



“Контрол на дислипидемията с комбинирана терапия фенофибрат и симвастатин. Холиб – нова фиксирана комбинация за лечение на смесена дислипидемия.”





Съвременни препоръки за лечение на дислипидемия





ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias - 2011



Място на фибратите в липидопонижаващата терапия



- Данните от проучвания с фибрати показват консистентно понижаване на честотата на нефатален МИ (най-често като резултат от post-hoc анализи), като този ефект е най-силно изразен при пациенти с **високи ТГ/нисък HDL-C**.
- При все това, данните по отношение на другите крайни цели остават противоречиви. Поради което общата ефикасност на фибратите относно ССЗ е по-слабо изразена отколкото при терапия със статини.

Фибрати при комбинирана терапия



- Нови мета-анализи показват, че фибратите намаляват големите СС инциденти с 13% (95% CI: 7–19), като ползата е на-силно изразена при **пациенти с ТГ >2,3 mmol/L** в сравнение със стойности < 2,3 mmol/l.
- На база на много клинични изпитвания, фибратите, и най-вече **фенофибрат** поради ниския му миопатичен потенциал, могат да бъдат предписвани едновременно със статини с цел постигане на таргетните стойности на липидите при пациенти с атерогенна дислипидемия, **особено при пациенти с метаболитен синдром и/или диабет**



2013 АСС/АНА Препоръки при лечението на
холестерола за намаляване Атеросклеротичния
сърдечно-съдов риск



Не-статинови липидопонижаващи лекарства не са включени в терапевтичния алгоритъм поради липса на позитивни данни от рандомизирани клинични проучвания (RCT)



- Дават се два примера за сравнение на стратегията с 4 статинови групи спрямо тази използваща таргетни стойности на LDL-C/Non-HDL-C targets:
- 1) Вторична превенция:
 - AIM-HIGH не доказва ползата от добавянето на ниацин при пациенти с нисък HDL-C и високи ТГ
 - ACCORD-Lipid не демонстрира ползата от добавяне на фенофибрат при пациенти с диабет. Въпреки това, подгрупов анализ на ACCORD-Lipid показва, че при пациенти с **високи ТГ и нисък HDL-C**, фенофибрат може да намали ASCVD инциденти.
 - Необходими са допълнителни проучвания спрямо доказаната ефективност на високо интензивна статинова терапия, като се има предвид че максималната доза симвастатин в ACCORD-Lipid е 40 mg и тя се счита за средна доза.

Не-статинови липидопонижаващи лекарства не са включени в терапевтичния алгоритъм поради липса на позитивни данни от рандомизирани клинични проучвания (RCT)



- Дават се два примера за сравнение на стратегията с 4 статинови групи спрямо тази използваща таргетни стойности на LDL-C/Non-HDL-C targets:
- 2) Диабет тип 2:
 - За пациенти на възраст 40-75 години с рискови фактори, потенциалната полза от понижаване на LDL-C с високо интензивна статинова терапия е значителна.
 - Тъй като пациентите с диабет често имат по-ниски стойности на LDL-C в сравнение с тези без диабет, терапия директно насочена към постигане на таргетните стойности води до изписването на по-ниски дози статин в противоречие с данните от RCTs.
 - Не-статинови лекарства могат да бъдат добавяни при нисък HDL-C или високи ТГ, но данни от RCT по отношение намаляването на ASCVD събития липсват.



2013 АСС/АНА препоръки:
Коментари на EAS Guidelines
Committee

Нови препоръки в САЩ: Как могат да бъдат отнесени към EAS/ESC препоръки за лечение на ислипидемия?



- В EAS/ESC препоръки превенцията е в зависимост от оценката на общия СС риск.
- В новите ACC/AHA препоръки, статиновата терапия е препоръчана за първична превенция при пациенти с риск за ASCVD инцидент от 7,5%, независимо от стойностите на LDL-C, което би отговаряло на 2,5% риск от СС смърт през следващите 10 години съобразно SCORE модела.

Нови препоръки в САЩ: Как могат да бъдат отнесени към EAS/ESC препоръки за лечение на дислипидемия?



- Ефектът на АСС/АНА стратегията трябва да бъде поставена в перспектива на много голям брой пациенти, които ще отговарят на изискванията за доживотна терапия със статин на възраст от 40 години.
- Трябва да се вземе предвид потенциалните нежелани събития, ако такава голяма група от населението получава статинова терапия.

Нови препоръки в САЩ: Как могат да бъдат отнесени към EAS/ESC препоръки за лечение на дислипидемия?



- АСС/АНА препоръките въвеждат нов модел за оценка на общия риск за СС заболяемост.
- От наличните данни не може да се прецени как този модел би работил в съответствие с европейския SCORE. Следователно, за европейската популация се препоръчва да се продължи използването на SCORE модела.

Нови препоръки в САЩ: Как могат да бъдат отнесени към EAS/ESC препоръки за лечение на дислипидемия?



- В допълнение, понижаването на риска по принцип трябва да бъде индивидуализирано за всеки пациент, като това може да бъде много по-специфично ако се използват целеви стойности на липидите.
- Опростеният подход за ограничаване на съвременните познания по отношение на СС превенция само до критерии използвани в рандомизирани контролирани проучвания, може да доведе до ограничаване на потенциала, който е наличен за превенцията на ССЗ при използване на много по-широка научна база
- Когато се сравняват двете ръководства, трябва да се има предвид че EAS/ESC препоръките имат много по-обхватен подход към дислипидемията, докато ACC/AHA препоръки се фокусират върху статиновата терапия за СС превенция.

Нови препоръки в САЩ: Как могат да бъдат отнесени към EAS/ESC препоръки за лечение на дислипидемия?



- Следователно EAS/ESC препоръките обсъждат много по-детайлно специфични групи, като пациенти с фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана хиперлипидемия, пациенти с диабет и пациенти с инсулт.
- EAS/ESC препоръките съдържат много по-задълбочено обсъждане на други терапевтични подходи различни от статин.
- EAS/ESC препоръките работят добре в Европа. Те са широко приети и използвани и на база на посочените по-горе аргументи, ние препоръчваме EAS/ESC препоръките като по-подходящи за Европа.



Захарен Диабет тип 2 ADA 2013 Препоръки



HDL-C и ТГ са признати като рисков фактор, но не и ползата от повлияването им с фибрати



- ТГ <1.7 mmol/L и HDL-C >1.0 mmol/L за мъже и >1.3 mmol/L за жени са препоръчителни. Въпреки това, терапия със статини насочена към LDL-C е предпочитаната стратегия.
- Комбинираната терапия не е показала допълнителни СС ползи спрямо монотерапията със статин и най-общо не се препоръчва.
- **Ниските нива на HDL-C, често съчетани с високи ТГ са най-преобладаващия профил на дислипидемия при пациенти с диабет тип 2.**
- При все това, доказателствените данни за лекарства насочени към тези липидни фракции, са значително по-малко достоверни в сравнение със статинова терапия.

Приложение на фибратите при тежка хипертриглицеридемия или нисък HDL-C



- Тежка хипертриглицеридемия ($>11,3$ mmol/l) може да налага незабавна фармакологична терапия (фибрат, ниацин) с цел намаляване на риска от остър панкреатит.
- При липса на тежка хипертриглицеридемия, терапията насочена към HDL-C или ТГ няма същата доказателствена тежест както тази със статин.
- Ако HDL-C <1 mmol/l и LDL-C е между 2,6 and 3,3 mmol/l, фибрат или ниацин може да бъде използван, особено при пациенти, които имат нетолерантност към статини.



Захарен Диабет тип 2 ESC/EASD 2013 Препоръки



FIELD и ACCORD дислипидемични субгрупи



- В проучването FIELD, терапията с фенофибрат не намалява честотата на първичната крайна цел (ИБС-смъртност и не-фатален МИ), но общо ССинциденти са намалени от 14 на 12.5% (HR 0.9; 95% CI 0.80–0.99; $p = 0.035$).
- Субгрупов анализ на пациенти с дислипидемия в проучването FIELD (**TG > 2.3 mmol/L и HDL-C < 0.9 mmol/L**) установява **27%** намаление на риска от ССЗ.

FIELD и ACCORD дислипидемични субгрупи



- И в двете проучвания FIELD и ACCORD, терапията с фенофибрат води до значително намаление на стойностите на ТГ (22%), докато увеличението на HDL-C е по-малко от очакваното (+2% и +2.4%, съответно).
- Мета-анализите потвърждават клиничните предимства на фибратите по отношение на големите СС събития, но не и по отношение на СС смъртност.
- Тези ефекти най-вероятно са свързани с намалението на ТГ.

Препоръки за лечение на дислипидемия при диабет - ESC/EASD 2013



- Би могло да се има предвид въвеждането на вторична цел като non-HDL-C <2.6 mmol/L при пациенти с диабет и много висок риск и <3.3 mmol/L при пациенти с висок риск.
- Интензифициране на статиновата терапия трябва да се има предвид преди приложението на комбинирана терапия.
- Използването на лекарства за повишаване на HDL-C с цел превенция на ССЗ при T2DM не се препоръчва.



Атерогенна дислипидемия

Първични цели на терапията:

1. Намаляване нивото на LDL-хол.
(ако е повишен)
2. Намаляване на ТГ (вкл. намаляване на ApoB
съдържащите липопротеини и не-HDL-хол.
3. Повишаване нивото на HDL-хол

Терапевтични възможности:

Статини, Фибрати, **комбинация статин+фибрат**