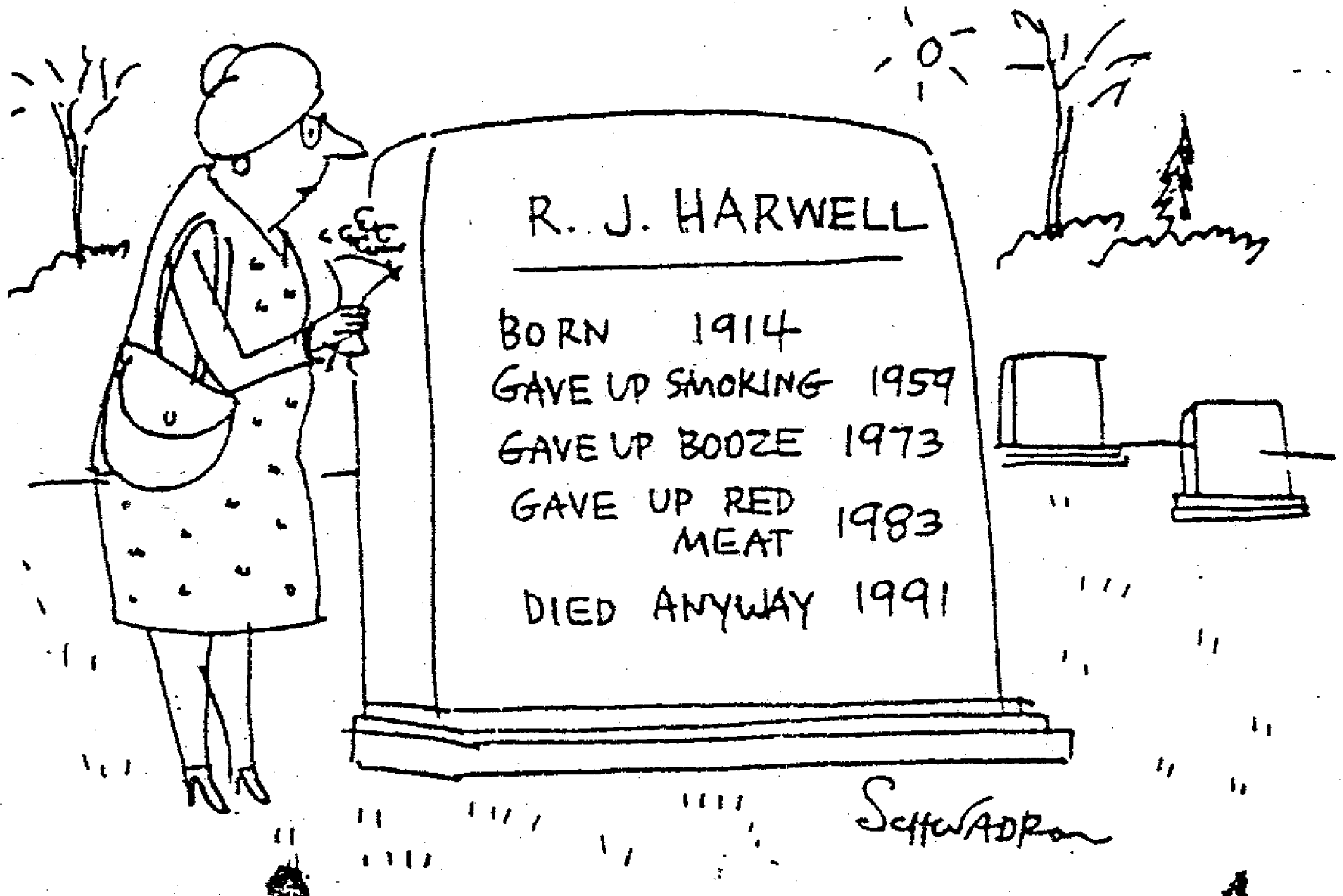




# НОВИ ПРЕТОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИСЛИПИДЕМИИТЕ

Доц.Д-р Владимирова-Китова, дм







Д-р Малкълм Кенгрик

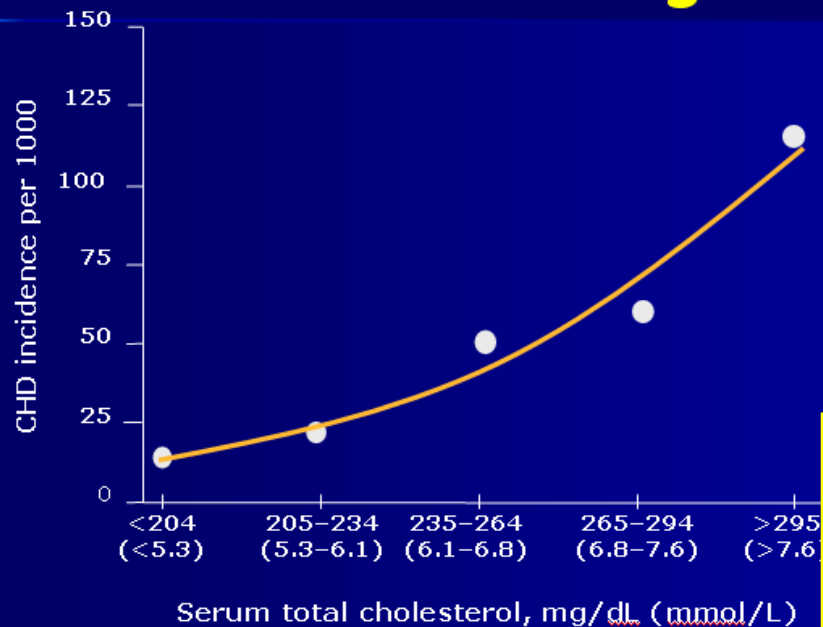
# ГОЛЯМАТА ИЗМАМА С ХОЛЕСТЕРОЛА

Истината за това, което предизвиква  
сърдечно-съдовите заболявания -  
и как да ги избегнем



Коронетата  
здравее

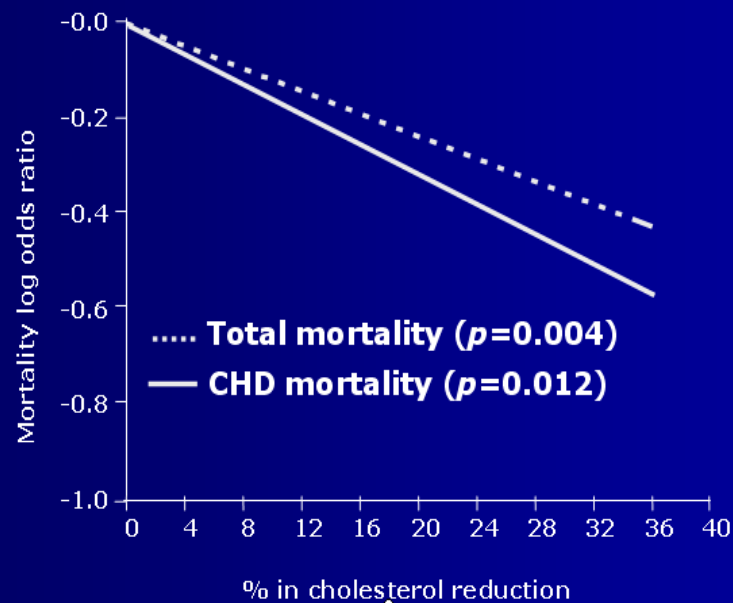
# Relationship Between Cholesterol and CHD Risk: Framingham Study



Castelli

## Benefits of Cholesterol Lowering

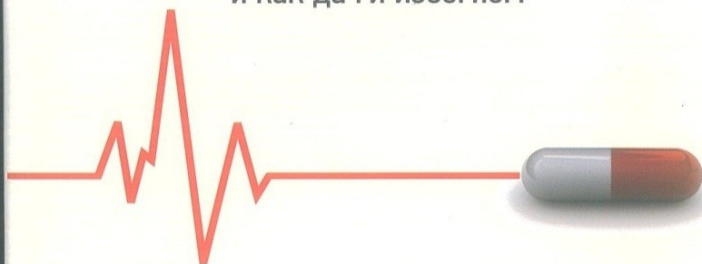
Meta-analysis of 38 primary and secondary intervention trials



Д-р Малкълм Кендрик

# ГОЛЯМАТА ИЗМАМА С ХОЛЕСТЕРОЛА

Истината за това, което предизвиква  
сърдечно-съдовите заболявания –  
и как да ги избегнем



ИСТОК  
ИЗ  
ЗАПАД

БИБЛИОТЕКА  
здраве

?

**Дали HDL-  
холестерола  
е липсващата  
връзка в  
сърдечно-  
съдовата  
протекция**



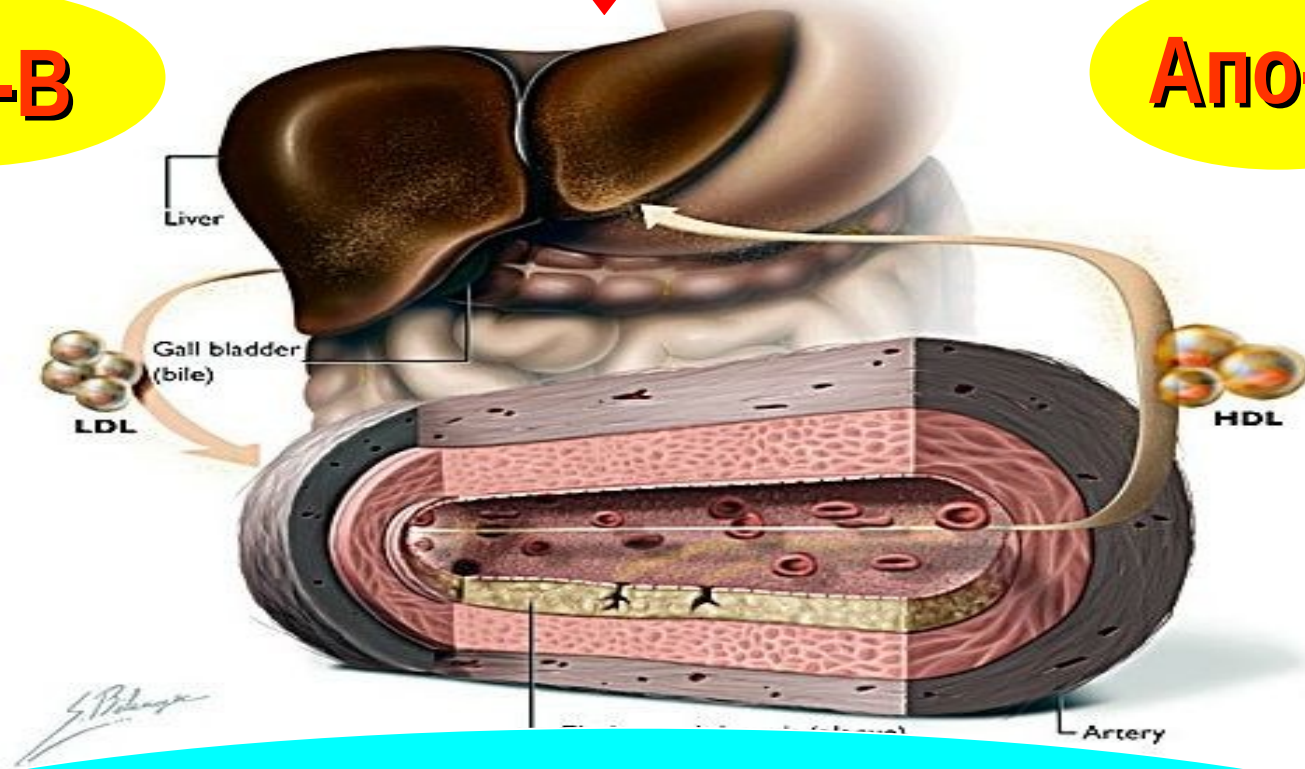
$LDL/HDL=1.5$

**LDL**

**HDL**

**Апо-В**

**Апо-А<sub>1</sub>**



**ОХ/НДЛ, LDL/HDL, ТГ/НДЛ,  
(фибриноген+LDL) / HDL, Не-НДЛ  
Апо - В / Апо - А<sub>1</sub>**

**LDL-C и HDL-C - сепарирани проблеми?**

**LDL-C / HDL-C - терапевтична цел?**

**Кой е по-важният таргет за интервенция?**

**1%**

намаляване

на LDL-C  
намалява

ИБС

риска с

**1%**

**LDL-C или HDL-C ?**

**Ask The Experts  
March 24-27,  
2007**

**New Orleans, LA**

**1%**

повишаване

на HDL-C  
редуцира

ИБС риска с

**3%**

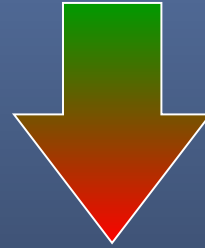
**В 2007г.: LDL > HDL  
2011 г. - LDL ≥ HDL**

*Основните цели са:*

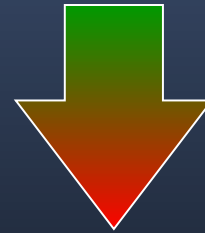
**МАКСИМАЛНО ПОНИЖЕНИЕ НА LDL-C  
ОПТИМАЛНО ПОВИШЕНИЕ НА HDL-C  
НИСКА ДОЗА МОЩЕН СТАТИН**



**По-ниското е по-добро**



**По-ранното е по-добро**



***Да, но кое е достатъчно рано?***

***ПРЕДИ НАЛИЧИЕТО НА ОРГАННА УВРЕДА***



# НАЙ-ЧЕСТИ КЛИНИЧНИ ПРИЧИНИ ЗА ВТОРИЧНА ДИСЛИПИДЕМИЯ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Secondary Cause	Elevated LDL-C	Elevated Triglycerides
<b>Diet</b>	Saturated or <i>trans</i> fats, weight gain, anorexia	Weight gain, very low-fat diets, high intake of refined carbohydrates, excessive alcohol intake
<b>Drugs</b>	Diuretics, cyclosporine, glucocorticoids, amiodarone	Oral estrogens, glucocorticoids, bile acid sequestrants, protease inhibitors, retinoic acid, anabolic steroids, sirolimus, raloxifene, tamoxifen, beta blockers (not carvedilol), thiazides
<b>Diseases</b>	Biliary obstruction, nephrotic syndrome	Nephrotic syndrome, chronic renal failure, lipodystrophies

Disorders and altered states of metabolism	Hypothyroidism, obesity, pregnancy*	Diabetes (poorly controlled), hypothyroidism, obesity; pregnancy*
--	-------------------------------------	---

## Society Guidelines

# 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult

Todd J. Anderson, MD,<sup>a</sup> Jean Grégoire, MD,<sup>b</sup> Robert A. Hegele, MD,<sup>c</sup>

Patrick Couture, MD, PhD,<sup>d</sup> G.B. John Mancini, MD,<sup>e</sup> Ruth McPherson, MD, PhD,<sup>f</sup>

Gordon A. Francis, MD,<sup>g</sup> Paul Poirier, MD, PhD,<sup>h</sup> David C. Lau, MD, PhD,<sup>a</sup>

Steven Grover, MD,<sup>i</sup> Jacques Genest, Jr, MD,<sup>i</sup> André C. Carpentier, MD,<sup>j</sup> Robert Dufour, MD,<sup>k</sup>

Milan Gupta, MD,<sup>l</sup> Richard Ward, MD,<sup>m</sup> Lawrence A. Leiter, MD,<sup>n</sup> Eva Lonn, MD,<sup>o</sup>

Dominic S. Ng, MD, PhD,<sup>n</sup> Glen J. Pearson, PharmD,<sup>p</sup> Gillian M. Yates, MN, NP,<sup>q</sup>

James A. Stone, MD, PhD,<sup>a</sup> and Ehud Ur, MB<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; <sup>b</sup> Institut de Cardiologie de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; <sup>c</sup> Robarts Research Institute, London, Ontario, Canada; <sup>d</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec City, Québec, Canada; <sup>e</sup> University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>f</sup> University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>g</sup> St Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>h</sup> Institut Universitaire de cardiologie et de Pneumologie de Québec, Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec City, Québec, Canada; <sup>i</sup> McGill University Health Center, Montréal, Québec, Canada; <sup>j</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; <sup>k</sup> Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada; <sup>l</sup> Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>m</sup> University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; <sup>n</sup> St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>o</sup> Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>p</sup> Mazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; <sup>q</sup> QE II Health Sciences Centre, Halifax, Nova Scotia, Canada

# *2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk*

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, Association of Black Cardiologists, National Lipid Association, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and WomenHeart: The National Coalition for Women With Heart Disease

© American College of Cardiology Foundation and American Heart Association, Inc.

# **ТРИ КРИТИЧНИ ВЪПРОСА СЕ ОБСЪЖДАТ**

**1. ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ГРУПИ ОТ ПАЦИЕНТИ ,  
КОИТО ЩЕ ИМАТ УСПЕХ ОТ ФАРМАКОЛОГИЧНО  
ЛЕЧЕНИЕ**

**2. ДЕФИНИРАНЕ НА ФАРМАКОЛОГИЧНАТА ТЕРАПИЯ,  
ОТ КОЯТО ИМА НАЙ-ГОЛЯМА ПОЛЗА**

**3. ОСИГУРЯВАНЕ НА НАСОКИ ОТНОСНО ПОДХОДЯЩАТА  
ИНТЕНЗИВНОСТ НА ФАРМАКОЛОГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ  
ЗА ПОНИЖАВАНЕ НА LDL-C.**

# КАКВО НОВО В РЪКОВОДСТВОТА ЗА ДИСЛИПИДЕМИИ НА

## **Съсредоточете се върху ASCVD Намаляване на риска: 4 групи статин**

**Въз основа на подробен набор от данни от рандомизирани контролирани проучвания, които идентифицирани четири групи статин доходи, които се фокусират усилията за намаляване на ASCVD събития в средното и началното превенция.**

## **Нови перспективи за LDL-C и / или Non-HDL-C цели**

**В експертната група не успя да намери RCT доказателства в подкрепа на продължаване на употребата на специфични LDL-C и / или не-HDL-C цели за лечение. Подходящият интензивността на лечението със статини трябва да се използва, за да се намали риска ASCVD в тези най-вероятно да се възползват.**

## **ГЛОБАЛНА ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ПЪРВИЧНА ПРЕВЕНЦИЯ**

**Тази насока препоръчва използването на новите рискова калкулация за оценка на 10-годишни ASCVD риск и в двата бели и черни мъже и жени. По-точно идентифициране на по-високи рискови лица за лечение със статини, насоките фокусира статин на тези, които най-вероятно да се възползват. Това също показва, въз основа на данни RCT, тези високо рискови групи, които не могат да се ползват. Преди започване на лечението със статини, тази насока препоръчва дискусия от клиницист и пациенти**



# КАКВО НОВО В РЪКОВОДСТВОТА ЗА ДИСЛИПИДЕМИИ НА ACC

## **ПРЕПОРЪКИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ**

**Използването на РКП за определяне статин неблагоприятни ефекти улеснява разбирането на нетната полза от лечението със статини. Осигурява експертно ръководство за управление на статини-нежелани лекарствени реакции, включително мускулни симптоми.**

## **РОЛЯ НА БИОМАРКЕРИ И НЕИНВАЗИВНИ ТЕСТОВЕ**

**Решението за лечение в избрани лица, които не са включени в 4 групи статин доходи могат да бъдат информирани от други фактори, както се препоръчва от насоките на риска Work Group оценка**

# ASCVD Risk Calculator: НОВОСТИ

- Групата за оценка на риска - нов инструмент на риска е необходим
- **Включване на афро-американците и с разширена крайна точка, включително инсулт**
- Постарахме кохорти представител от населението на САЩ като цяло
- Общността или базирано на популацията
- Бели и афро-американци (като минимум)
- Последните последващи данни на най-малко 10 години



- Comprehensive assessment of 10-yr risk for ASCVD event
  - Includes CHD and stroke
- Use Pooled Cohort Risk Assessment Equations
  - <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>
- Predicts stroke and CHD events in non-Hispanic Caucasian and African American men and women aged 40-79 years with or without diabetes and LDL-C 70-189 mg/dL

ASCVD=atherosclerotic cardiovascular disease: history of myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary revascularization, stroke, or transient ischemic attack of atherosclerotic origin; and peripheral arterial disease or revascularization  
CHD=coronary heart disease

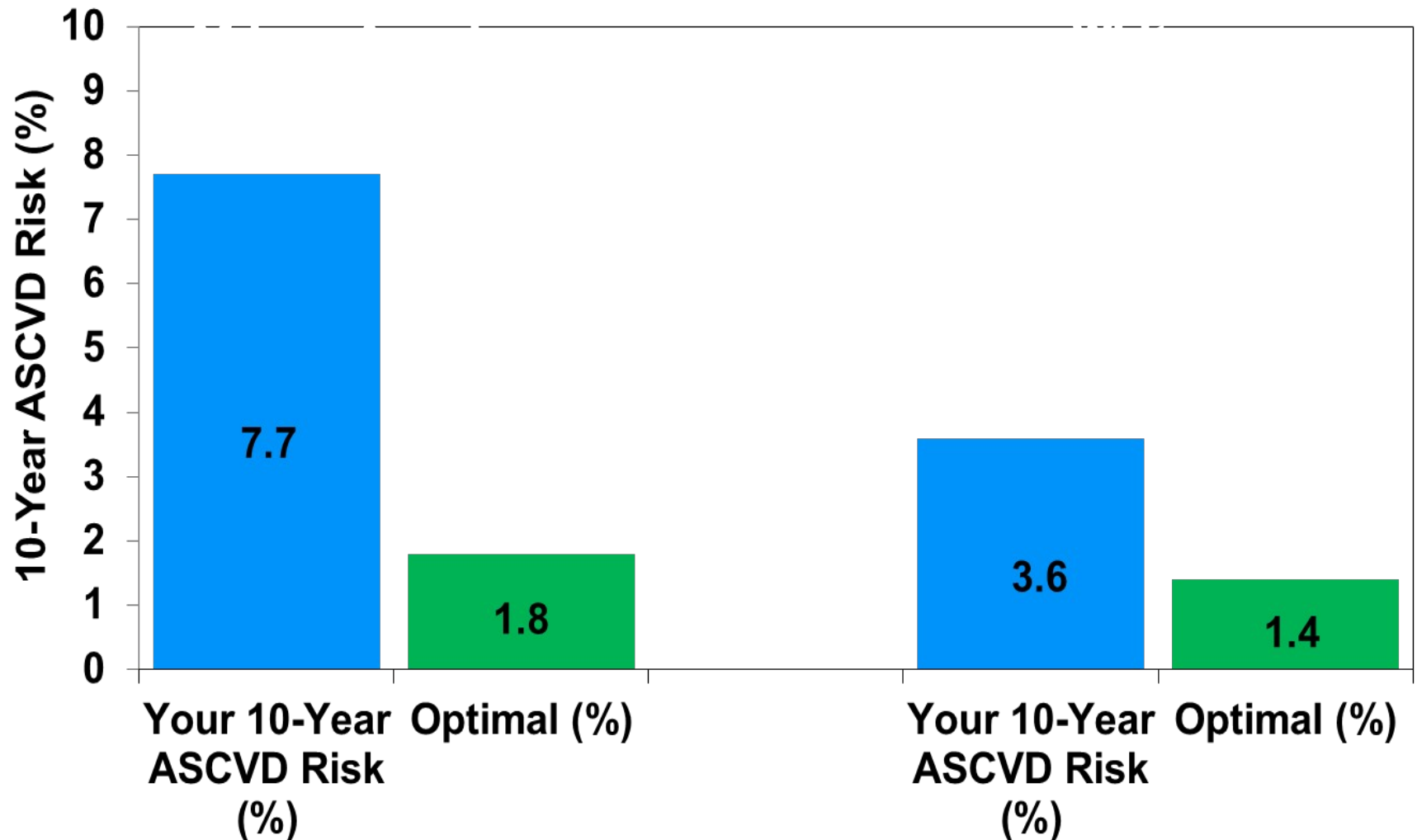
# ASCVD Risk Calculator: Pooled Cohort Equations

Risk Factor	Units	 Value	Acceptable range of values	Optimal values
Sex	M or F		M or F	
Age	years		20-79	
Race	AA or WH		AA or WH	
Total Cholesterol	mg/dL		130-320	170
HDL-Cholesterol	mg/dL		20-100	50
Systolic BP	mm Hg		90-200	110
Treatment for High BP	Y or N		Y or N	N
Diabetes	Y or N		Y or N	N
Smoker	Y or N		Y or N	N

# ASCVD Risk Calculator: Pooled Cohort Equations (cont.)

<b>Risk Factor</b>	<b>Units</b>	 <b>Value</b>	<b>Acceptable range of values</b>	<b>Optimal values</b>
<b>Sex</b>	<b>M or F</b>	<b>F</b>	<b>M or F</b>	
<b>Age</b>	<b>years</b>	<b>55</b>	<b>20-79</b>	
<b>Race</b>	<b>AA or WH</b>	<b>AA</b>	<b>AA or WH</b>	
<b>Total Cholesterol</b>	<b>mg/dL</b>	<b>210</b>	<b>130-320</b>	<b>170</b>
<b>HDL-Cholesterol</b>	<b>mg/dL</b>	<b>56</b>	<b>20-100</b>	<b>50</b>
<b>Systolic BP</b>	<b>mm Hg</b>	<b>145</b>	<b>90-200</b>	<b>110</b>
<b>Treatment for High BP</b>	<b>Y or N</b>	<b>Y</b>	<b>Y or N</b>	<b>N</b>
<b>Diabetes</b>	<b>Y or N</b>	<b>N</b>	<b>Y or N</b>	<b>N</b>
<b>Smoker</b>	<b>Y or N</b>	<b>N</b>	<b>Y or N</b>	<b>N</b>

# ASCVD Risk Calculator: 55 Year Old African-American and White Women





# КАКВО НОВО В РЪКОВОДСТВОТА ЗА ДИСПИДЕМИИ

Съсредоточете се върху ASCVD Намаляване на риска:

**Советите на 2013 се фокусира върху лечението на холестерола в кръвта за да се намали ASCVD риск.**

**Три CQS на холестерол панел оценени доказателства от RCT с ASCVD**

**CQ1 и CQ2 оценява доказателствата за LDL-C и не-HDL-C цели в превенция на ASCVD. Системна оценка на намаляването на ASCVD събития и безопасност за статини и други лекарства понижаващи холестерола на разположение в Съединените щати.**

**Системния преглед на доказателствата от най-висококачествени рандомизирани и контролирани проучвания с ASCVD резултати идентифицирани силни доказателства, които трябва да получат лечение, което в каква интензивност.**

**Системна рандомизирани и контролирани проучвания предоставят възможност за най-голямата величина на намаляване събитие с най-добрата граница на безопасност.**

# НЕОБХОДИМОСТТА ОТ ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ?

Тази стратегия е най-широко използвани през последните 15 години, но има са три проблеми с този подход.

- 1. Първо, текущи данни от клинични проучвания не показват каква цел трябва да бъде.**
- 2. Второ, ние не се знае размерът на допълнително намаление ASCVD риск че ще бъде постигнато с една цел по-ниска от друга.**
- 3. Трето, тя не взема под внимание потенциалните неблагоприятни ефекти от множествена терапия, която може да бъдат необходими за постигане на конкретна цел.**

# *ТРЯБВА ДА СЕ РЕДУЦИРА РИСКА, НЕ ОТДЕЛНИЯ МАРКЕР*

- *77 % от бъдещи събития при жени при LDL < 4,1 mmol/l*
- *46 % - при LDL < 3,4 mmol/l*

## ASCVD Risk Reduction Is Goal

Update to 2004 ATP III cholesterol guidelines update

*Then:*

Statin therapy  
to achieve LDL-C &  
non-HDL-C targets

*Now:*

Statin therapy for all individuals  
at increased ASCVD risk who are  
likely to benefit from risk reduction

→ *"Statin benefit" groups*

Lifestyle modification is the cornerstone before and during  
cholesterol-lowering therapy

**4 Групи за статинова терапия в които ползата от рисковата редукция надвишава риска от странични ефекти**

**1. Индивидите с клинична ASCVD**

**2. Индивидите с първични повишение на LDL-C  $\geq$  4.9 mmol/l**

**3. Индивидите 40-75 годишна възраст с диабет с LDL-C 1.8- 4.9 mmol/l**

**4. Лица без клинични ASCVD или диабет, които са 40-75 годишна възраст с LDL-C 1.8- 4.9 mmol/l и около 10-години ASCVD риск от 7,5% или по-висок**

# ПО-НИСКОТО Е ПО-ДОБРО

- α Този подход не е взет под внимание
  - α защото трябва да се обмислят
  - α потенциалните неблагоприятни
- α ефекти на липидо-регулираща терапия с
  - α неизвестен величина на намаление
  - α ASCVD събития.
- α Продължаващите клинични проучвания
  - α на нови LDL-понижаващи лекарства
  - α при максимална доза ще хвърли светлина.



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

# **РИСК ОТ ДЪЛГОСРОЧНО ИЗПОЛЗВАНЕ**

Терапевтични стратегии, основаващи се на дългосрочно намаляване на ASCVD риск са проблематични, поради липсата на данни за дългосрочно проследяване на **РКП > 15 години**, събитие за безопасност и ASCVD когато статините се използват за периоди > 10 години, както и лечение на лица **<40-годишна възраст**.

## EAS Guidelines: Screening, Diagnosis, Treatment for Children With FH

- Elevated cholesterol at birth leads to early atherosclerosis
- Optimal age for FH screening: 2-10 yrs
- No low-fat diet pre-age 2, no safety data on statin use pre-age 8-10
- High TC or LDL-C: second lipid profile after 2-3 mos diet advice
  - Exclude secondary hyperlipidemia, other risk factors [Lp(a)]
- Diagnosis with one parent with FH:
  - LDL-C >135 mg/dL (>3.5 mmol/L) strongly suggestive
- Parents with FH and causative mutation:
  - Genetic tests for all children regardless of LDL-C level
- LDL-apheresis for HoFH



# ФХ



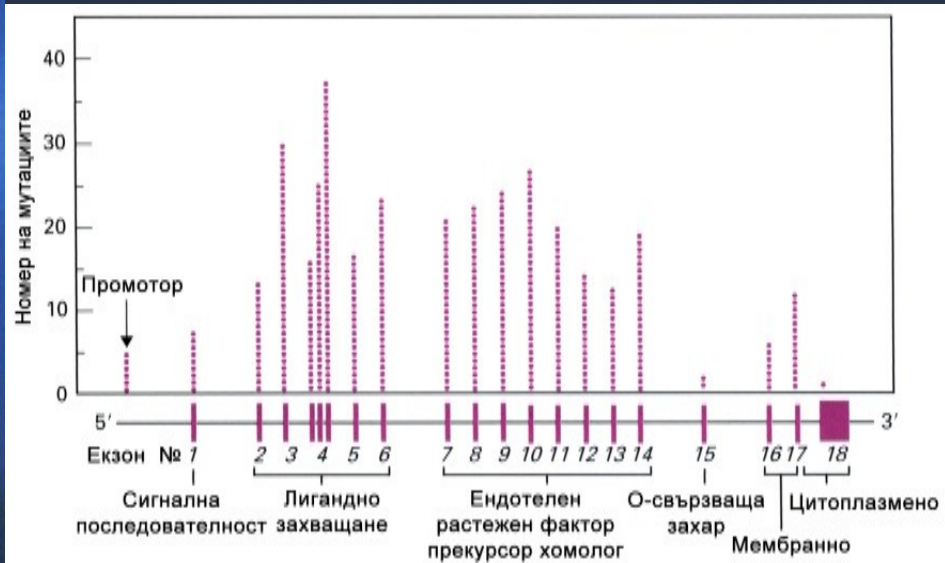
(a)



(c)



(b)



# EAS Guidelines: Dutch Lipid Clinic Network Criteria for Heterozygous FH Diagnosis in Adults

Criteria	Points	
<b>Group 1: Family history</b>		<p><b>Scoring</b></p> Definite FH: >8 points Probable FH: 6-8 points Possible FH: 3-5 points Unlikely FH: 0-2 points <p><b>Genetic testing for:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLCN &gt;5</li> <li>• Obvious diagnosis with xanthoma ± high cholesterol + CHD family history</li> </ul> <p><b>Causative mutation found:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetic testing for all first-degree relatives</li> </ul>
i. First-degree relative with premature CHD* <i>or</i>	1	
ii. First-degree relative with LDL-C >95th percentile by age, gender for country	1	
iii. First-degree relative with tendon xanthoma and/or corneal arcus <i>or</i>	2	
iv. Children aged <18 yrs with LDL-C >95th percentile by age, gender for country	2	
<b>Group 2: Personal clinical history</b>		
i. Premature CHD*	2	
ii. Premature cerebrovascular or peripheral vascular disease*	1	
<b>Group 3: Physical exam</b>		
i. Tendon xanthoma	6	
ii. Corneal arcus in subject aged <45 yrs	4	
<b>Group 4: LDL-C level</b>		
• >325 mg/dL (>8.5 mmol/L)	8	
• 251-325 mg/dL (6.5-8.4 mmol/L)	5	
• 191-250 mg/dL (5.0-6.4 mmol/L)	3	
• 155-190 mg/dL (4.0-4.9 mmol/L)	1	
<b>Group 5: Genetic testing</b>		
i. Causative mutation in LDLR, ApoB, or PCSK9 genes	8	

\*CHD before age 55 (men), 60 (women)

EAS=European Atherosclerosis Society; FH=familial hypercholesterolemia



# фамилна хиперхолестеролемия с $LDL-C > 4.91 \text{ mmol/L}$

•F

В много случаи, лица с FH са в състояние да постигане на целта  $LDL-C < 100 \text{ mg / dl}$ . Така например, едно лице с FH може само постигане на  $LDL-C$  от  $120 \text{ mg / dl}$ , въпреки използването на 3 понижавачи холестерола лекарства. Въпреки, че този пациент може да са паднали кратко на вратата на  $100 \text{ mg / dl}$ , те са намалели им  $LDL-C$  с  $> 50\%$  (започвайки от нетретирана ниво на  $LDL-C \sim 325-400 \text{ mg / dl}$ ). Тези пациенти не са лечението е неуспешно, тъй като наблюдателни данни не се наблюдават значителни намаления в ASCVD събития без постигането на конкретни цели за  $LDL-C$ . Това е област, където наблюдателни опори данни препоръчителният подход.





# Guidance on Nonstatin Therapies

- Reinforce adherence to lifestyle and statin therapy before adding nonstatin drugs
  - No data supporting routine use of nonstatin drugs with statin therapy for incremental ASCVD risk reduction
- Consider addition of nonstatin drug only in high-risk patients\* with
  - Insufficient response to statin therapy
  - Intolerance to less-than-recommended intensity statin
  - Intolerance to any statin
- Nonstatin therapies for high-risk as above:
  - Prescribe drugs that have been shown to provide ASCVD risk reduction benefits outweighing risk for adverse effects
  - Consider DDIs and patient preferences

\*Individuals with ASCVD, LDL-C  $\geq 190$  mg/dL, age 40-75 with diabetes

ASCVD=atherosclerotic cardiovascular disease; history of myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary revascularization, stroke, or transient ischemic attack of atherosclerotic origin; and peripheral arterial disease or revascularization

DDIs=drug-drug interactions



# Statin Initiation for Primary ASCVD Prevention: Age 40-75, LDL 70-189, No Diabetes

2013 ACC/AHA Guideline: Cholesterol  
Treatment to Reduce ASCVD Risk in Adults

No clinical ASCVD or diabetes, not on lipid-lowering treatment

1

## Initial evaluation before initiating statin therapy:

- Fasting lipid panel
  - ALT
  - CK
  - Consider eval for secondary causes or conditions influencing statin safety
- Evaluate and treat lab abnormalities:  
 TG  $\geq$ 500, LDL  $\geq$ 190 (secondary causes; if primary, screen for FH),  
 unexplained ALT  $>$ 3X ULN

2

- Assign to statin benefit group: *No diabetes, age 40-75, LDL 70-189*
- Counsel on lifestyle

3

## Estimate 10-yr ASCVD risk with Pooled Cohort Equations

 $\geq$ 7.5%5% to  $<$ 7.5% $<$ 5%

- Discuss with patient
- ASCVD risk reduction benefits
  - Adverse effects
  - DDIs
  - Patient preferences

Select patients\*:  
 Consider add'l factors† to inform treatment decision

4

- Initiate statin therapy based on statin benefit group assignment
- Reinforce need for healthy lifestyle

5

Monitor statin therapy

ASCVD=atherosclerotic cardiovascular disease: history of myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary revascularization, stroke, or transient ischemic attack of atherosclerotic origin; and peripheral arterial disease or revascularization; \*Includes age  $<$ 40 or  $>$ 75 and LDL $<$ 190; †Incl primary LDL  $\geq$ 160 or other evidence of genetic hyperlipidemias, family history early ASCVD, hs-CRP  $\geq$ 2, CAC score  $\geq$ 300, ABL  $<$ 0.9, elevated lifetime ASCVD risk  
 ALT=alanine aminotransferase; CK=creatinine kinase; ULN=upper limit of normal

## 6 принцип

Ако, след количествена оценка на риска, решения лечение, основан на риска, е неустановена, оценка на

- **фамилност,**
- **високочувствителен С-реактивен протеин,**
- **коронарен калциев скор, или**
- **глезна-брахиален индекс,**
- **може да се обмисли да информира за вземане на решения на лечението.**

# 7 принцип

Оценката на риска за първо ASCVD събитие с помощта на

- **аполипопротеин В,**
- **хронична бъбречна недостатъчност,**
- **албуминурия, и**
- **сърдечния фитнес**

несигурно в момента.





# Statin Initiation for Primary ASCVD

## Prevention: Age 40-75 With Diabetes or LDL $\geq 190$

2013 ACC/AHA Guideline: Cholesterol Treatment to Reduce ASCVD Risk in Adults

No clinical ASCVD, not on lipid-lowering treatment

1

Initial evaluation before initiating statin therapy:

- Fasting lipid panel
- ALT
- A1C (if diabetes status unknown)
- CK
- Consider eval for secondary causes or conditions influencing statin safety

2

- Assign to statin benefit group:  
*Diabetes & age 40-75 or LDL  $\geq 190$*
- Counsel on lifestyle

3

- Discuss with patient
- ASCVD risk reduction benefits
  - Adverse effects
  - DDI's
  - Patient preferences

4

- Initiate statin therapy based on statin benefit group assignment
- Reinforce need for healthy lifestyle

5

Monitor statin therapy

Eval & treat lab abnormalities

1. TG  $\geq 500$  mg/dL
2. LDL-C  $\geq 190$  mg/dL
  - Secondary causes
  - If primary, screen for FH
3. Unexplained ALT  $> 3X$  ULN

ASCVD=atherosclerotic cardiovascular disease; history of myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary revascularization, stroke, or transient ischemic attack of atherosclerotic origin; and peripheral arterial disease or revascularization; ALT=alanine aminotransferase; CK=creatinine kinase; DDI's=drug-drug interactions; ULN=upper limit of normal

# ЗАХАРЕН ДИАБЕТ 2 ТИП

For those 40-75 years of age with risk factors, the potential benefits of LDL-C lowering with a high-intensity statin are substantial.

Because those with diabetes often have lower LDL-C levels than those without diabetes, "goal" directed therapy often encourages use of a lower statin dose than is supported by the RCTs, and nonstatin drugs may be added to address low HDL-C or high triglycerides, for which RCT evidence of an ASCVD event reduction is lacking. Giving a maximally-tolerated statin intensity should receive primary emphasis because it most accurately reflects the data that statins reduce the relative risk of ASCVD events similarly in individuals with and without diabetes, and in primary and secondary prevention in those with diabetes, along with evidence that high-intensity statins reduce ASCVD events more than moderate-intensity statins.





# Management of Dyslipidemia

<b>Screening</b>	<p>Measure fasting lipids at least annually</p> <p>Every 2 yrs with low-risk lipid values: LDL-C &lt;100 mg/dL (2.6 mmol/L), HDL-C &gt;50 mg/dL (1.3 mmol/L), TG &lt;150 mg/dL (1.7 mmol/L)</p>
<b>Targets</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No overt CVD: LDL-C &lt;100 mg/dL (2.6 mmol/L)</li> <li>• Overt CVD: LDL-C &lt;70 mg/dL (1.8 mmol/L), with high-dose statin*</li> <li>• If targets not achieved on max statin therapy: ~30–40% LDL-C reduction from baseline</li> </ul>
<b>Treatment</b>	<p>Lifestyle modification</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce saturated fat, trans fat, cholesterol intake</li> <li>• Increase omega-3, viscous fiber, plant sterols/sterols intake</li> <li>• Weight loss (if indicated)</li> <li>• Increase physical activity</li> </ul> <p>Statin therapy* and lifestyle changes in patients with</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overt CVD</li> <li>• No CVD, aged &gt;40 yrs, ≥1 CVD risk factor<sup>†</sup></li> <li>• Consider statins in lower-risk patients (no overt CVD, aged &lt;40 yrs) if LDL-C &gt;100 mg/dL or if multiple CVD risk factors</li> </ul> <p>Combination therapy not recommended</p>

\*Contraindicated in pregnancy; <sup>†</sup>Hypertension, smoking, dyslipidemia, albuminuria, family history of CVD



# Glycemic, Blood Pressure, and Lipid Targets

**A1C: <7.0%**

More or less stringent glycemic targets may be appropriate\*

**Blood Pressure: <140/<80 mm Hg**

Lower systolic BP targets may be appropriate based on patient characteristics and therapeutic response

**Lipids: LDL-C <100 mg/dL (<2.6 mmol/L)**

Lower target of <70 mg/dL, using a high-dose statin<sup>†</sup>, may be appropriate in persons with overt CVD

\*Individualize targets based on diabetes duration, age/life expect, comorbidities, CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, patient considerations; <sup>†</sup>Contraindicated in pregnancy  
CVD=cardiovascular disease; SBP=systolic blood pressure



# Statin Initiation for Secondary Prevention: Age >75 Yrs

Age >75 yrs\* with clinical ASCVD or with conditions or DDIs influencing statin safety, or history of statin intolerance: not on statin therapy

1

Initial evaluation before initiating statin therapy:

- Fasting lipid panel
- ALT
- CK

➤ Consider eval for secondary causes or conditions influencing statin safety

2

- Initiate *moderate-intensity* statin therapy
- Counsel on lifestyle

3

Monitor statin therapy

Evaluate and treat lab abnormalities

1. TG  $\geq$  500 mg/dL
2. LDL-C  $\geq$  190 mg/dL
  - Secondary causes
  - If primary, screen for FH
3. Unexplained ALT > 3X ULN

\*Reasonable to evaluate for ASCVD potential benefits and adverse effects, and to consider patient preferences in initiating or continuing a moderate- or high-intensity statin

ASCVD=atherosclerotic cardiovascular disease: history of myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary revascularization, stroke, or transient ischemic attack of atherosclerotic origin; and peripheral arterial disease or revascularization; ALT=alanine aminotransferase; CK=creatinine kinase; DDIs=drug-drug interactions;

FH=familial hypercholesterolemia; ULN=upper limit of normal





# Statin Initiation for Secondary Prevention: Age $\leq 75$ Yrs

Age  $\leq 75$  yrs with clinical ASCVD: not on statin therapy

1

Initial evaluation before initiating statin therapy:

- Fasting lipid panel
- ALT
- CK
- Consider eval for secondary causes or conditions influencing statin safety

2

No contraindications, comorbidities, DDIs influencing statin safety, or history of statin intolerance

3

- Initiate *high-intensity* statin therapy
- Counsel on lifestyle

4

Monitor statin therapy

Evaluate and treat lab abnormalities

1. TG  $\geq 500$  mg/dL
2. LDL-C  $\geq 190$  mg/dL
  - Secondary causes
  - If primary, screen for FH
3. Unexplained ALT  $> 3X$  ULN

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на посочените по-горе принципи и нейния преглед на доказателствата, тази насока препоръчва започване на умерено или интензивно лечение със статини при пациенти, които са допустими за първична превенция CVD и имат прогнозира 10-годишно "твърди" ASCVD риск от  $\geq 7,5\%$ .

Тази насока препоръчва започване на умерена интензивност лечение със статини се считат за пациенти с прогнозира 10-годишно "твърди" ASCVD риск от 5.0% до  $<7,5\%$ .

# **БЪДЕЩИ ПОСОКИ В РЪКОВОДСТВОТА ЗА ДИСЛИПИДЕМИИ**

## **Бъдещи актуализации на Насоки на Blood Холестерол**

**Това е цялостна насока за лечение, основана на доказателства на холестерола в кръвта, за да се намали ASCVD риск.**

**Бъдещи актуализации ще градят на тази основа да предоставят експертни съвети относно управлението на сложни липидни нарушения и да включи уточнения в стратификация на риска въз основа на критичен преглед на най-новите данни.**

**Необходими са рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи алтернативни стратегии за лечение, за да се информира за бъдещите насоки, основани на доказателства за оптимален подход за намаляване на риска ASCVD.**

# Бъдещи актуализации в посока на повишения холестерол

efficacy and safety of statins in patient groups excluded from RCTs to date (e.g., HIV positive or solid organ transp

role of pharmacogenetic testing

• CQS за бъдещите насоки може да разгледа:

1. лечение на хипертриглицеридемия;
2. използване на не-HDL-C при лечение на вземане на решения;
3. дали маркери за третиране като Apo B, Lp (a), или LDL частици полезна за водене на решения за лечение;
4. най-добрите подходи за използване на неинвазивно изобразяване за рафиниране оценки на риска да ръководи решения за лечение;
5. как трябва да се използва цял живот ASCVD риск да информира решения за третиране и оптималната възраст за започване на лечение със статини за намаляване на живота риск от ASCVD;
6. подгрупи на физическите лица със сърдечна недостатъчност или на хемодиализа, че могат да се възползват от лечение със статини;
7. дългосрочните ефекти на статин-свързана нов диабет и управление на начало;
8. ефикасността и безопасността на статините в групи пациенти изключени от рандомизирани контролирани проучвания към днешна дата (например, положителен или твърдо органична трансплантация HIV); и роля на фармакогенетичния тестване.



## Society Guidelines

# 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult

Todd J. Anderson, MD,<sup>a</sup> Jean Grégoire, MD,<sup>b</sup> Robert A. Hegele, MD,<sup>c</sup>

Patrick Couture, MD, PhD,<sup>d</sup> G.B. John Mancini, MD,<sup>e</sup> Ruth McPherson, MD, PhD,<sup>f</sup>

Gordon A. Francis, MD,<sup>g</sup> Paul Poirier, MD, PhD,<sup>h</sup> David C. Lau, MD, PhD,<sup>a</sup>

Steven Grover, MD,<sup>i</sup> Jacques Genest, Jr, MD,<sup>i</sup> André C. Carpentier, MD,<sup>j</sup> Robert Dufour, MD,<sup>k</sup>

Milan Gupta, MD,<sup>l</sup> Richard Ward, MD,<sup>m</sup> Lawrence A. Leiter, MD,<sup>n</sup> Eva Lonn, MD,<sup>o</sup>

Dominic S. Ng, MD, PhD,<sup>n</sup> Glen J. Pearson, PharmD,<sup>p</sup> Gillian M. Yates, MN, NP,<sup>q</sup>

James A. Stone, MD, PhD,<sup>a</sup> and Ehud Ur, MB<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; <sup>b</sup> Institut de Cardiologie de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; <sup>c</sup> Robarts Research Institute, London, Ontario, Canada; <sup>d</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec City, Québec, Canada; <sup>e</sup> University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>f</sup> University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canada; <sup>g</sup> St Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>h</sup> Institut Universitaire de cardiologie et de Pneumologie de Québec, Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec City, Québec, Canada; <sup>i</sup> McGill University Health Center, Montréal, Quebec, Canada; <sup>j</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada; <sup>k</sup> Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada; <sup>l</sup> Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>m</sup> University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; <sup>n</sup> St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>o</sup> Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; <sup>p</sup> Mazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; <sup>q</sup> QE II Health Sciences Centre, Halifax, Nova Scotia, Canada



## Who to Screen

Men  $\geq$  40 years of age, and women  $\geq$  50 years of age or postmenopausal  
(consider earlier in ethnic groups at increased risk such as South Asians or First Nations individuals)  
or  
All patients with any of the following conditions, regardless of age:

- Current cigarette smoking
- Diabetes
- Arterial hypertension
- Family history of premature CVD
- Family history of hyperlipidemia
- Erectile dysfunction
- Chronic kidney disease

- Inflammatory disease
- HIV infection
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Clinical evidence of atherosclerosis or abdominal aneurysm
- Clinical manifestation of hyperlipidemia
- Obesity (body mass index  $>$  27)

## How to Screen

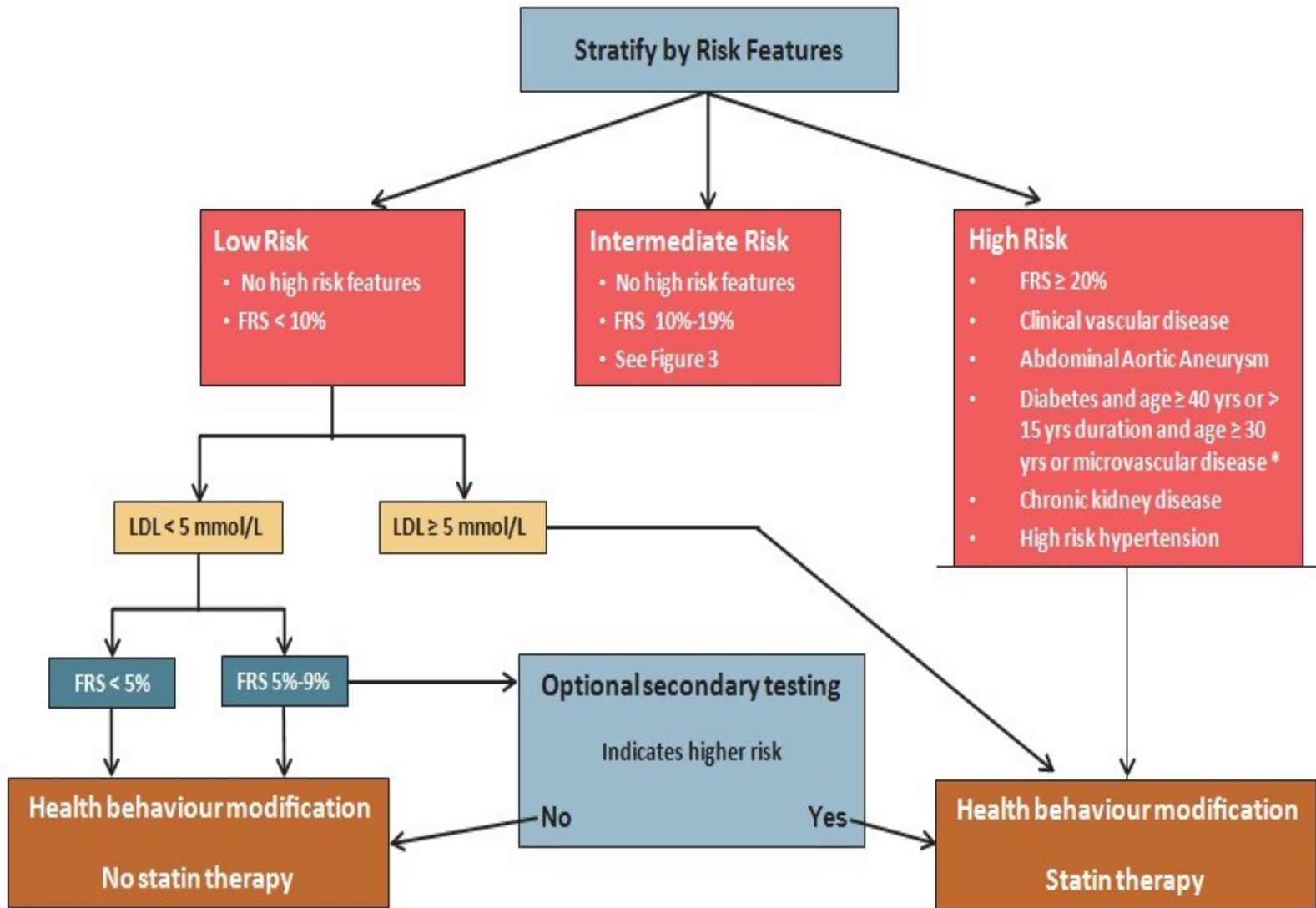
For all: History and examination, LDL, HDL, TG, non-HDL (will be calculated from profile), glucose, eGFR  
Optional: apoB (instead of standard lipid panel), urine albumin:creatinine ratio (if eGFR  $<$  60, hypertension, diabetes)

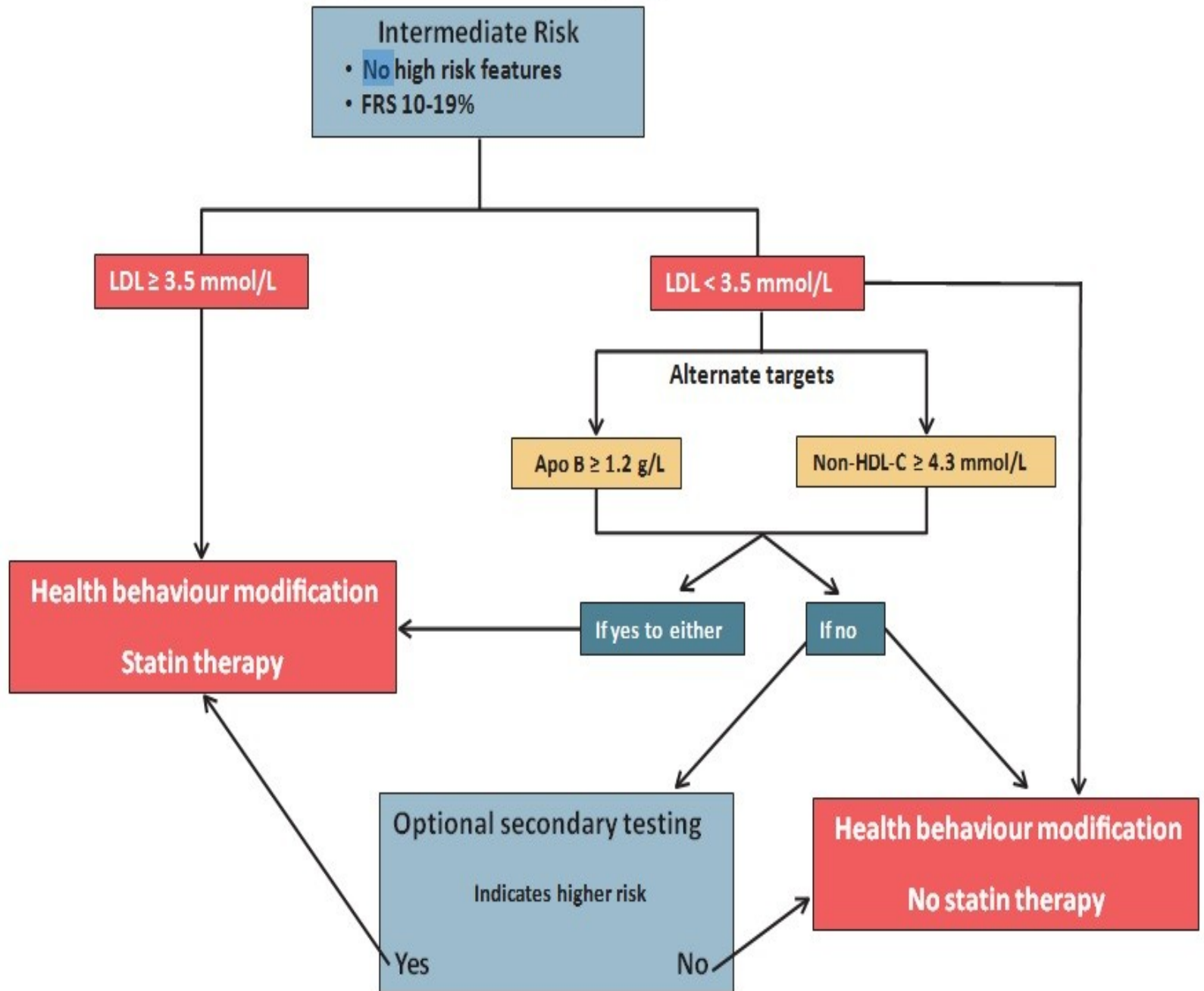
Framingham Risk Score  $<$  5%

Repeat every 3-5 years

Framingham Risk Score  $\geq$  5%

Repeat every year





## Какво е общото между САЩ и Канада в препоръките за дислипидемия ?

От четирите основни препоръки за лечение в насоките на ACC / AHA , три паралелни основните препоръки от групата на CCS . Те включват използването на **статин -базирана терапия при пациенти**

с ), ИБС ,

б ) повечето пациенти със захарен диабет и

в ) тези с ниска плътност липопротеин холестерол ( LDL - C ) по-горе 190 мг / дл ( 5 ммол / л ) , независимо на риска .

Statin базирана терапия е крайъгълният камък на фармакологично лечение на фона на промяна начина на живот .

В момента , не рандомизирани проучвания показват ползата от допълнително липид модулация в сравнение само с статини .

Препоръки за безопасност бяха представени както в САЩ и Канада насоките , тъй като те се прилагат за лечението със статини . Ние също така се чувствах силно , че малкият допълнителния риск от диабет , която се проявява с висока потенциалност статини не трябва да разубедят си рецепта в съответната идентификация теми .

Потенциалната полза от сурогатни биомаркери на риска за междинни рискови пациенти , които е противен случай не се еписеаха в лечението със статини



# Dyslipidemia Guidelines

<b>Criteria</b>	<b>2013 ACC/AHA</b>	<b>2012 CCS</b>
<b>Established atherosclerosis</b>	<b>Rx – statin</b>	<b>Rx – statin</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Rx – statin 40-75 yrs</b>	<b>Rx most – statin</b>
<b>LDL &gt; 190 mg/dl</b>	<b>Rx- statin</b>	<b>Rx – statin</b>
<b>Risk engine</b>	<b>Pooled Cohort</b>	<b>Modified FRS</b>
<b>Target Rx levels</b>	<b>No</b>	<b>Yes</b>



## Dyslipidemia Guidelines

<b>Criteria</b>	<b>ACC/AHA</b>	<b>2012 CCS</b>
<b>Rx threshold</b>	<b>Risk &gt; 7.5%</b>	<b>LDL-C, apo B or non-HDL-C – risk dependent</b>
<b>Chronic Kidney Dz</b>	<b>Minor factor</b>	<b>High risk factor</b>
<b>Lifestyle</b>	<b>Important</b>	<b>Important</b>
<b>Rx approach</b>	<b>Various dose statin</b>	<b>Target – statin as first line therapy</b>
<b>Other factors</b>	<b>Lifetime risk</b>	<b>CV age</b>



## Каква е разликата между САЩ и Канада в препоръките за дислипидемия :

Първата разлика се отнася до използването на **новия РИСКОВ КАЛКУЛАТОР за глобалното сърдечно-съдовата оценка на риска**. В канадските насоки ние Препоръчваната обща оценка на риска за сърдечно-съдовата Framingham с корекция в някои от които с фамилна анамнеза за преждевременна коронарна болест на сърцето . Използването на новия уравнението риск е генерирал някои реторика , тъй като не е широко калибрира толкова ует.4 В допълнение , не е ясно как тя се отнася към други инструменти за оценка , включително Framingham . Канада има много разнообразна популация и ние признаваме , че двигателят с риск Framingham с предимно кавказки произход не е идеален за много сектори на канадското население. Там вероятно ще бъде много публикации в близко бъдеще , които ще валидира ( или не) на новия Сборен Кохорта уравнение. Колкото по- важното послание, тук не е разликата между инструментите за оценка на риска , но че оценката на риска е съществен компонент на най-добрите грижи за пациента.

**Най-големият и най-смелите разликата е препоръката да се отнасяме към всички обекти на междинен риск (РИСКОВ КАЛКУЛАТОР над 7,5% ), независимо от LDL -С. Това има потенциал за значително увеличаване на броя на американците, които биха отговаряли на условията за лечение със статини при определянето на първичната превенция .**

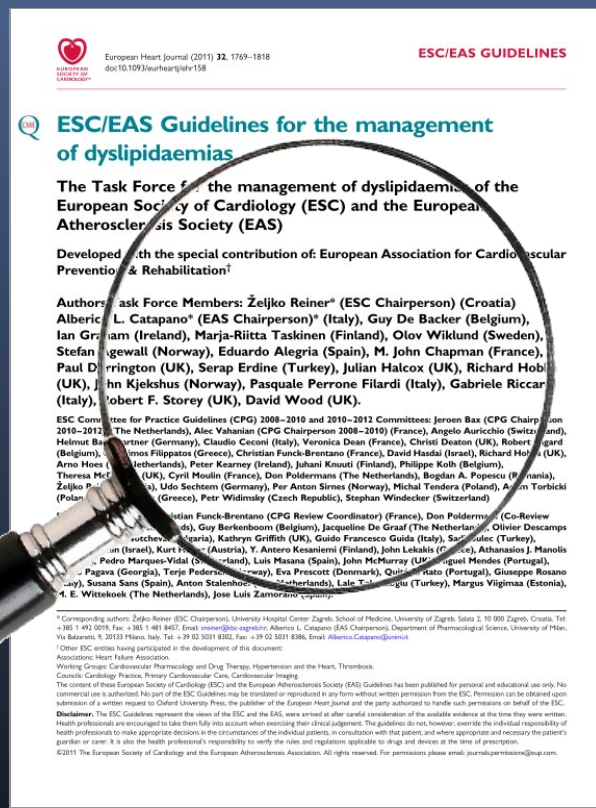
Доказателството е доста силна, че дори рискови индивиди ниски междинен ще получат 25-35 % редукция на относителния риск при сърдечно-съдови инциденти с статин therapy 5 Докато основната панел на **насоките CCS**



# ESC/EAS – препоръки за лечение на дислипидемия

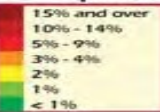
През 2011,  
Европейските гайдлайни  
за контрол на  
дислипидемия

Нека разгледаме  
отблизо...



The news guidelines are available for  
download at [ESC internet site](http://www.esc-international.org).  
The Task Force for the management of dyslipidaemias of the  
European Society of Cardiology (ESC) and the European  
Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the  
management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32:  
1769-1818

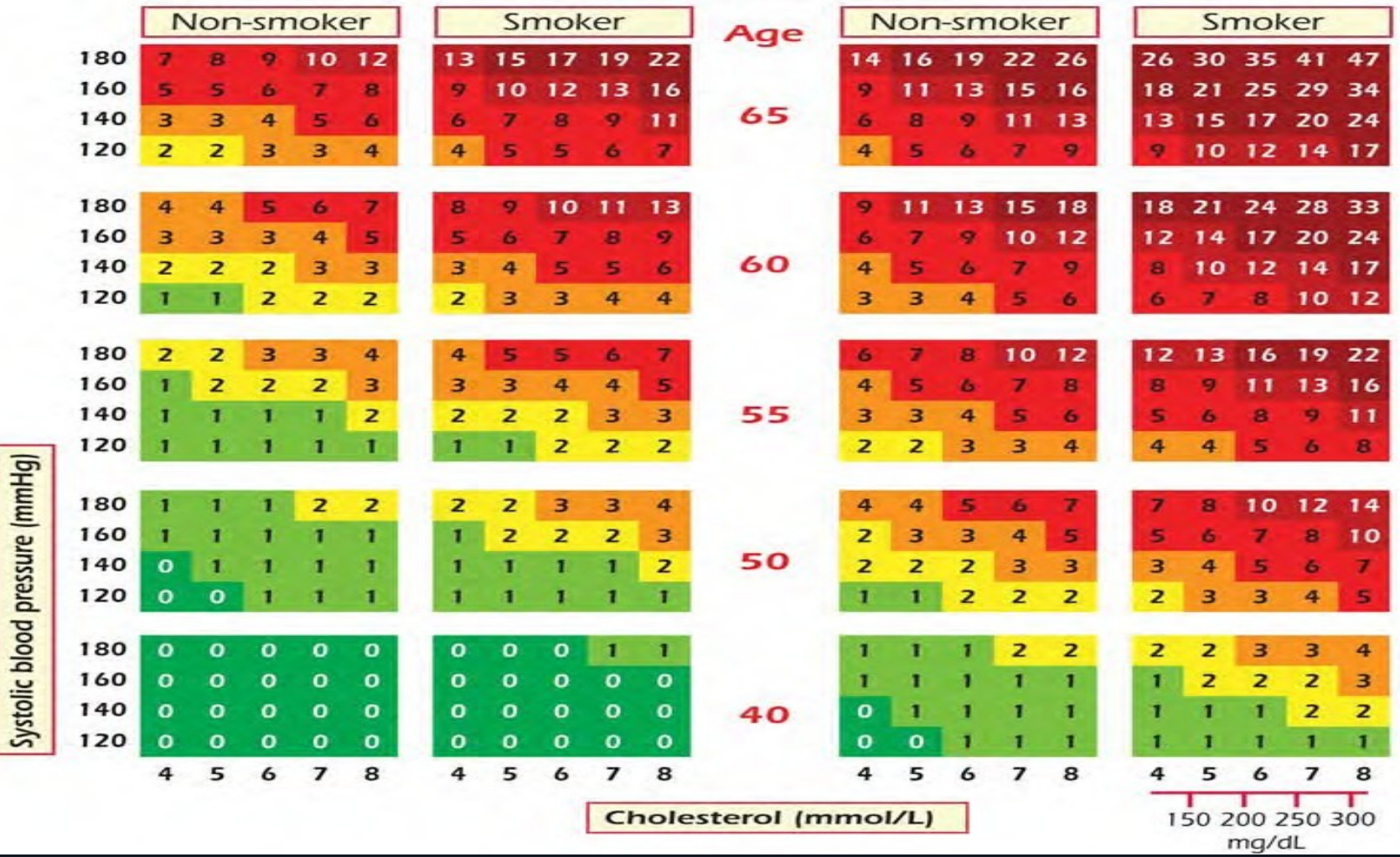
# SCORE



10-year risk of fatal CVD in populations at high CVD risk

## Women

## Men



© 2003 ESC

SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at high CVD risk based on the following risk factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure, and total cholesterol. To convert the risk of fatal CVD to risk of total (fatal + non-fatal) hard CVD, multiply by 3 in men and 4 in women, and slightly less in old people. Note: the SCORE chart is for use in people without overt CVD, diabetes, chronic kidney disease or very high levels of individual risk factors because such people are already at high risk and need intensive risk factor advice.

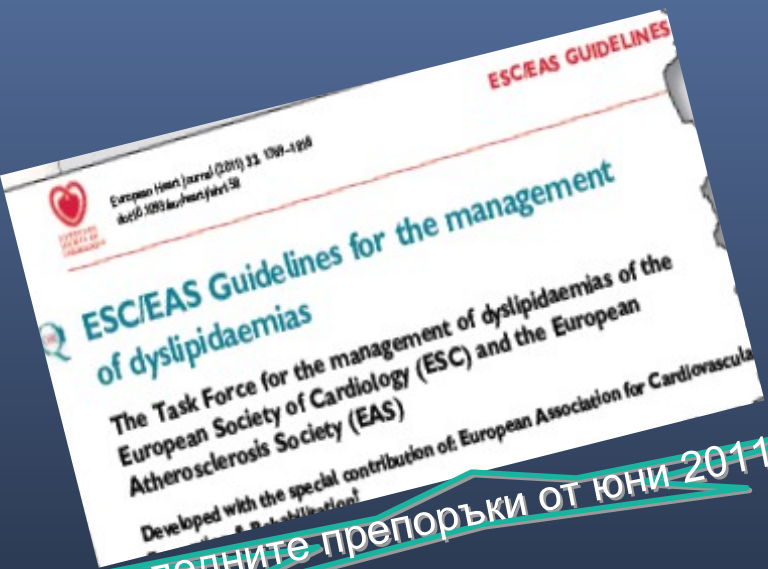
Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIA
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIA	IIA
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIA	IIA	IIA

# Какво ни казват препоръките?

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



# Терапевтични цели за пациенти с **много висок СС риск**



Последните препоръки от юни 2011г.

## Пациенти с **много висок СС риск**

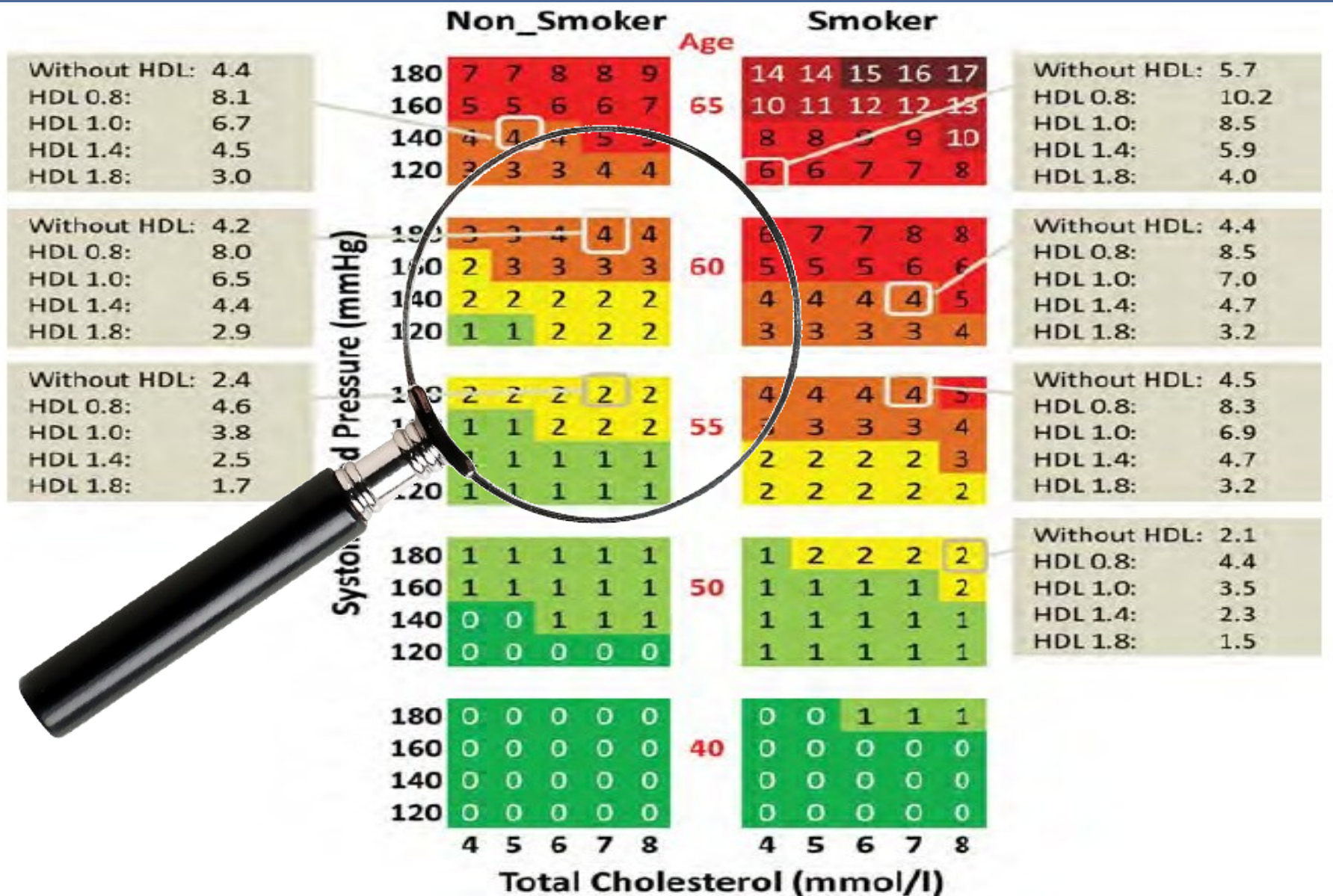
Установено ССЗ, диабет тип 2, диабет тип 1 с увреждане на таргетните органи, умерена до сериозна ХБН или риск по SCORE  $\geq 10\%$

**LDL < 1,8 mmol/L**

**и/или  $\geq 50\%$**

**намаление на LDL-C, когато прицелните нива не могат да бъдат достигнати**

# HDL - C модифицира риска

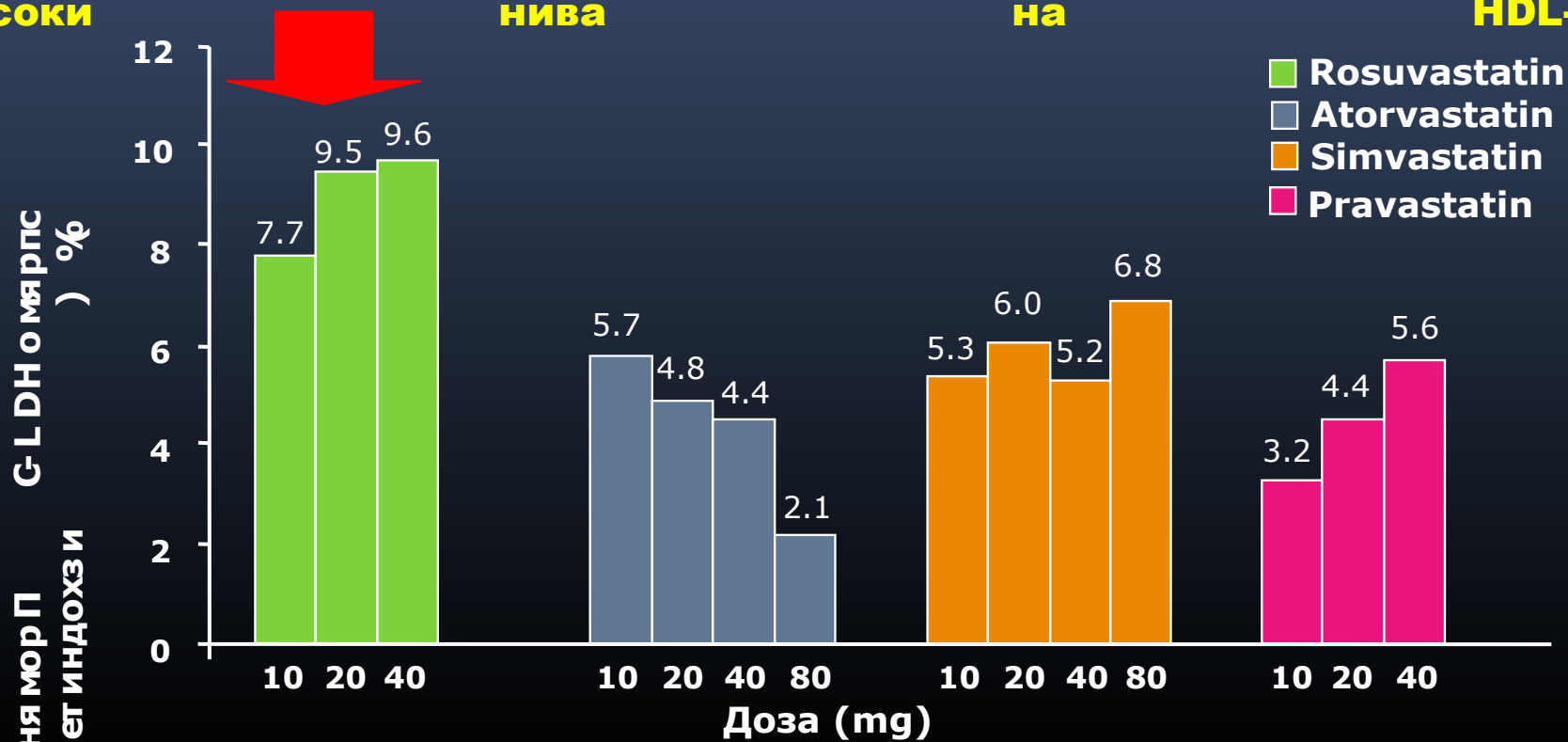




# Статини: клиничен ефект въпреки скромното повишаване

НМГ-CoA редуктазни инхибитори (статици) повишаване на HDL-C нива от средно около 5% до 10%, но клинични проучвания са показали, че те имат по-голямо въздействие върху на ИБС риска

Във всяка от тези рандомизирани клинични крайна точка проучвания, пациенти с ниско ниво на HDL-C, които са получили статини са имали сърдечно-съдови проценти събития, сравними с тези на плацебо с по-високи нива на HDL-C.





**“Истинското откритие  
не е откриване на нови пейзажи,  
а откриване на нов поглед”**

**MARCEL PROUST**