ и без отговор при монотерапия

## Средство на избор

- ✓ статин
- ✓ статин
- ✓ фибрат/статин

- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат
- ✓ фибрат/статин

***ПОВИШЕНИ НИВА НА ТРИГЛИЦЕРИДИТЕ  
(TG) И НИСЪК HDL-C СА СВЪРЗАНИ С  
ПОВИШЕН РИСК ОТ ССЗ***

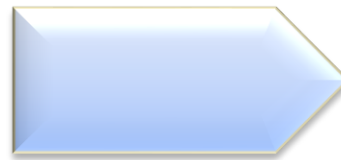
# Дори LDL-C да е в прицелни стойности, повишените ТГ повишават риска от ИБС

- Независимо от постигнатият прицел на LDL-C със статини, пациентите с повишени ТГ са със значително висок риск за ИБС

PROVE IT-TIMI22 post-hoc analysis: Ефект на ТГ върху събитията от ИБС при пациенти с LDL-C <1.8 mmol/L

**LDL-C <1.8 mmol/L**

**ТГ ≥2.3 mmol/L**  
vs. TG <2.3 mmol/L



**27% повишен  
релативен риск**  
за събития свързани с  
ИБС

Study design on slide 40

Coronary events defined as death, myocardial infarction or recurrent acute coronary syndrome. Relative risk calculated from an adjusted hazard ratio for TG <2.3 mmol/L = 0.60 (95% CI 0.45–0.81) vs. TG ≥2.3 mmol/L = 0.76 (95% CI 0.52–1.12)



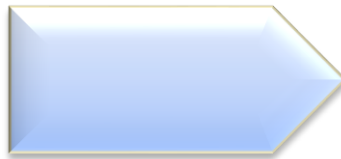
# Дори LDL-C да е в прицелни стойности, ниският HDL-C повишава риска от ИБС

- Независимо от постигнатият прицел на LDL-C със статини, пациентите с нисък HDL-C са със значително висок риск за ИБС

TNT post-hoc analysis: Ефект на върху събитията от ИБС при пациенти с LDL-C <1.8 mmol/L

**LDL-C <1.8 mmol/L**

**Ниво на HDL-C  
<0.96 mmol/L**  
vs. HDL-C  $\geq$ 1.4 mmol/L

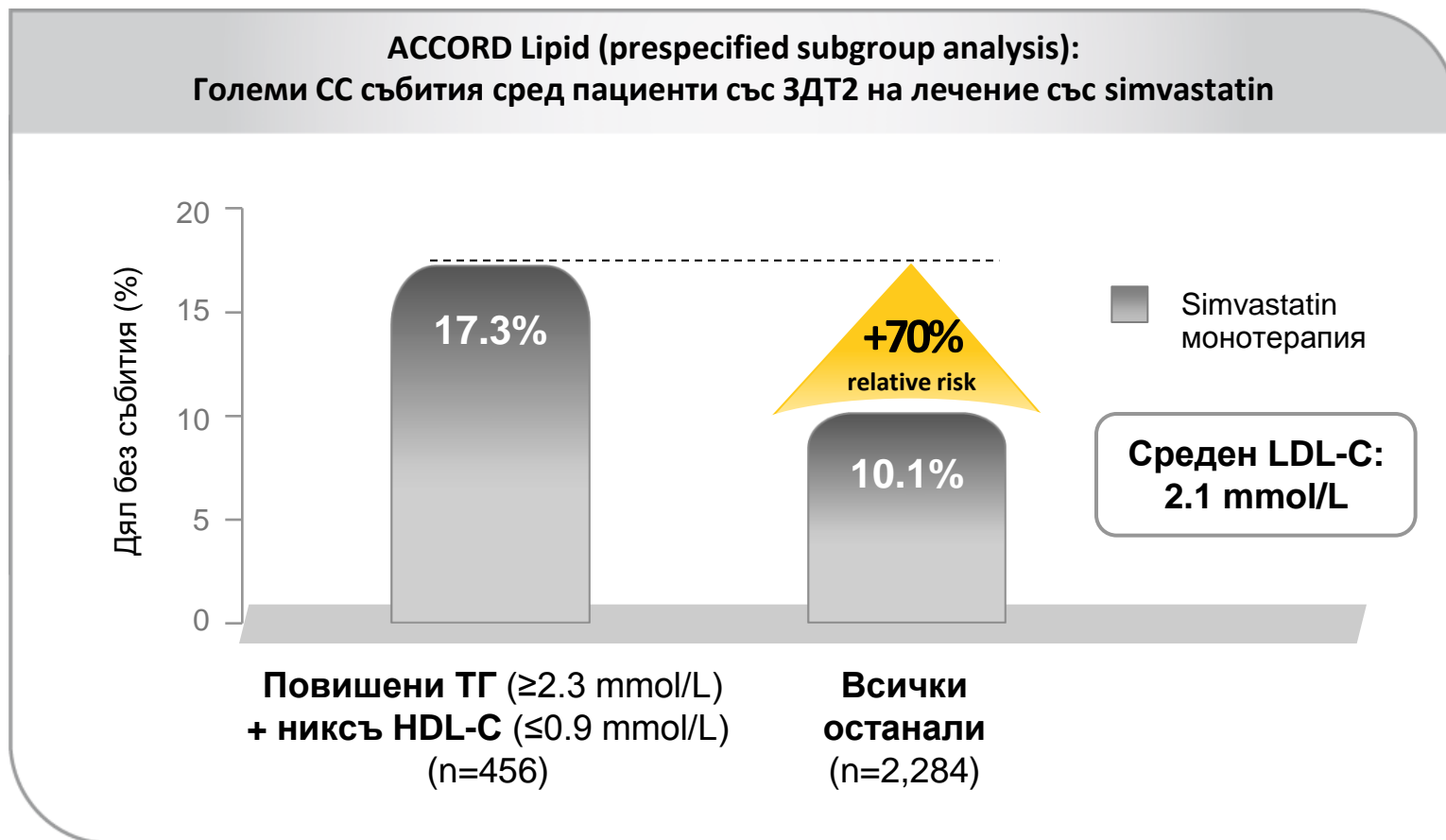


**64% повишен  
релативен риск**  
за голямо СС събитие

Study design on slide 41

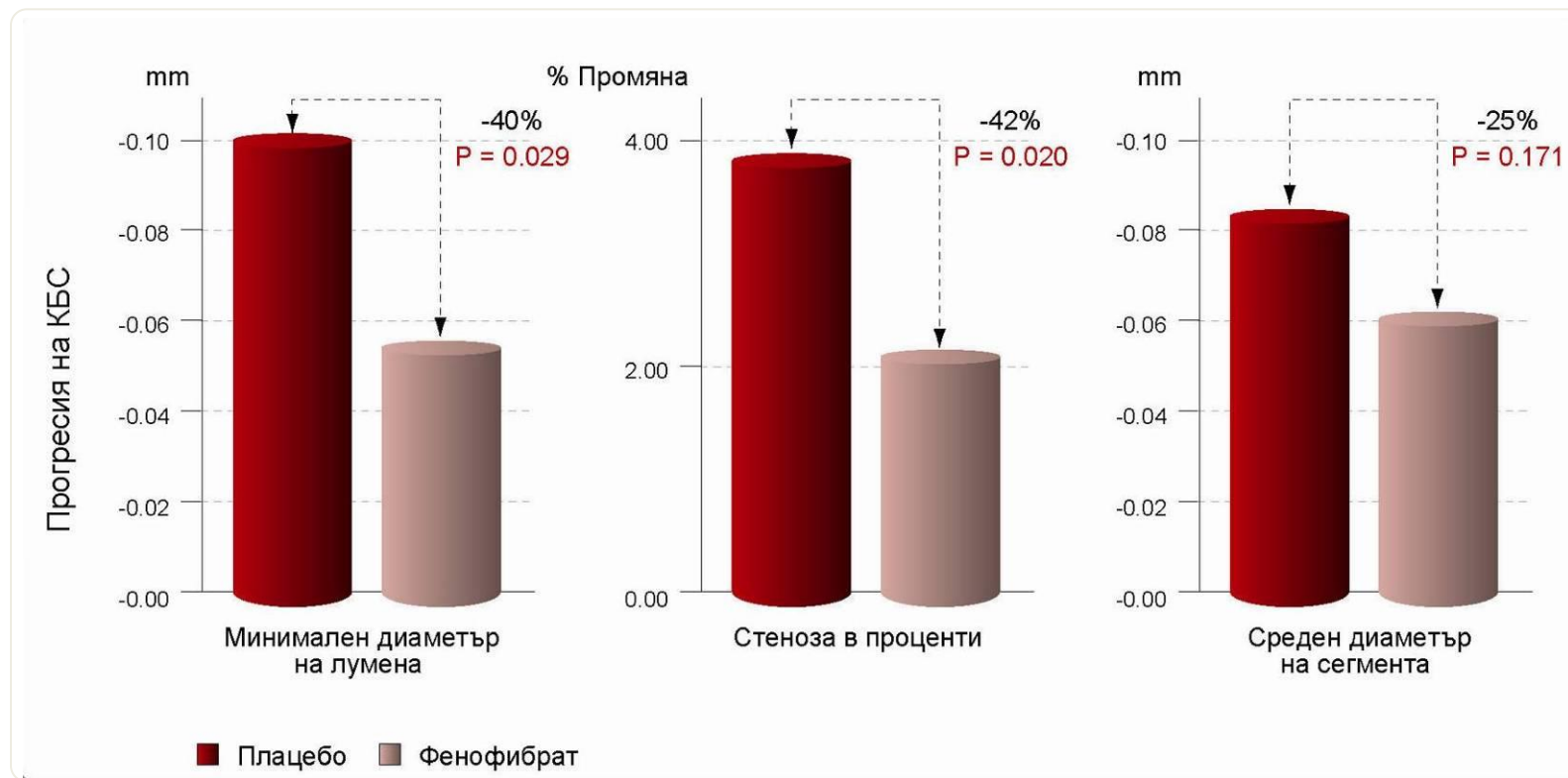
Major CV events defined as coronary death, nonfatal non-procedure-related myocardial infarction, resuscitation after cardiac arrest or fatal or nonfatal stroke. Relative risk calculated from an adjusted hazard ratio for HDL-C  $\geq$ 1.4 mmol/L vs. HDL-C <0.96 mmol/L (reference) = 0.61 (95% CI 0.38–0.97)

# Повишените ТГ и ниският HDL-C повишават риска при пациенти със ЗДТ2

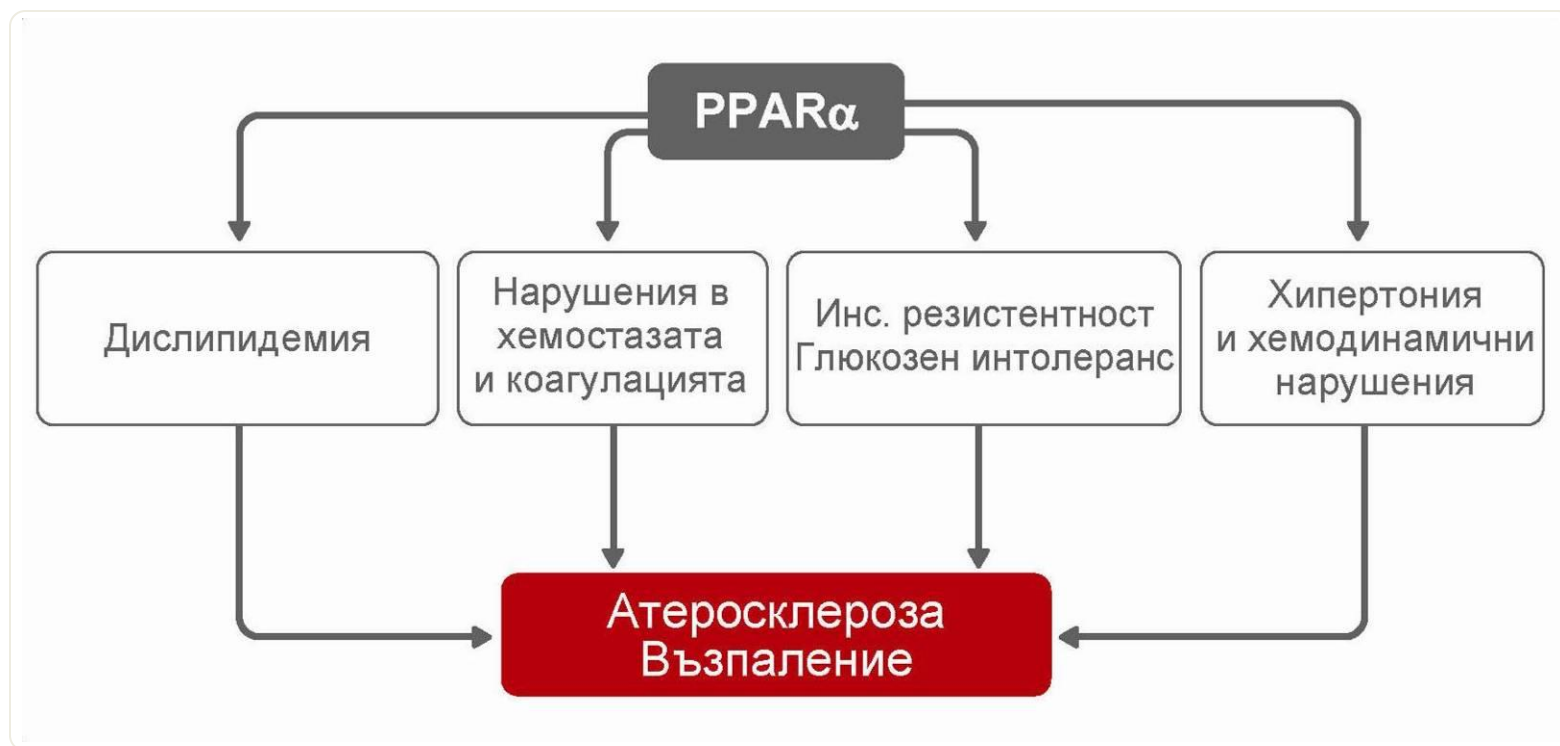




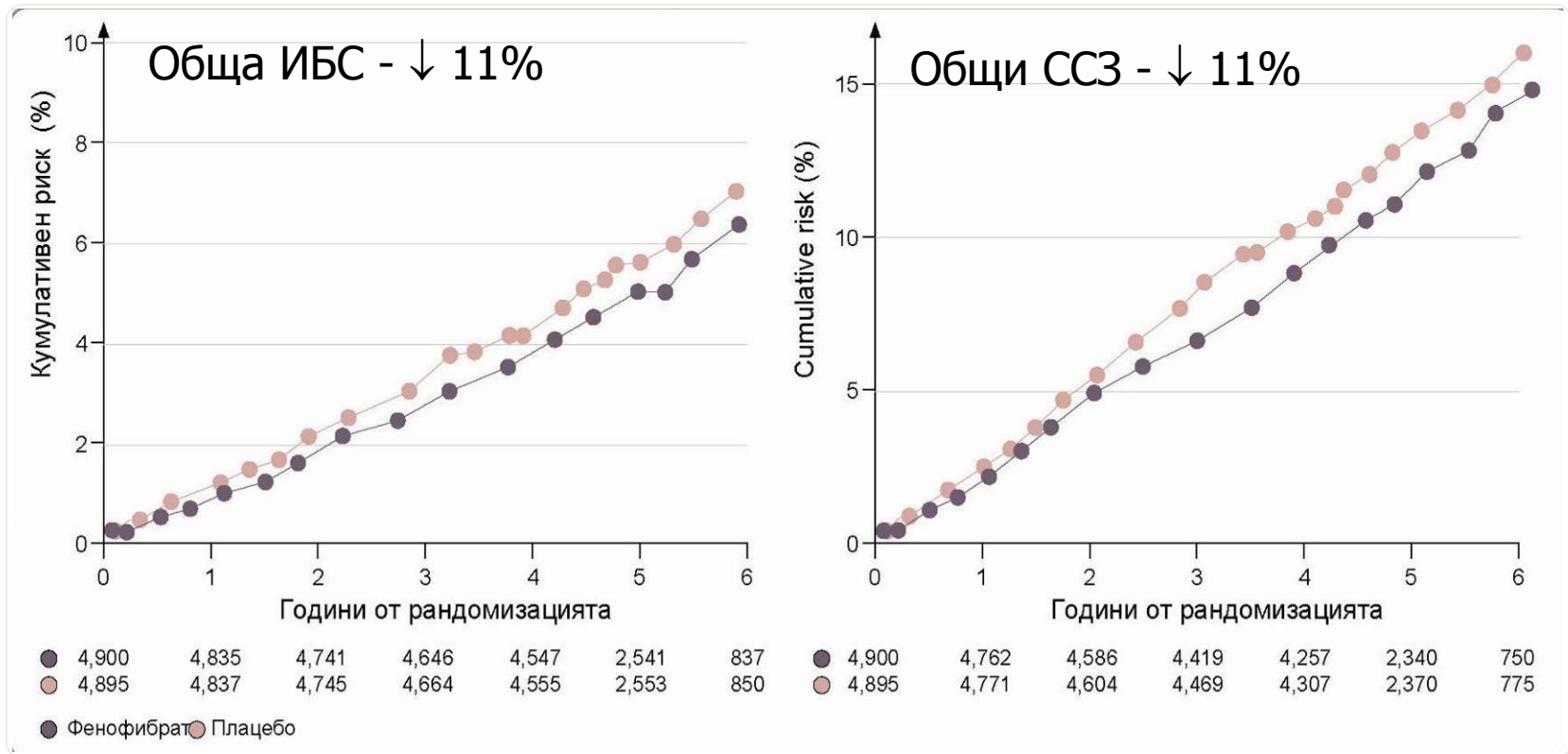
# Лечението с фенофибрат намалява прогресията на коронарната атеросклероза при пациенти с диабет тип 2



# Контрол на остатъчния риск с помощта на PPAR $\alpha$

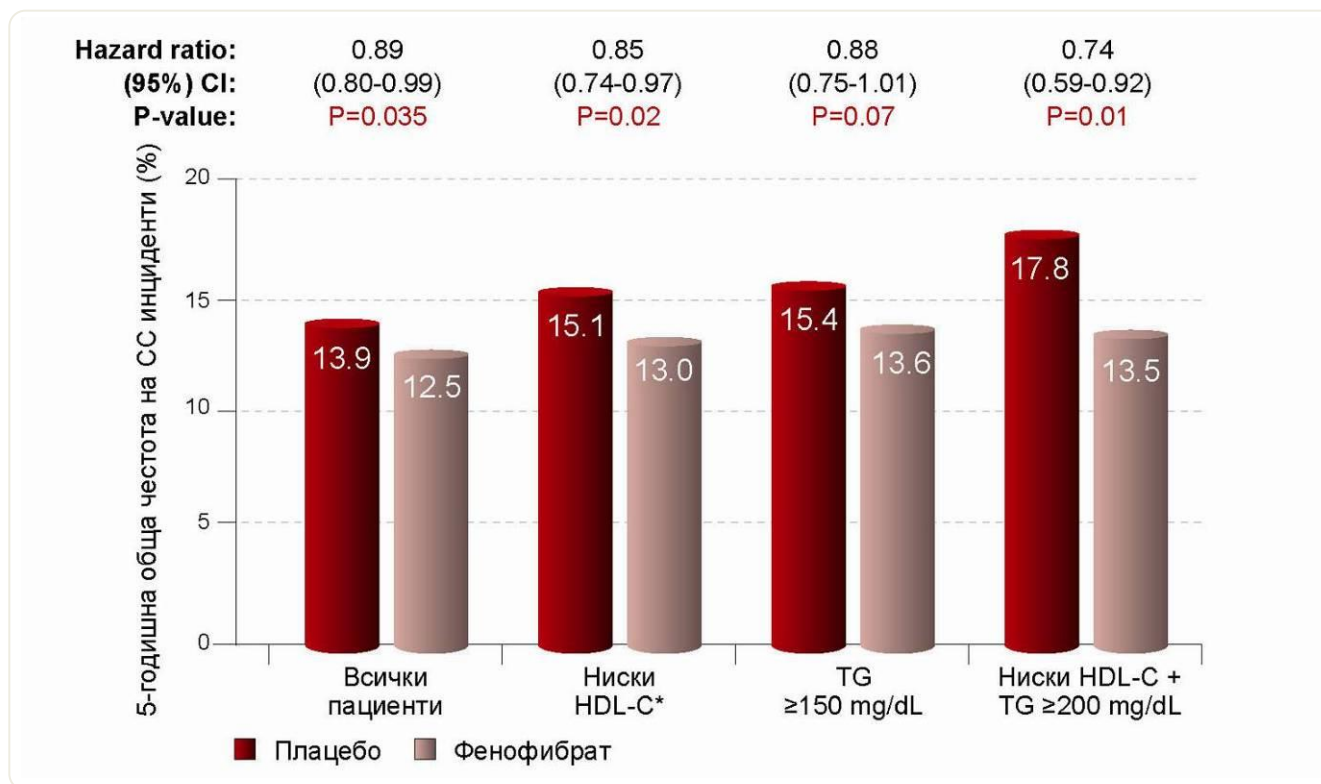


# Ефекти на фенофибрат върху КБС при пациенти с диабет тип 2: Проучването FIELD

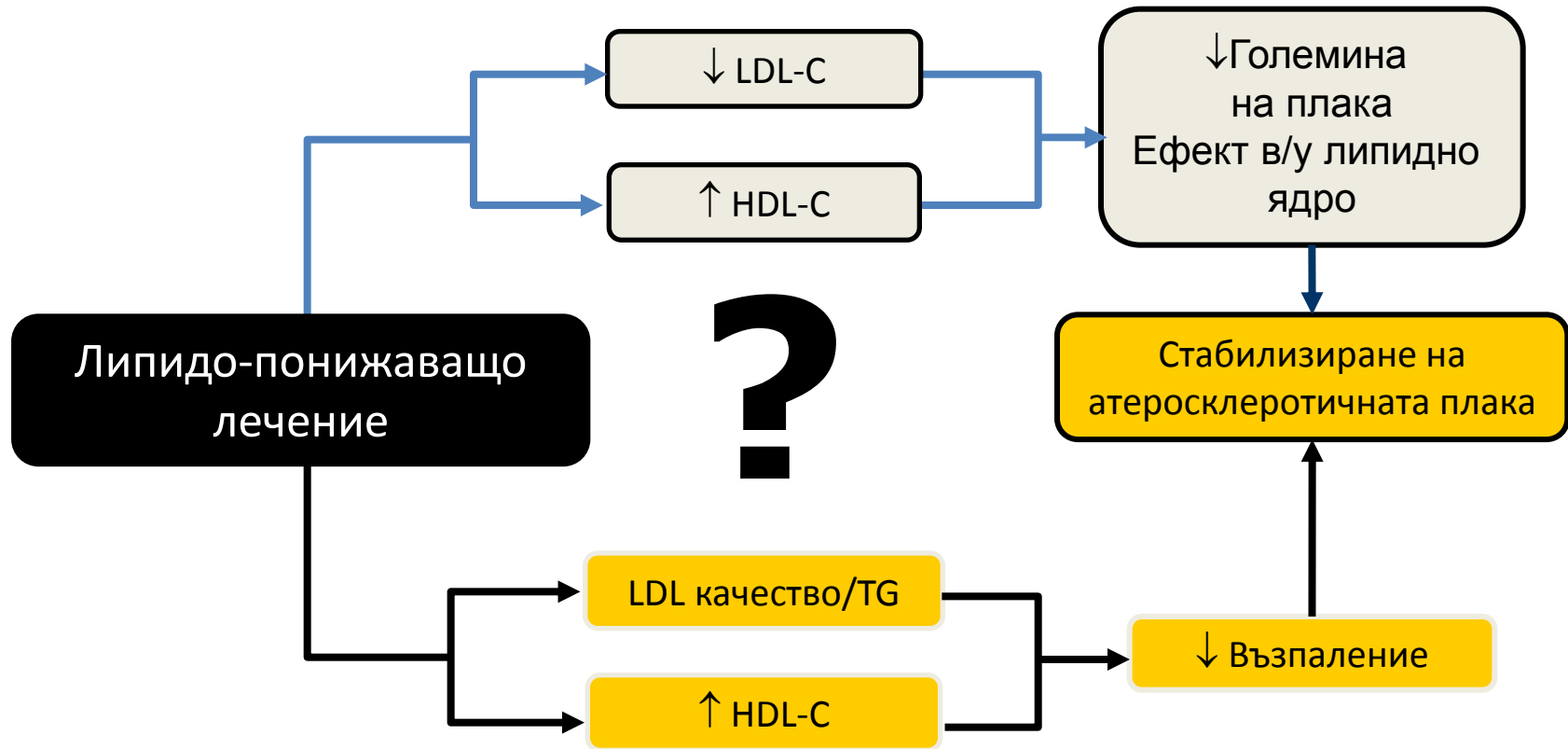




# По-голяма полза от фенофибрат при пациенти с високи триглицериди и нисък HDL холестерол: Проучването FIELD



# Необходими са допълващи се подходи за намаляване на остатъчния риск свързан с диабет 2 тип

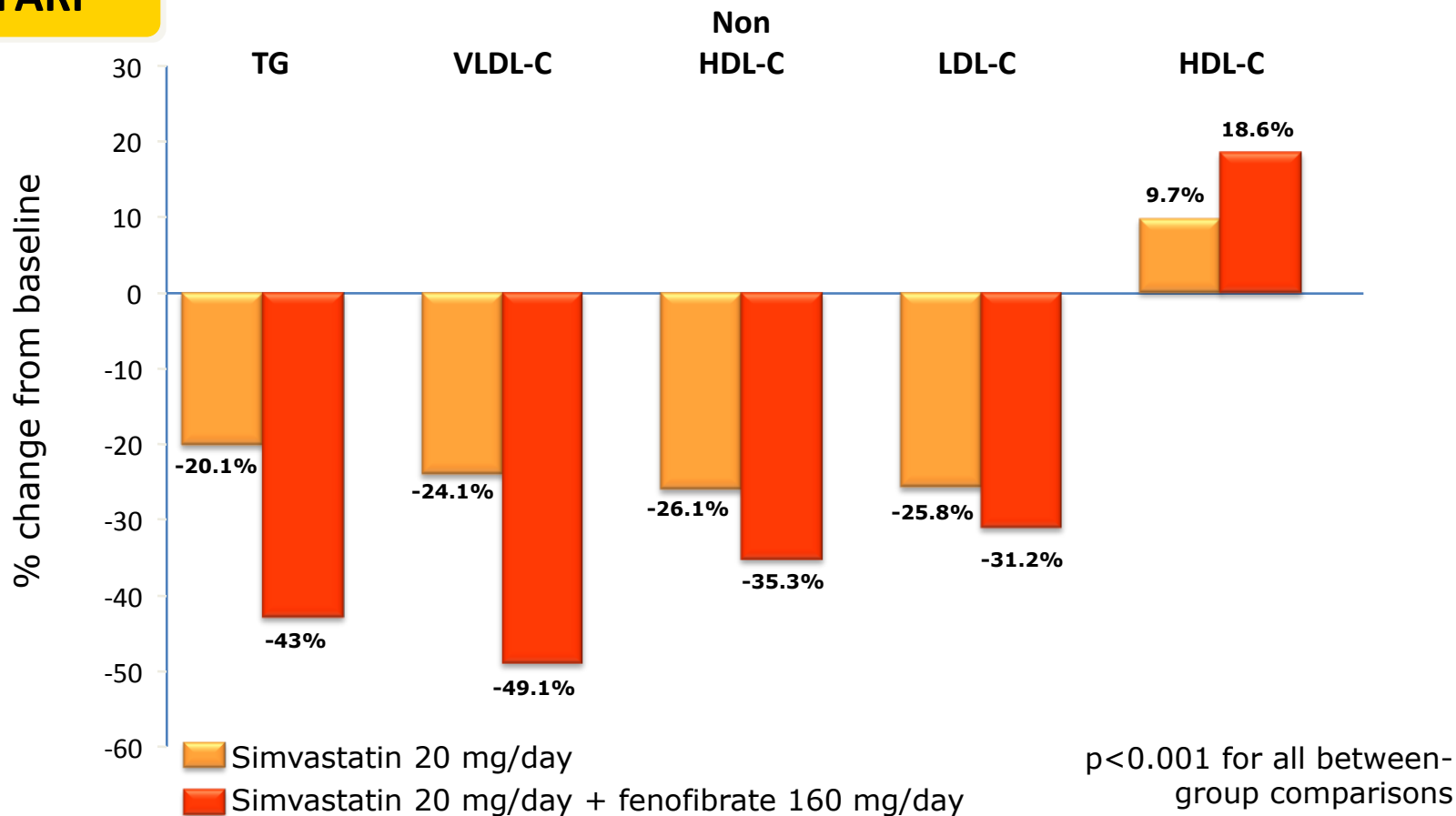


# Статини и фибрати: допълващи се липидни ефекти

	Статини	Фибрати
Намаляване на LDL	+++	+
Намаляване на TG	+	+++
Увеличаване на HDL	+	++
Намаляване на пост-прандиалната липемия	+	++
Подобрение в профила на LDL	±	++
Профилактика окислението на липопротеините	++	±

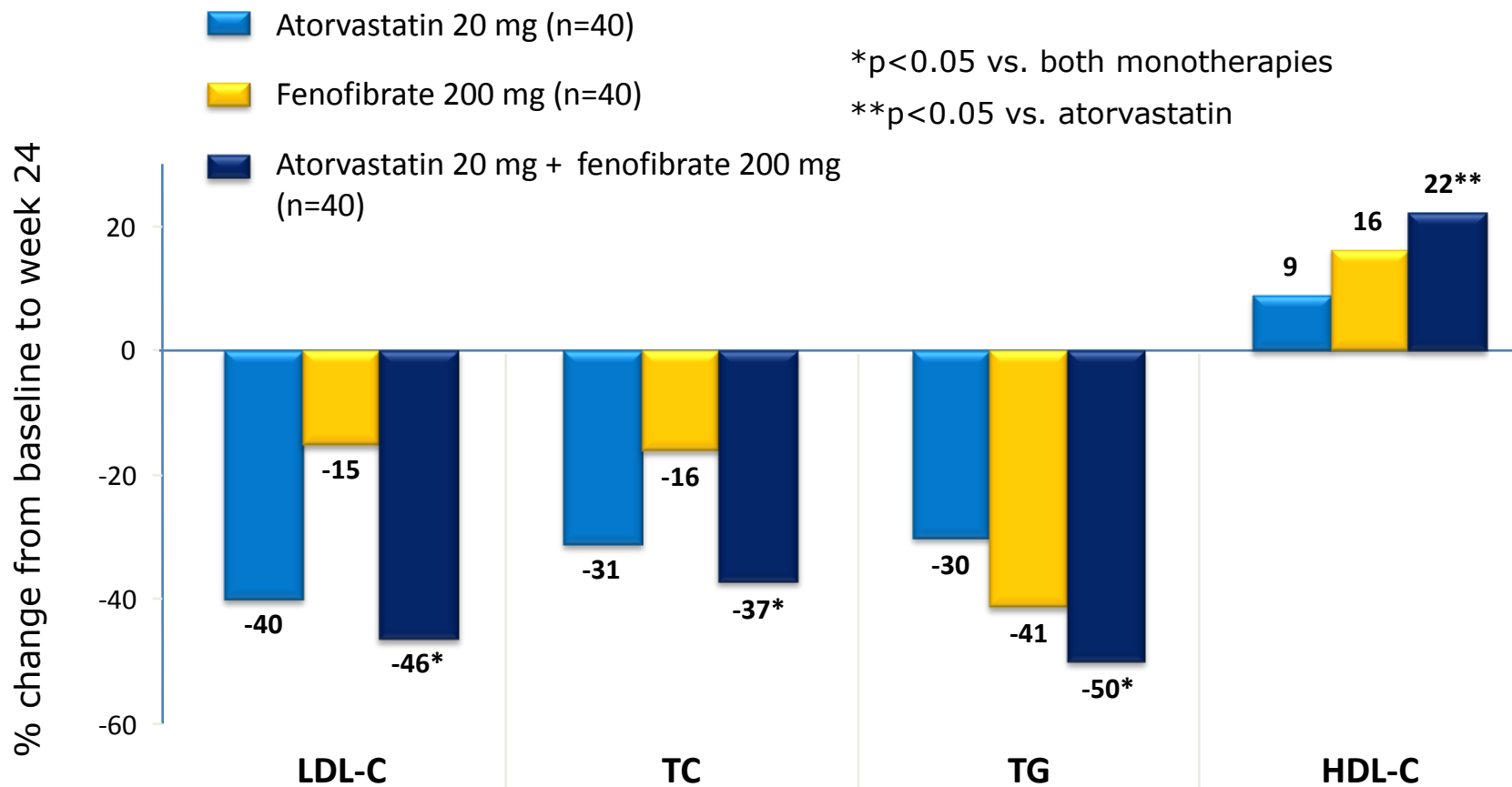
# Комбинирането на fenofibrate със simvastatin подобрява всички липидни параметри

## SAFARI



# Комбинирането на fenofibrate с atorvastatin подобрява всички липидни параметри при пациентите с диабет 2 тип

Комбинираната терапия намалява 10г. риск от ОМИ от 21.6 на 4.2%.



# Cholib - поглед (1)

- Cholib е показан като допълнителна терапия към диета и физически упражнения при възрастни пациенти с висок сърдечно-съдов риск, със смесена дислипидемия за намаляване на триглицеридите и повишаване на нивата на HDL-C, когато нивата на LDL-C са адекватно контролирани със съответната доза на симвастатин в монотерапия
- Ключови ефекти:
  - ↑ HDL-хол
  - ↓ ТГ
  - ↓ LDL-хол
- Film-coated таблетки
  - Fenofibrate 145 mg/simvastatin 20 mg
  - Fenofibrate 145 mg/simvastatin 40 mg

# Cholib - поглед (2)

## Фармакокинетика

- Състои се от активния метаболит фенофибринова киселина и неактивен лактон симвастатин, който се хидролизира до активния метаболит симвастатин бета-хидроксикиселина
- Комбинацията се абсорбира, когато се приема с или без храна
- Фенофибриновата киселина се отделя основно в урината, а симвастатин киселина се екскретира основно с фекалиите

# Cholib - поглед (3)

- Биеквивалентни на съвместното приложение на моно-компонентите по отношение на активните части на фенофибринова киселина и симвастатин киселина
- Лекарствени взаимодействия (Противопоказания)
  - Мощни CYP 3A4 инхибитори: itaconazole, ketoconazole, fluconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV protease inhibitors (e.g. nelfinavir), nefazodone
  - Danazol, ciclosporin, gemfibrozil, other statins and fibrates



# Фармакокинетика

## Cholib

### Абсорбция

- Бионаличността не се променя от храната
- Fenofibrate:  $C_{max}$  2-4 h; simvastatin acid:  $C_{max}$  1-2 h

### Разпределение

- Fenofibric acid: >99% свързване с плазмени белтъци; simvastatin и simvastatin acid: >95% свързване с плазмени белтъци
- Fenofibric acid: полуживот 20 h; simvastatin acid (IV): полуживот 1.9 h

### Елиминиране

- Fenofibric acid: основно чрез бъбреците
- Fenofibric acid: клирънса не намалява с възрастта

# Cholib в подходяща доза

- Една таблетка дневно
- Налични две комбинации:
  - Fenofibrate 145 mg – simvastatin 20 mg
  - Fenofibrate 145 mg – simvastatin 40 mg
- Cholib може да се приема с/без храна

**СНОЛІВ® ПРОГРАМА ФАЗА ІІІ ПРОУЧВАНІЯ:  
БЕЗОПАСНОТ И ЕФІКАСНОСТ НА СНОЛІВ®  
СРАВНЕН СЪС СІМВАСТАТІН**

# Фаза III програма с основните клинични проучвания

## Проучвания CFEN 0501 и CFEN 0502:

- Да се сравни ефикасност и безопасност на комбинацията от 145 mg fenofibrate и 20 или 40 mg simvastatin с **монотерапия от 40 mg simvastatin** при пациенти със смесена дилипидемия с риск за ССЗ неадекватно контролирани само със simvastatin

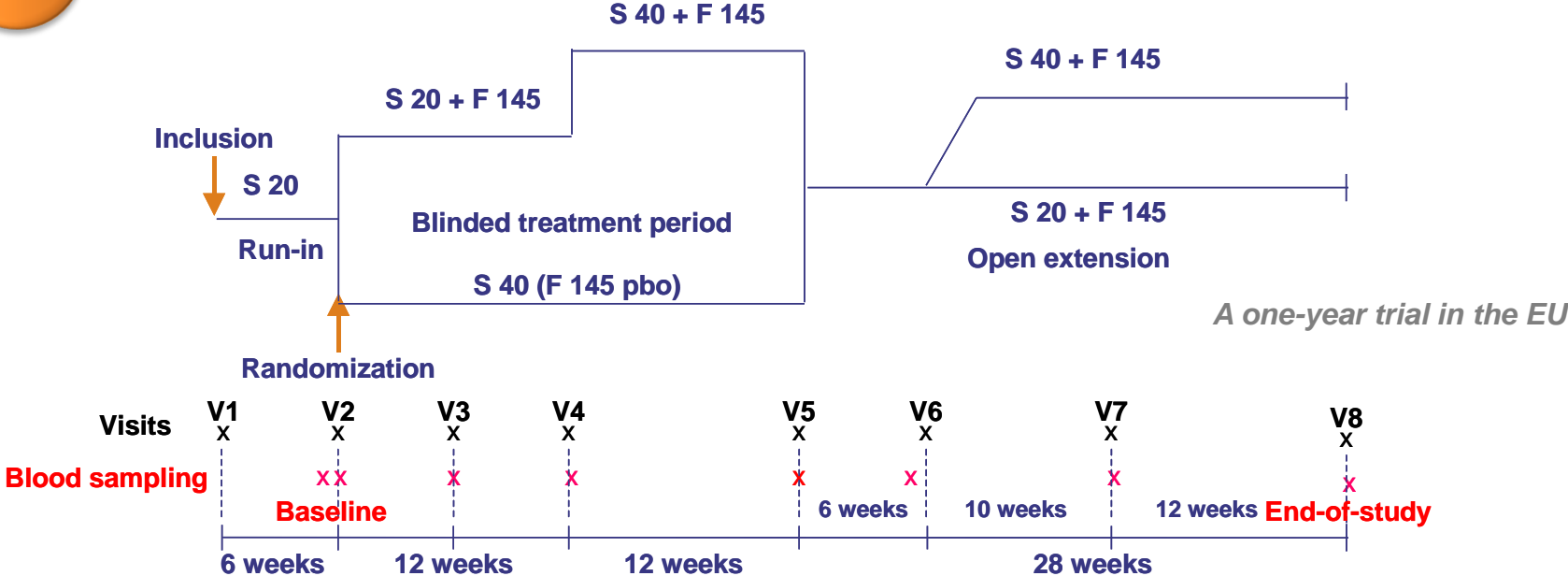
## Проучвания CFEN 0503 и CFEN 0504:

- Да се сравни ефикасност и безопасност на комбинацията 145 mg fenofibrate и 20 или 40 mg simvastatin с монотерапия **atorvastatin** (0503) или **pravastatin** (0504) при пациенти със смесена дилипидемия с риск за ССЗ неадекватно контролирани само със СТАТИН

# CFEN 0501 – оценка на fenofibrate 145 mg - simvastatin 20 mg/40 mg vs. simvastatin 40 mg

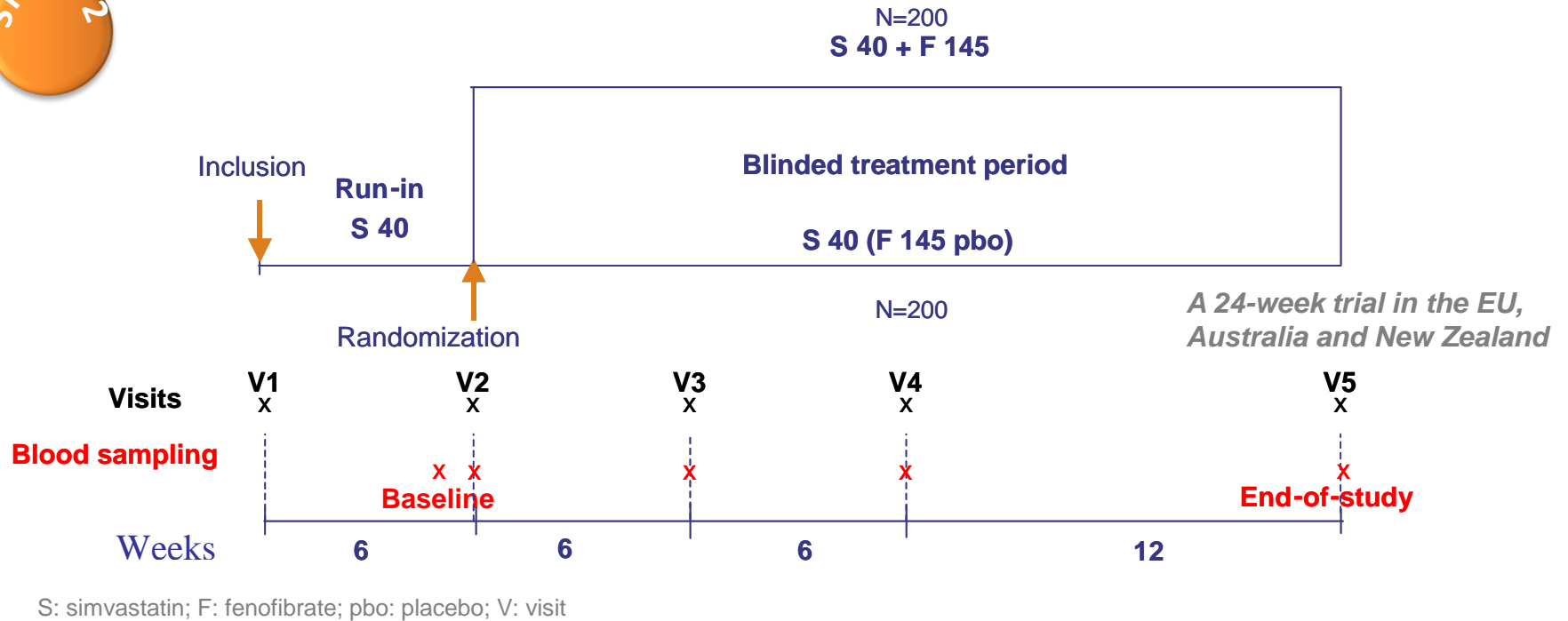


N=1,040



S: simvastatin; F: fenofibrate; pbo: placebo; V: visit

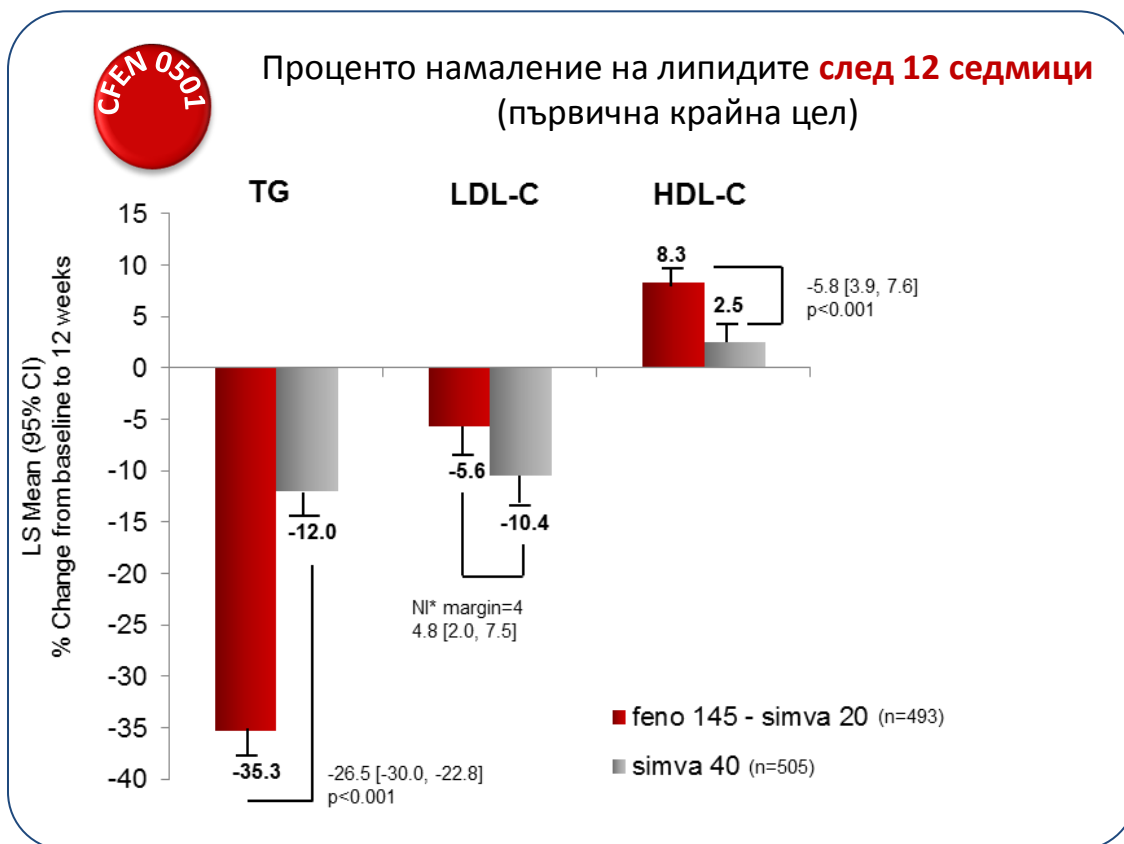
# CFEN 0502 – оценка на fenofibrate 145 mg - simvastatin 40 mg vs. simvastatin 40 mg



# ПОДОБРЕН ЛИПИДЕН РОФИЛ\* С FENOFIBRATE - SIMVASTATIN (CHOLIB<sup>®</sup>)

\* LDL-C levels already under control with simvastatin are maintained with Cholib<sup>®</sup>

# Fenofibrate 145 mg - simvastatin 20 mg подобрява ТГ и HDL-C vs. simvastatin 40 mg след 12 седмици

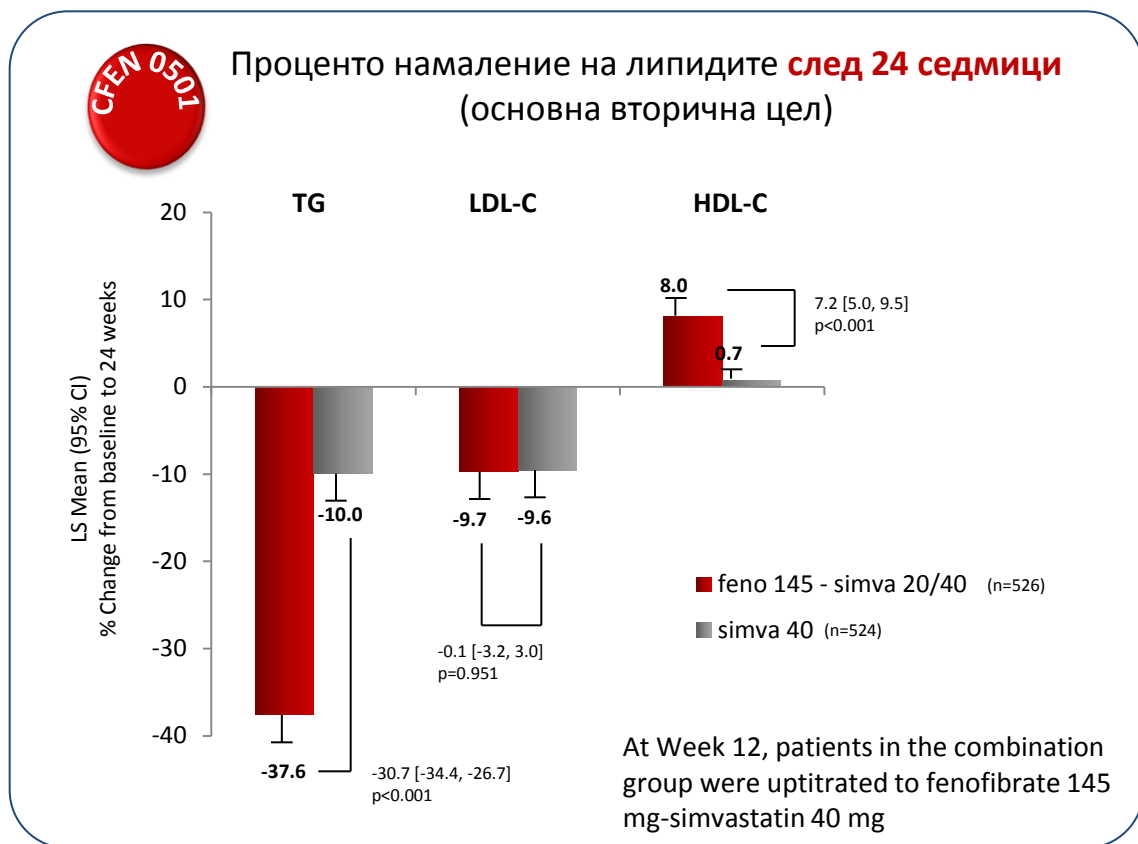


- Намалението на LDL-C е по-значимо в групата със simvastatin 40 mg, вероятно поради по-високата доза статин в сравнение с комбинацията (само 20 mg)
- Non-inferiority за fenofibrate-simvastatin върху редукцията на LDL-C не се установява

\* NI: noninferiority



# Fenofibrate 145 mg - simvastatin 20 mg/40 mg подобрява ТГ и HDL-C и еднакво повлиява LDL-C vs. simvastatin 40 mg след 24 седмици

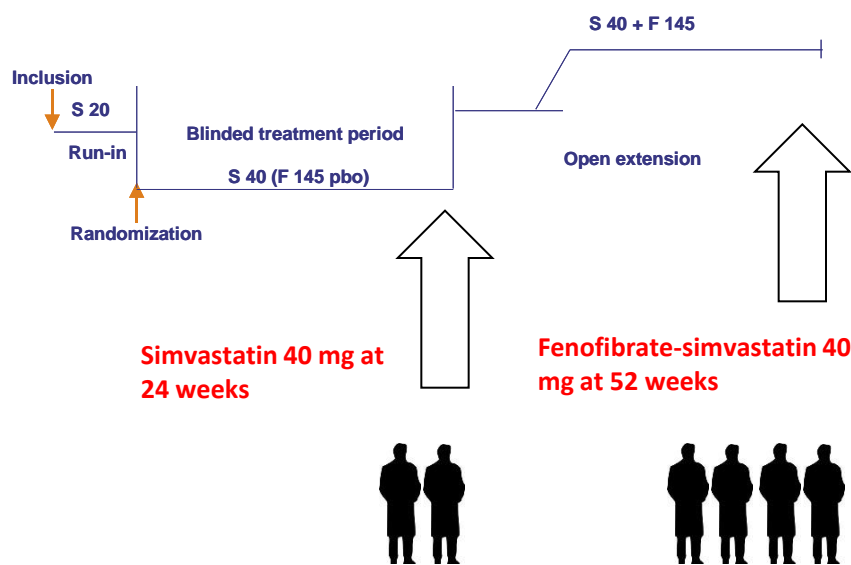


- Намалението на LDL-C е еквивалентно в двете групи
- Но, fenofibrate-simvastatin 20/40 mg не постига вторината цел на по-значимо намаление на LDL-C vs. simvastatin 40 mg

# Прехвърлянето от simvastatin към комбинирана терапия удвоява броя на пациентите, постигнали няколко цели на липидни параметри

CFEN 0501

Постигане на целите на липидите след преминаване към комбинирана терапия при пациенти на simvastatin



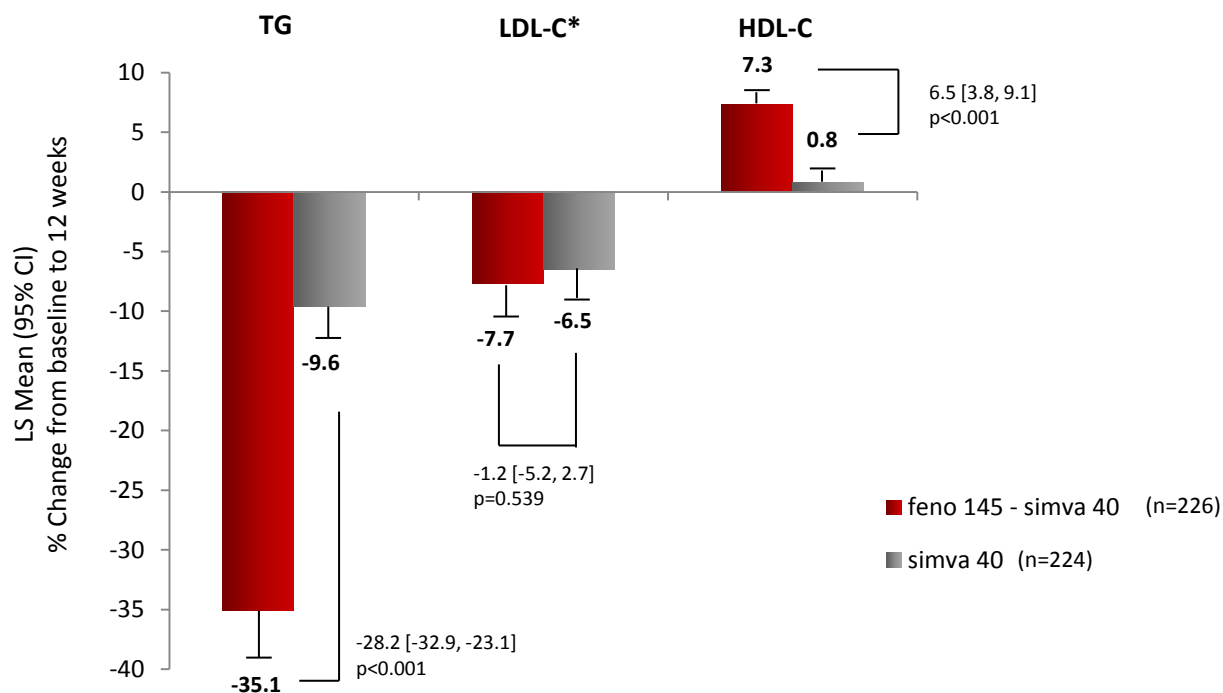
- В CFEN 0501 на 24 седм, всички болни на монотерпия със simvastatin са преминали в открито проучване на fenofibrate-simvastatin 20
- На седм 30, пациентите не постигнали таргета за LDL-C или TG са титрирани до fenofibrate-simvastatin 40
- Преминаването от simvastatin 40 към fenofibrate-simvastatin 40 води до постигане на прицелите при 2x повече болни:
  - TG: 41.8% vs. 21.1%
  - LDL-C и TG: 21.05% vs. 9.3%
  - Non-HDL-C и TG: 27.8% vs. 13.2%
  - LDL-C или non-HDL-C и TG: 27.8% vs. 13.7%

NCEP-ATP III targets: LDL-C <100 mg/dL, Non-HDL-C <130 mg/dL, TG <150 mg/dL for the high risk subjects (CHD or CHD Risk equivalent, i.e. 10-year risk >20%), and LDL-C <130 mg/dL, Non-HDL-C <160 mg/dL, TG <150 mg/dL for the moderately high risk subjects (2+ risk factors and 10-year risk of 10 to 20%).

# Fenofibrate 145 mg - simvastatin 40 mg подобрява ТГ и HDL-C и еднакво променя LDL-C vs. simvastatin 40 mg след 12 седмици



Процентна промяна на липидните нива след **12 седмици** (първична крайна цел)

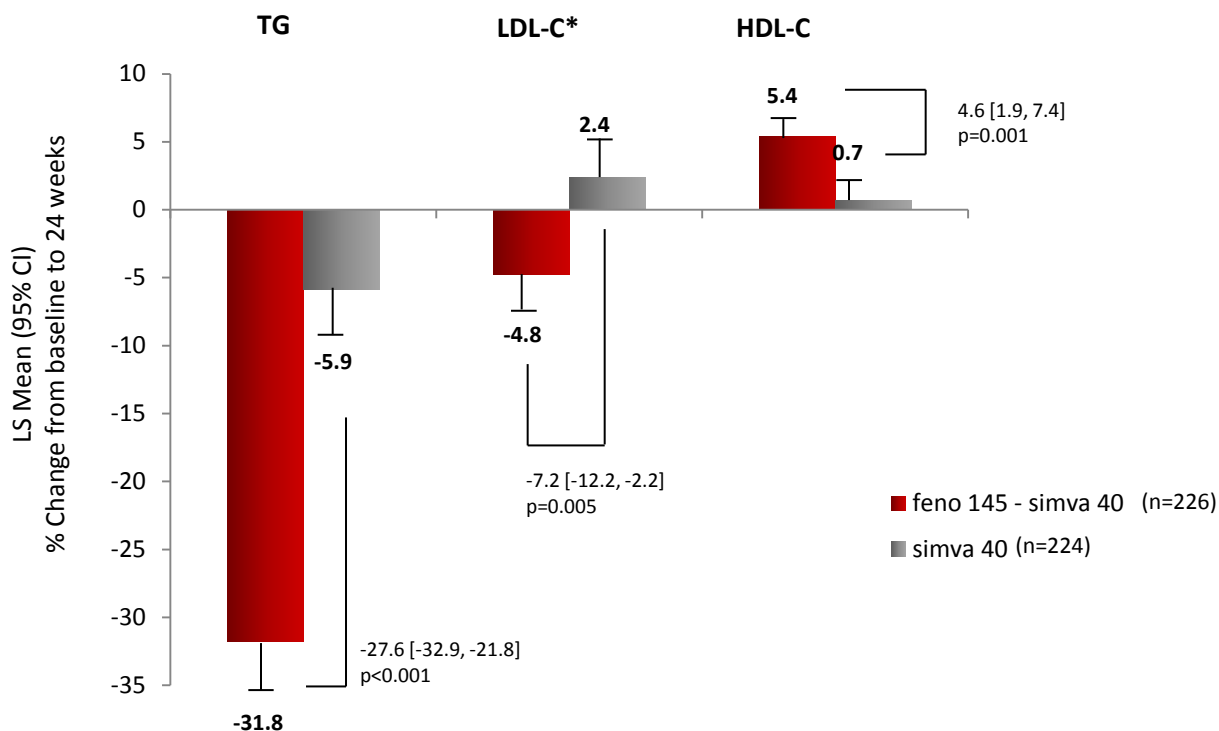


\*The LDL-C improvement obtained with fenofibrate-simvastatin 40 was not statistically different from simvastatin 40 mg monotherapy

# Fenofibrate 145 mg - simvastatin 40 mg значимо подобрява ТГ, HDL-C и LDL-C vs. simvastatin 40 mg след 24 седмици



Процентна промяна на липидните нива след **24 седмици**  
(основан вторина крайна цел)



\* Gender interaction with superiority on LDL-C reduction demonstrated only for women (p<0.001)

# Fenofibrate-simvastatin подобрява ТГ, HDL-C и LDL-C vs. atorvastatin или pravastatin

– След 12 седмично лечение, fenofibrate 145 mg + simvastatin 20 mg е по-добър от atorvastatin 10 mg при намаляване на ТГ и повишаване на HDL-C



– След 24 седмично лечение, превъзходството на fenofibrate 145 mg +simvastatin 20/40 mg над atorvastatin 10/20 mg при намалението на ТГ и повишаванто на HDL-C се запазва

– След 12 седмично лечение, fenofibrate 145 mg + simvastatin 20 mg е по-добър от pravastatin 40 mg при намаляване на ТГ и повишаване на HDL-C



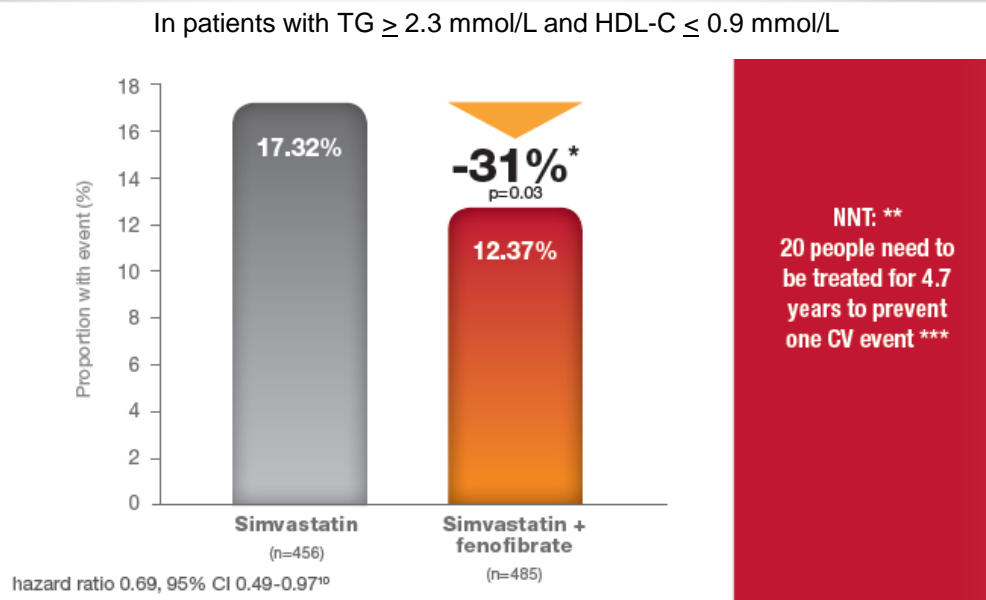
– След 24 седмично лечение, превъзходството на комбинацията над pravastatin 40 mg при намалението на ТГ и повишаванто на HDL-C се запазва, докато намалението на LDL-C се подобрява

**ЗАСИЛЕНА СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ПРОТЕКЦИЯ  
С FENOPIBRATE -SIMVASTATIN (CHOLIB®)**

# Cholib® засилва СС протекция при болни с диабет тип 2 неадекватно контролирани само със simvastatin

- В ACCORD Lipid, комбинацията fenofibrate-simvastatin значимо намалява СС събития с 31% при пациентите с диабет тип 2, повишени ТГ и нисък HDL-C<sup>1,2#</sup>

## ACCORD Lipid (преспецифициран подгрупоа анализ): СС събития (%)



# комбинацията не намалява допълнително СС събития при диабет тип 2 в сравнение с монотарпията със simvastatin: 2.2 % vs. 2.4%, respectively (HR in the simvastatin-fenofibrate group, 0.92; 95% confidence interval [CI], 0.79 to 1.08; p=0.32)

\* Relative risk reduction; \*\* Number needed to treat; \*\*\* Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes

- Ginsberg HN et al. ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2010;362(17):1563-74.
- Cholib® Summary of Product Characteristics. Abbott Laboratories, 2013.

# КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ С ДЪЛГОСРОЧЕН ПРОФИЛ НА БЕЗОПАСНОСТ

---



# И двете дози на Cholib са свързани с ниска честота на странични ефекти

- Страничните ефекти на Cholib\* са известните за двете съставки ефекти, тези на fenofibrate и на simvastatin
- Във фаза III проучванията, честотата на страничните ефекти е същата при комбинираната и при монотерапията със simvastatin
- Най-честите странични ефекти на Cholib са:
  - Повишен серумен креатинин
  - Инфекции на горни дихателни пътища
  - Повишени тромбоцити
  - гастроентерити
  - Повишаване на ALT

\*The dosages and formulations of fenofibrate and simvastatin tested were bioequivalent to the components of the fixed-dose combination

# CFEN 0501: патологични чернодробни тестове и белези на мускулна токсичност са сходни в двете групи



TEAEs\* of interest reported during the double-blind treatment period (baseline to 24 weeks)

	Страничен ефект	Fenofibrate 145 mg – simvastatin 20/40 mg (n=493)	Simvastatin 40 mg (n=488)
Чернодробни	Повишен ALT	1.4%	0.6%
	Повишен AST	0.4%	0.4%
	Повишени трансаминази	0.6%	0.4%
Мускулни	Повишена СК	0.4%	0.6%
	Миалгия	1.2%	0.8%
	Мускулоскелетна болка	0.2%	0.4%

\*Treatment-emergent adverse events

# CFEN 0502: патологични чернодробни тестове и белези на мускулна токсичност са сходни в двете групи

CFEN 0502

TEAEs\* of interest reported during the double-blind treatment period (baseline to 24 weeks)

	Страничен ефект	Fenofibrate 145 mg – simvastatin 40 mg (n=225)	Simvastatin 40 mg (n=224)
Чернодробни	Повишен ALT	1.3%	0.4%
	Повишен AST	0%	0%
	Повишени трансаминази	0.4%	0.4%
Мускулни	Повишена СК	0%	0.9%
	Миалгия	3.6%	3.6%
	Мускулоскелетна болка	0%	0.4%

\*Treatment-emergent adverse events

# Дългосрочна безопасност в клинични проучвания

- За период от 5 год, не се установяват нови прояви на медикаментозни странични ефект при комбинирана и монотерапия с fenofibrate-simvastatin<sup>1</sup>

ACCORD Lipid			
Adverse events (%)*	Fenofibrate- simvastatin 20/40mg (n=2,765)	Simvastatin 20/40 mg (n=2,753)	p
Myositis or rhabdomyolysis	4 (0.1%)	3 (0.1%)	1.00
End-stage renal disease and dialysis	75 (2.7%)	77 (2.8%)	NS
ALT >5X ULN	16 (0.6%)	6 (0.2%)	0.03
Creatinine >1.3mg/dL (women)	235 (27.9%)	157 (18.7%)	<0.001
Creatinine >1.5mg/dL (men)	698 (36.7%)	350 (18.5%)	<0.001

- Обратимо повишаване на СК при монотерапия с fenofibrate както при комбинацията със статин<sup>2</sup>

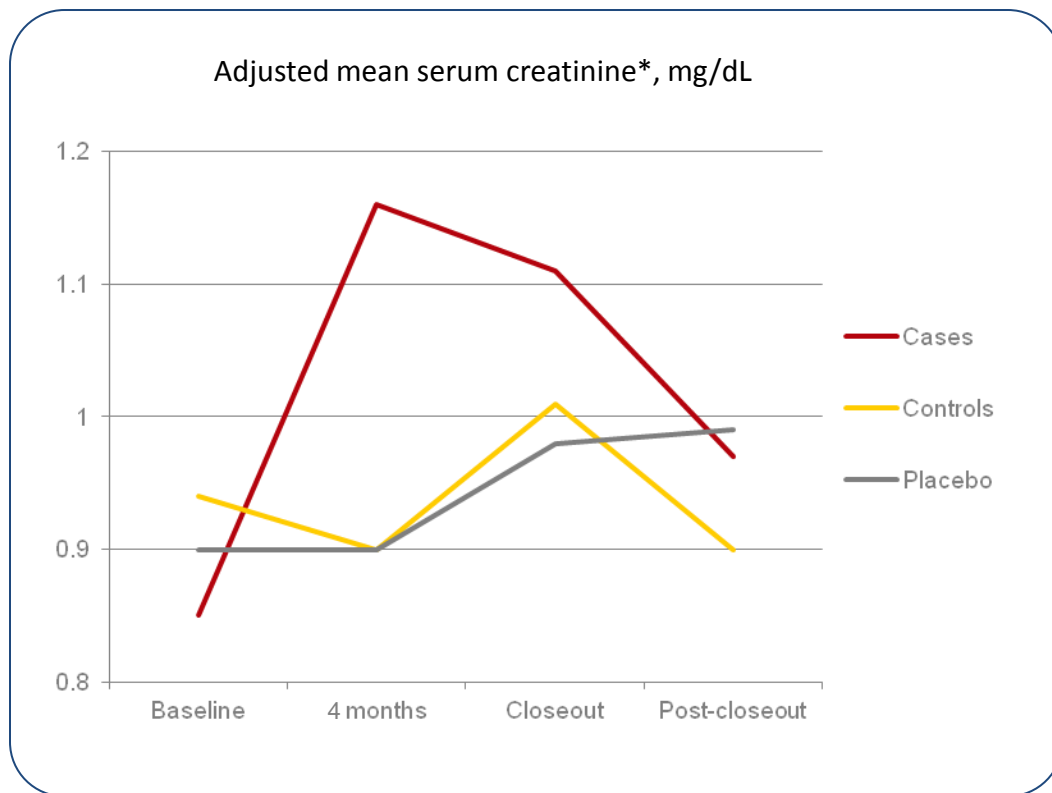
1. Ginsberg HN et al. ACCORD Study Group .N Engl J Med. 2010;362(17):1563-74.  
2. Cholib® Summary of Product Characteristics. Abbott Laboratories, 2013.

# Комбинираната терапия е свързана с повишен серумен креатинин и в двете проучвания

- Повишен креатинин (>30  $\mu\text{mol/L}$  спрямо изходни стойности) се установява най-често в комбинираната терапия във фаза III на проучванията

	Изходно-24 wседм	
	CFEN 0501	CFEN 0502
Fenofibrate 145 mg - simvastatin 20/40 mg	23.5%	
Fenofibrate 145 mg - simvastatin 40 mg		17.0%
Simvastatin 40 mg	13.1%	13.5%

# Повишаването на серумния креатинин с fenofibrate не е свързано със загуба на бъбречна функция



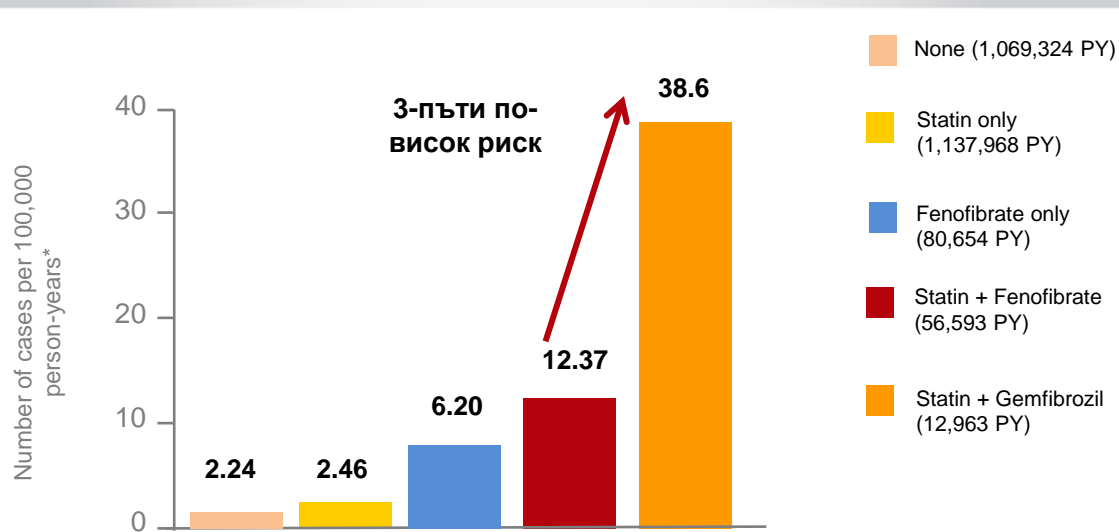
- Подпроучване на ACCORD Lipid анализира ефекта на fenofibrate върху бъбречната функция
- Увеличаването на серумния креатинин  $\geq 20\%$  с fenofibrate е напълн обратимо за 6-8 седмици след пресутановяване а лечението
- Няма остатъчен ефект върху бъбечната функция

\*Adjusted for glycaemia treatment arm assignment, age, diabetes duration, sex, non-white race, insulin use, systolic and diastolic blood pressure, and time interval between visits. Linear analysis of covariance models were used for between group comparison

# Продължителна безопасност# е установена в реалния живот

- В постмаркетингови проучвания терапията fenofibrate-simvastatin показва ниска честота на рандомиолиза (12.4 случая/100,000 пациенто-години), и е по-висока отколкото монотерапията

## Честота на рабдомиолиза в постмаркетингов анализ



# The study was initiated in 2008 and designed to allow for 10 full years of data (1998-2007)

– Рискът от рабдомиолиза е 3-пъти по-висок с gemfibrozil-статин отколкото с fenofibrate-статин

\* Person-time in each exposure category is summed over the follow-up period; PY: person-years

# Gemfibrozil интерферира със стаиновия етаболизъм и повишава риска от рабдомиолиза

- Фибратите и статините се метаболзират по два различни пътя: глюкоронидиране и оксидативен метаболзъм
- Gemfibrozil, но не и fenofibrate, се метаболзира през същия ензимен път като статините, намалявайки техния клирънс.
  - Потспеното увеличавана неа серумните нива може да обясни по-високата честота на миопатия с комбинацията gemfibrozil-статин

	Fenofibrate	Gemfibrozil	Statins
Ензими за глюкоронидиране	UGT1A9 & 2B7	UGT1A1 & 1A3	Болшинството статини използват UGT1A1 & 1A3
Ефекти върху оксидативен метаболзъм (cytochrome P450)	Слаб-умерен инхибитор на CYP2C9	Мощен инхибитор на CYP2C9 Мощен инхибитор на CYP2C8	Fluvastatin и rosuvastatin се метаболзират през CYP2C9 Simvastatin и atorvastatin се метаболзират през CYP3A4



# Statin-fenofibrate комбинираната терапия: фармакологичен подход за по-малко рабдомиолиза

	Gemfibrozil	Fenofibrate
Atorvastatin	↑ in $C_{max}$ (expected)	Няма взаимодействие с клинична значимост
Simvastatin	↑ in $C_{max}$ с 2-пъти	
Pravastatin	↑ in $C_{max}$ с 2-пъти	
Rosuvastatin	↑ in $C_{max}$ с 2-пъти	
Fluvastatin	No effect	
Cerivastatin	↑ in $C_{max}$ с 2 до 3 пъти	Няма данни
Lovastatin	↑ in $C_{max}$ с 2,8-пъти	

Pan WJ et al. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:316-23.

Backman JT et al. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:122-9.

Kyrklund C et al. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:340-5.

Backman JT et al. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:685-91.

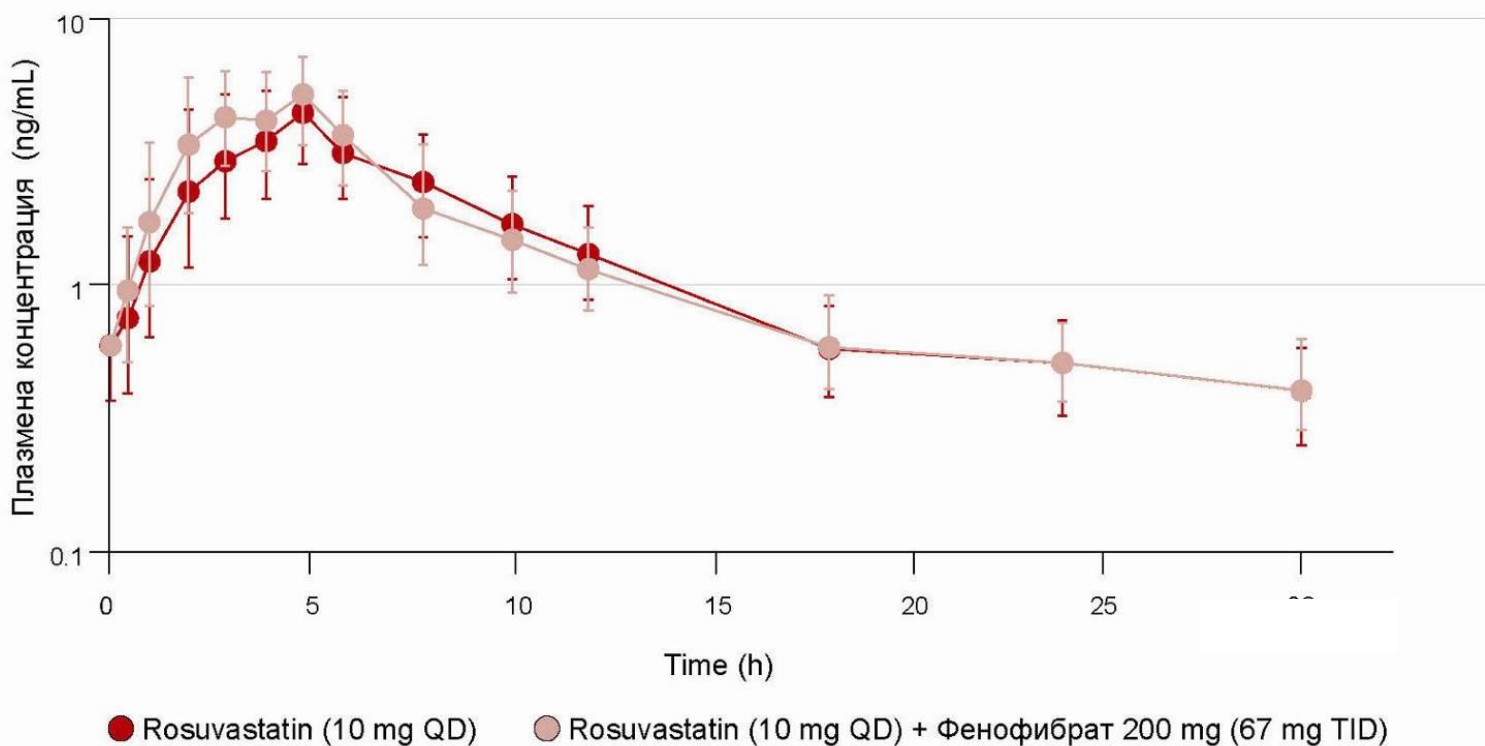
Davidson MH et al. *Am J Cardiol* 2002; 90 (suppl):50K-60K.

Prueksaritanont T et al. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:1280-7.

Martin PD et al. *Clin Ther* 2003; 25:459-71.

# Фенофибрат не повишава плазмените концентрации на rosuvastatin

Средна геометричната стойност (SD) на плазмените концентрации на rosuvastatin във времето на 7 ден след самостоятелно приложение на rosuvastatin и в комбинация с фенофибрат



# Удобно приложение & 2 дозови режима



● Една таблетка



● Еднократно дневно



● С или без храна\*

\*благодарение на формулата с NanoCrystal® на fenofibrate в Cholib®

● Двата дозови режима са удобни според прицелите на терапия

***БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!***

---