



КОМБИНИРОВАННОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ

**Долженко М.Н.
Кафедра кардиологии и
функциональной диагностики
НМАПО им.П.Л.Шупика**

ПАЦИЕНТЫ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

- ПАЦИЕНТЫ С УСТАНОВЛЕННЫМ ССЗ
- СД 2 ТИП
- СД 1 ТИП С МИКРОАЛЬБУМИНУРИЕЙ
- С ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ ПРОЯВЛЕНИЕМ ТОЛЬКО
- ОДНОГО ФАКТОРА РИСКА (ОХС > 8 ммоль/л,
• ЛПНП > 6 ммоль/л)
- АД > 180/110 мм рт ст
- ХЗП

Стратегія лікування в залежності від серцево-судинного ризику і рівня ЛПНП

Загальний ССР (SCORE), %	< 70 мг/дл < 1,8 ммоль/л	70–100 мг/дл 1,8–2,5 ммоль/л	100–155 мг/дл 2,5–4,0 ммоль/л	155–190 мг/дл 4,0–4,9 ммоль/л	> 190 мг/дл > 4,9 ммоль/л
< 1	Не потребує втручання	Не потребує втручання	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя, при неефективності – застосувати ліки
Клас ^а /Рівень ^б	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 до < 5	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя, при неефективності – застосувати ліки	Зміна способу життя, при неефективності – застосувати ліки	Зміна способу життя, при неефективності – застосувати ліки
Клас ^а /Рівень ^б	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 до < 10 або високий ризик	Зміна способу життя, застосувати ліки*	Зміна способу життя, застосувати ліки*	Зміна способу життя і негайне застосування ліків	Зміна способу життя і негайне застосування ліків	Зміна способу життя і негайне застосування ліків
Клас ^а /Рівень ^б	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 або дуже високий ризик	Зміна способу життя, застосувати ліки*	Зміна способу життя і негайне застосування ліків	Зміна способу життя і негайне застосування ліків	Зміна способу життя і негайне застосування ліків	Зміна способу життя і негайне застосування ліків
Клас ^а /Рівень ^б	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	

Медикаментозная терапия гиперхолестеринемии

Ингибитор абсорбции холестерина самостоятельно (ЭЗИТИМИБ) или в комбинации с секвестрантами жирных кислот или никотиновой кислотой при непереносимости статинов **IIb C**

При невозможности достигнуть целевых уровней, рекомендовано назначать комбинацию статинов с ингибиторами или секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой **IIb C**

Рекомендації в отношении лечения пациентов с низким уровнем ЛПВП

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
На сьогоднішній день ніацин найбільш ефективно збільшує рівень ХС ЛПВЩ і його призначення може бути рекомендовано	IIa	A
Статини та фібрати однаково підвищують рівень ХС ЛПВЩ і можуть призначатися	IIb	B
Ефективність фібратів щодо збільшення рівня ХС ЛПВЩ може бути меншою у пацієнтів з ЦД 2-го типу	IIb	B

АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ МС С НИЗКИМ УРОВНЕМ ЛПВП/высоким ТГ и ВЛИЯНИЕ НА ГЛОБАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Purpose: To test the hypothesis that in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and low baseline HDL levels, combination therapy with high-dose extended release niacin added to intensive LDL-lowering therapy with a statin with or without ezetimibe would further reduce risk of cardiovascular events.

Хотя терапия ниацином ассоциировалась со значительным увеличением уровня ЛПВП и снижением уровня ТГ нет разницы во развитии ИБС, не-фатального ИМ, ИИ, госпитализации ОКС или реваскуляризации. Выявлено неожиданное увеличение заболевания ИИ при лечении НИАЦИНОМ

Заключение: Добавление НИАЦИНА к симвастатину с/без эзитимибом у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями не связано со снижением кардиоваскулярного риска или смертью

Lipid-modulating effects of evacetrapib, a novel CETP inhibitor, administered as monotherapy or in combination with the most commonly-used statins

Заключение: Эвацетрапиб, применяемый как монотерапия так и в сочетании со статинами увеличивает ЛПВП и уменьшает ЛПНП по сравнению с плацебо или монотерапией СТАТИНАМИ

Percent change in HDL and LDL cholesterol after treatment with evacetrapib

	Evacetrapib monotherapy	<i>p</i> value	Evacetrapib 100 mg in combination with statins	<i>p</i> value
Change in LDL cholesterol levels at 12 weeks	-13.6% to -35.9%	<0.001	-11.2% to -13.9%	<0.001
Change in HDL cholesterol levels at 12 weeks	+53.6% to +128.8%	<0.001	+78.5% to +88.5%	<0.001

Conclusion: Evacetrapib, administered as monotherapy or in combination with statins, increased HDL cholesterol levels and decreased LDL cholesterol levels compared with placebo or statin monotherapy.

Комбинированная терапия гипертриглицеридемии

Рекомендації		Рівень ^b
У пацієнтів з високим ризиком та рівнем ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл), в якому вдається знизити рівень ТГ шляхом модифікації способу життя, для досягнення ГТЕ використовують такі препарати:		
рекомендовано: статини + нікотинова кислота*	I	B
варто призначати статини + ніацин	IIa	B
ніацин + ефіпрант	IIa	C
омега-3 жирні кислоти	IIa	B
статини + нікотинова кислота*	IIa	A
статини + ніацин	IIa	C
може бути призначено: комбінація з омега-3 жирними кислотами**	IIb	B

СТАТИНЫ+НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

СТАТИНЫ+ФИБРАТЫ

ACCORD LIPID: Снижение остаточного риска макрососудистых событий у пациентов с атерогенной дислипидемией и СД 2 типа

18.5

Добавление фенофибрата к симвастатину при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией и СД 2 типа позволило снизить частоту развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 31%

***Первичный исход – нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин.**

****ТГ \geq 2,3 ммоль/л, ХС ЛПВП \leq 0,68 ммоль/л.** Press Release. Abbott statement: ACCORD lipid results support treatment guidelines for fibrate use. Date: March 14, 2010. http://www.abbott.com/global/url/pressRelease/en_US/Press_Release_0832.htm. 3. Moutzouri E. et al. Vascular Health and Risk Management 2010;6 525–539.

Фенофибрат (Трайкор), при добавлении к стандартной терапии, замедляет прогрессирование ретинопатии у пациентов с СД 2 типа



Фенофибрат при добавлении к симвастатину уменьшает прогрессирование диабетической ретинопатии на 40 % по сравнению с применением монотерапии симвастатином

Рекомендації по лечению дислипидемий при СН и пороках сердца

Рекомендації	Клас ^а	Рівень ^б
Омега-3 поліненасичені жирні кислоти у дозі 1 г/добу можуть бути додатково призначені до основного лікування у хворих із СН (NYHA клас II–IV)	II б	B
Холестеринознижувальна терапія статинами не показана пацієнтам із середньою та тяжкою СН (NYHA клас III–IV)	III	A
Ліпідознижувальна терапія не показана пацієнтам з вадю сердца без ІХС	III	B

Суммарная эффективность комбинирования препаратов при лечении дислипидемий

При лікуванні комбінованої дисліпідемії має зростати рівень ХС ЛПВЩ та зменшуватися рівень ТГ та ХС ЛПНЩ, що може бути досягнуто при призначенні статинів. Тому можна при-

3 Статины в комбинации с никотиновой кислотой
побічний ефект у вигляді почервоніння обличчя може знизити прихильність пацієнта до лікування

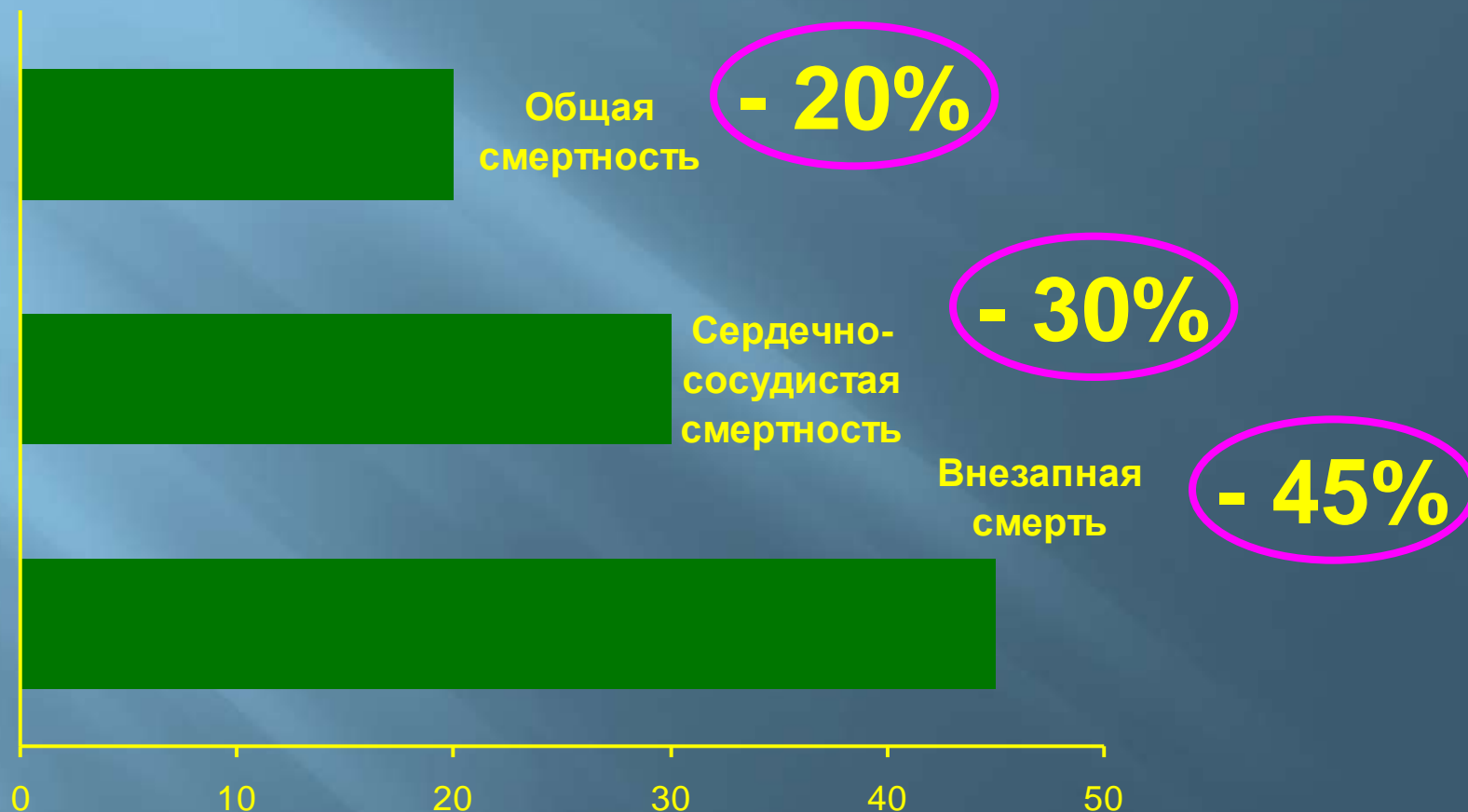
Варто призначати комбінацію статинів та фібратів

Статины+фибраты, но не гемофиброзил
розвиток міопатії; але необхідно уникати призначення комбінації з гемфіброзилом

Якщо рівень ТГ не вдається контролювати статинами та фібратами можна призначити омега-3 жирні кислоти для

Добавление Омега-3-жирные кислоты
ними та добре переносяться пацієнтами

Результаты исследования GISSI-Prevenzione (ОМАКОР)



Если целевого уровня достичь не удастся, то необходимо достичь максимального уровня ЛПНП путем применения соответствующих комбинаций препаратов и доз, которые хорошо переносятся пациентом

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

вості, за допомогою ДНК-аналізу		
Скринінг усієї родини рекомендований для		
Статини в високих дозах, а при необхідності в комбінатії з ezитимібом і/або секвестрантами жовчних кислот	I	C
Дітям пацієнтів з сімейною ГХЕ рекомендовано: рання діагностика дотримання відповідної дієти медикаментозна терапія у старшому шкільному або у дорослому віці	I	C
Діти з гомозиготною сімейною ГХЕ потребують особливої уваги з першого року життя	I	C
Лікування направлене на досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, як у пацієнтів з високим ризиком (<2,5 ммоль/л, <100 мг/дл) чи при наявності ССЗ, так і у пацієнтів з дуже високим ризиком (<1,8 ммоль/л, <70 мг/дл). Якщо цільових рівнів не можна досягти, потрібно досягти максимального зниження рівня ХС ЛПНЩ шляхом використання відповідних комбінацій препаратів та доз, які добре переносяться пацієнтом	IIa	C

Рекомендації по лечению дислипидемий при сахарном диабеті

Рекомендації	Клас ^а	Рівень ^б
У всіх хворих з ЦД 1-го типу з наявністю мікроальбумінурії та захворюванням нирок зниження рівня ХС ЛПНЩ (принаймні на 30 %) при терапії статинами, як препаратами першого ряду (можлива комбінація препаратів), рекомендується незалежно від базального рівня ХС ЛПНЩ	I	B
У пацієнтів з ЦД 2-го типу і СМД у хворих старше 40 років з наявністю фактором ризику і СМД ураження органів-мішеней цільовим рівнем ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Вторинною метою є досягнення рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	I	B
У пацієнтів з ЦД 2-го типу головною метою є досягнення рівня ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл). Вторинною метою є досягнення рівнів ХС не-ЛПВЩ <3,3 ммоль/л (130 мг/дл) і апо В <100 мг/дл	I	B

ВОЗМОЖНА КОМБІНАЦІЯ ГІПОЛИПІДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Рекомендації щодо застосування ліпідзнижувальних препаратів у хворих з помірним і тяжким ХЗН (стадія 2-4, ШКФ 15-89 мл/хв/1,73 м²)

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
ХЗН визнано як еквівалент ризику ІХС; у цих хворих зниження рівня ХС ЛПНЩ рекомендовано як первинна мета терапії	I	A
Зниження рівня ХС ЛПНЩ зменшує ризик ССЗ у хворих з ХЗН і повинно бути розглянуте	IIa	B
Статини повинні розглядатися для спо-		

При умеренной или тяжелой стадии ХЗП рекомендовано применение статинов как монотерапии или в комбинации с другими препаратами для достижения уровня ЛПНП <1,8 ммоль/л

вання статинів як монотерапії або в комбінації з іншими препаратами повинно бути розглянуте для досягнення рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)	IIa	C
---	-----	---

Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов после трансплантации

Рекомендації	Клас ^а	Рівень ^б
Модифікація загального ССР є пріоритет-		

У пациентов, которые не переносят статины или с тяжелой дислипидемией и высоким резидуальным риском, несмотря на адекватный прием доз статинов, альтернативой или дополнительной терапией могут быть: ЭЗЕТИМИБ, у больных с высоким уровнем ЛПНП, фибраты или ниацин у больных с гипер ТГ и/или низким уровнем ЛПВП

рих з гіпертригліцеридемією і/або низьким рівнем ХС ЛПВЩ

[Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial]

[Article in Spanish]

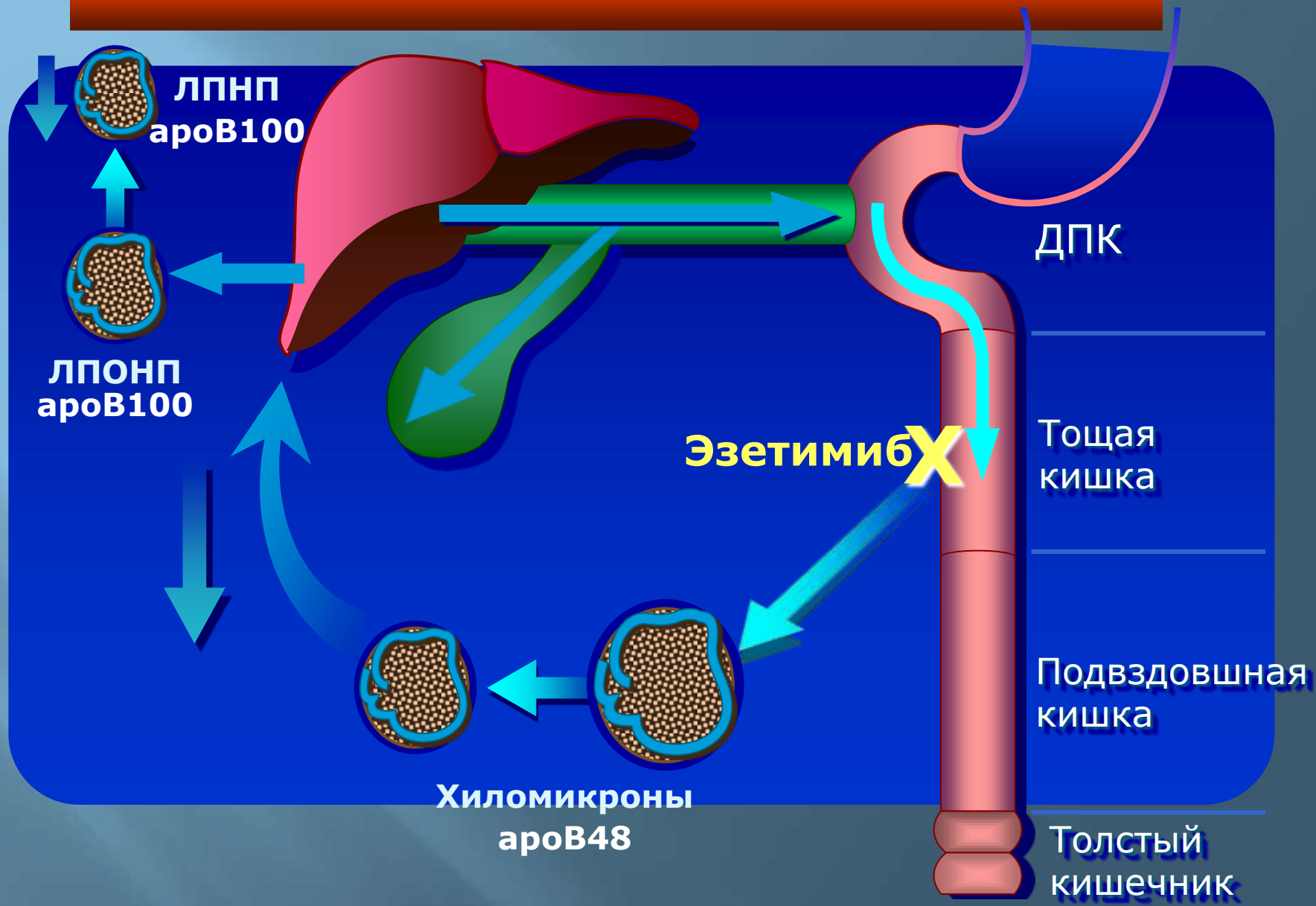
Cabezas Gelabert R.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Sant Pau, Barcelona.

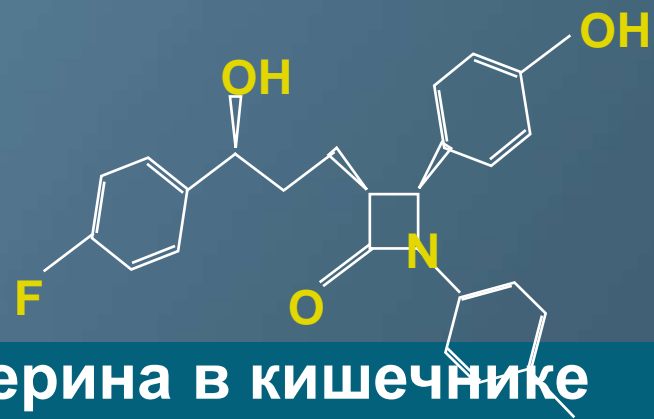
Abstract

INTRODUCTION: A possible synergistic effect of the combination treatment with statins and ursodeoxycholic acid (UDCA) for reduction of total cholesterol and LDL cholesterol plasma levels has been suggested. **PATIENTS AND METHODS:** Random prospective clinical trial in 48 patients with primary or family hypercholesterolemia nonrespondent to simvastatin or atorvastatin treatment. The patients were assigned to a double statin dose group or to a group of combined treatment with simvastatin or atorvastatin and ursodeoxycholic acid for 4 months. Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides plasma levels were evaluated. **RESULTS:** The administration of simvastatin 20 mg/day + UDCA 300 mg/day yielded significantly greater reduction of LDL cholesterol plasma levels compared with the group of patients treated with simvastatin 40 mg/day (118.8 +/- 8.6 vs 154.8 +/- 12.2, respectively; $p = 0.0034$). Moreover, addition of atorvastatin 20 mg/day to UDCA 300 mg/day was more effective than atorvastatin 40 mg/day in single-dose for LDL cholesterol reduction after 4 months of treatment (94.6 +/- 6.1 versus 138.7 +/- 9.0, respectively; $p = 0.0037$). No significant adverse effects were observed in any of the analyzed groups. **CONCLUSIONS:** Our results suggest the effectiveness of combination therapy with statins at low doses and UDCA in the treatment of patients with primary or family hypercholesterolemia initially nonrespondent to low doses of simvastatin or atorvastatin.

Ингибиторы абсорбции холестерина



Эзетимиб

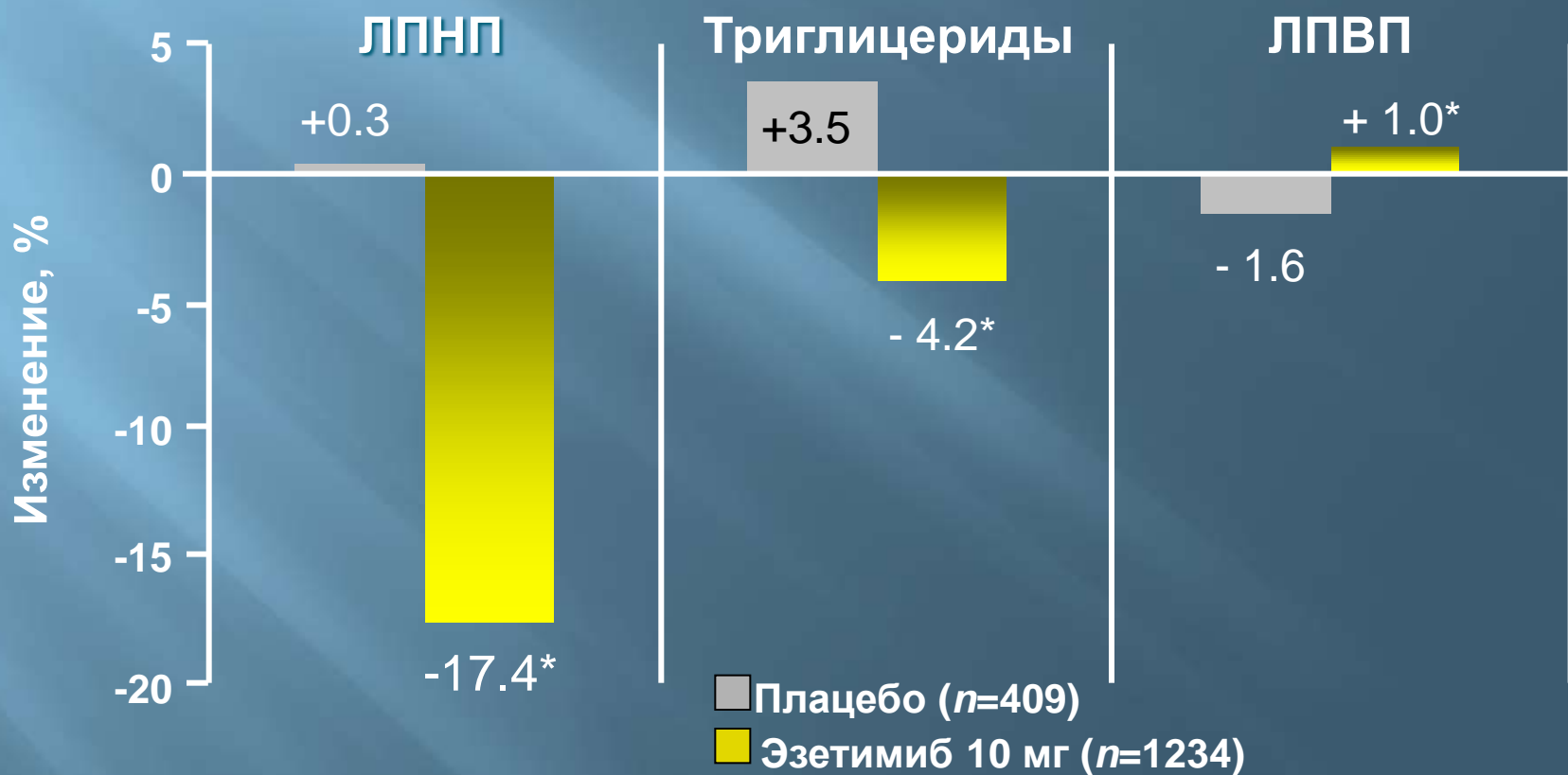


- ▣ Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике
- ▣ Не влияет на абсорбцию ТГ, желчных кислот или жирорастворимых витаминов
- ▣ Метаболизируется в глюкоронидный эквивалент, который также является ингибитором абсорбции холестерина
- ▣ Кишечно-печеночная рециркуляция объясняет длительность действия (24 часа)
- ▣ В клинических исследованиях по безопасности и переносимости эзетимиб был сравним с плацебо
 - Эзетимиб не метаболизируется СYP 450
 - Эзетимиб не угнетает абсорбцию жирорастворимых витаминов
- ▣ Эзетимиб в сочетании со статинами имеет такой же профиль безопасности, как и монотерапия статинами

Эзетимиб: взаимодействие

- ▣ **Статины:** нет достоверного фармакокинетического взаимодействия с аторвастатином, симвастатином, правастатином, ловастатином или флувастатином
- ▣ **Другие препараты:** нет достоверного фармакокинетического взаимодействия с дигоксином, оральными контрацептивами, глипизидом, толбутамидом, мидозаламом или варфарином
- ▣ **Циметидин:** нет воздействия на накопление Эзетимиба
- ▣ **Антациды:** клинически незначимо снижают абсорбцию Эзетимиба
- ▣ **Холестирамин:** снижает среднее AUC Эзетимиба на 55%
- ▣ **Фибраты:** безопасность и эффективность взаимодействия не изучена

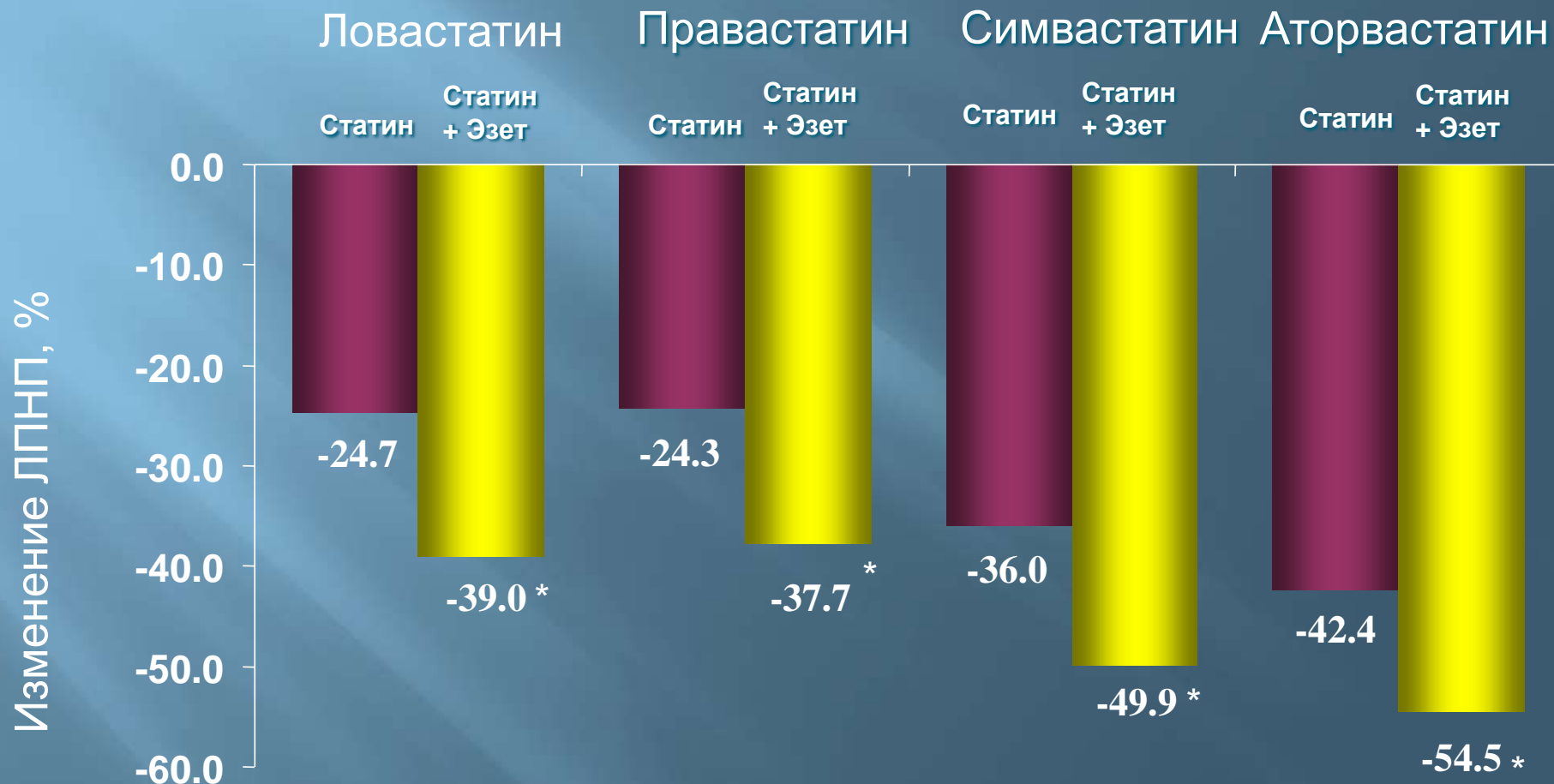
Монотерапия Эзетимибом (12 недель)



Выгоды комбинированной терапии Эзетимибом и статинами

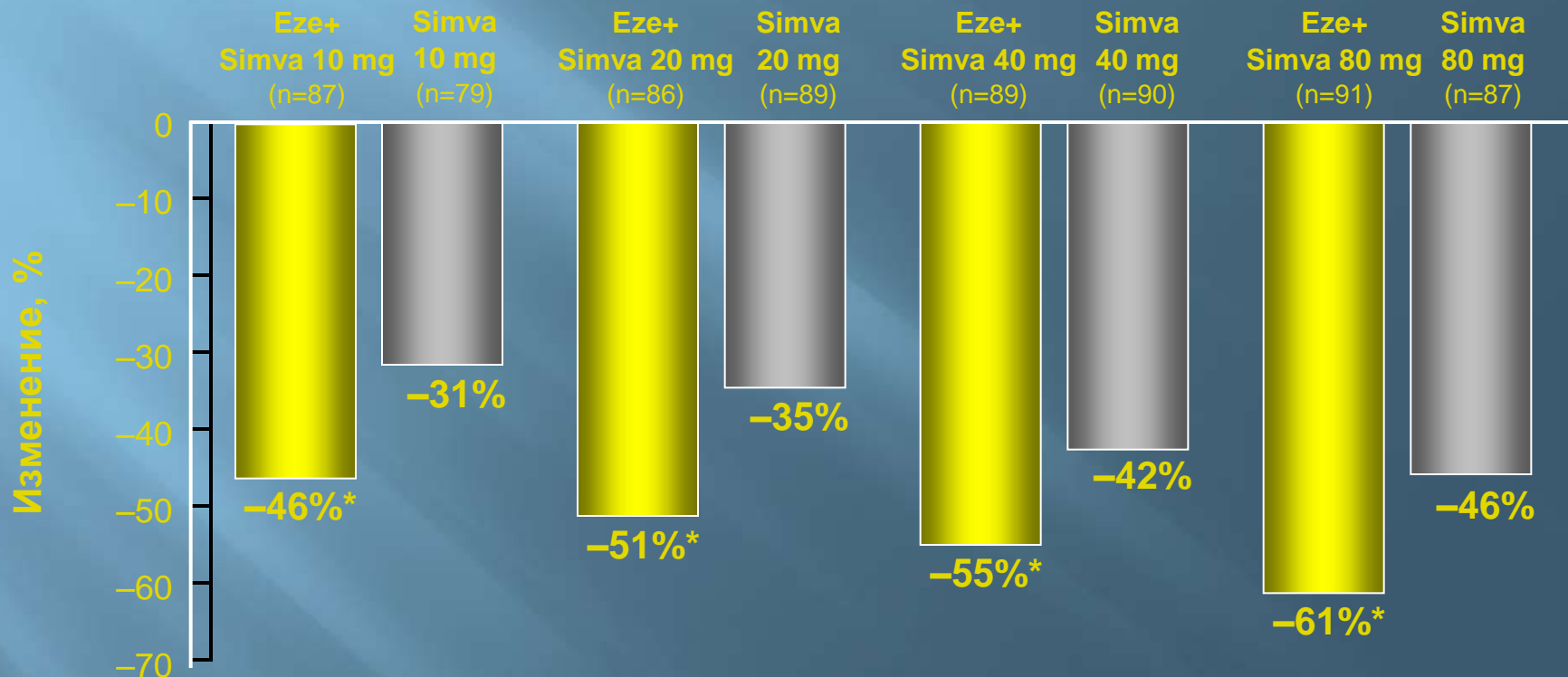


Эзетимиб+статины: влияние на ЛПНП



* $P < 0.01$ - достоверное различие между комбинацией Эзетимиба+статин и только статина

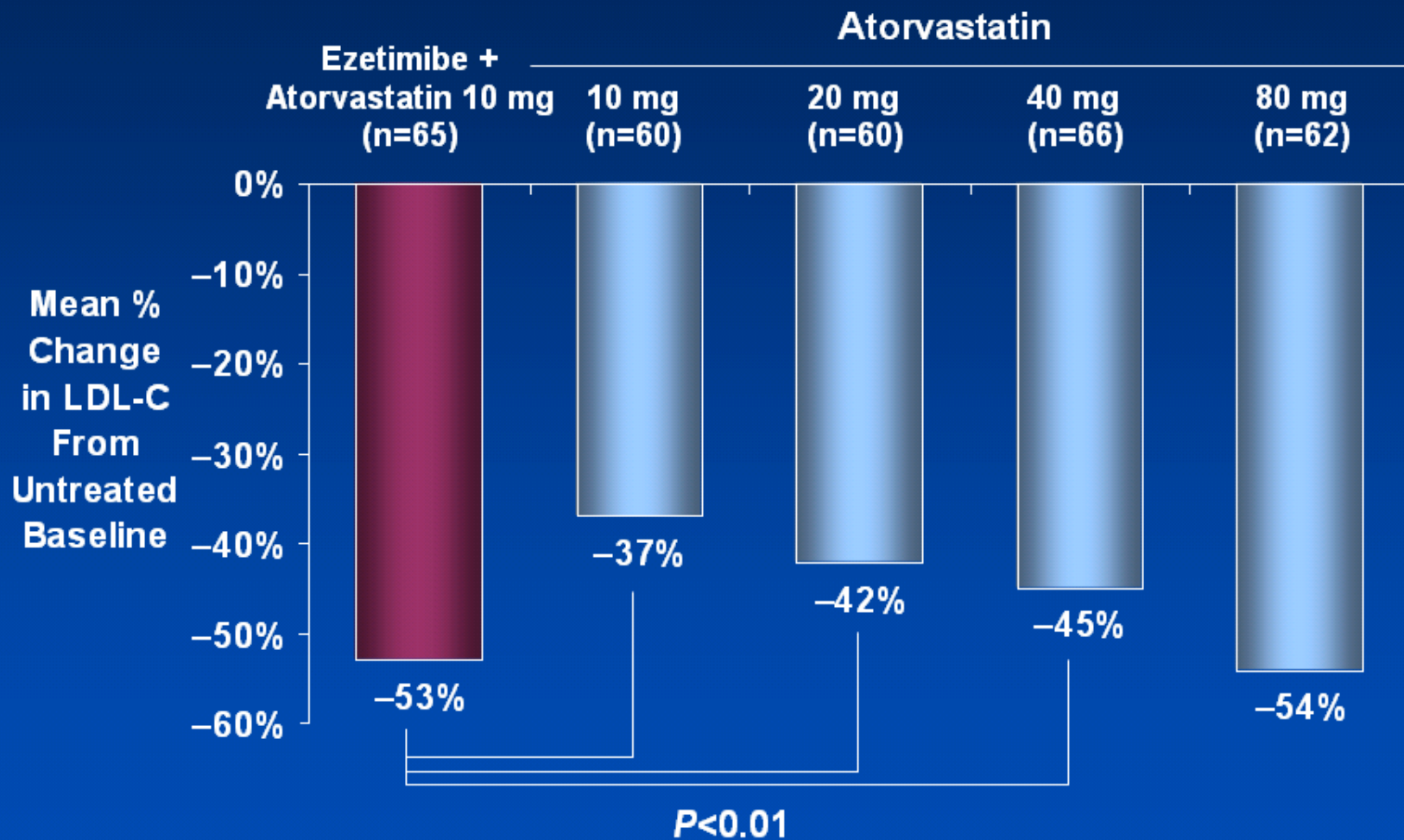
Эзетимиб в комбинации с симвастатином (12 нед) на 13-16 % увеличивает снижения ЛПНП



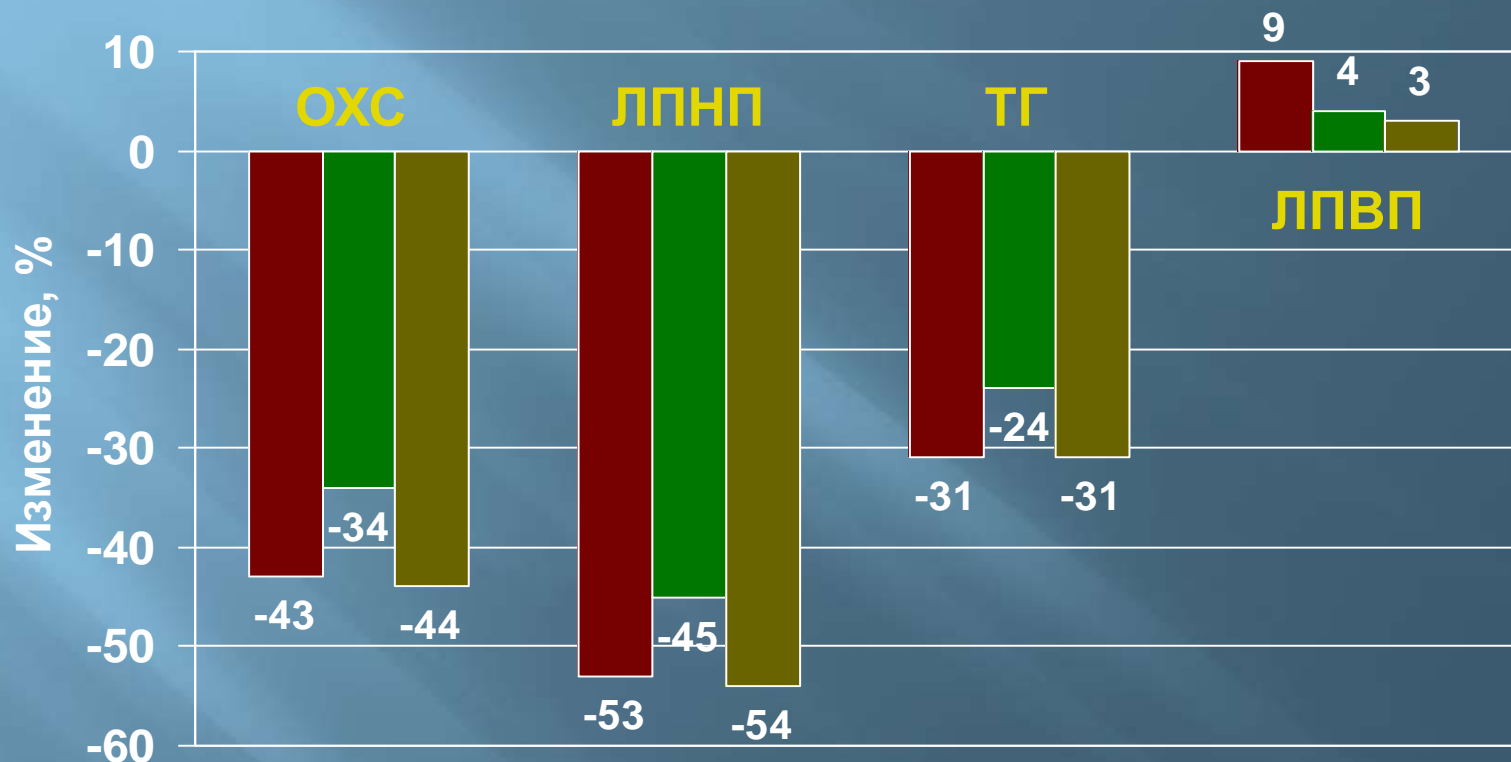
* $p < 0.001$ vs. соответствующей дозой симвастатина

Adapted from Goldberg AC et al. Poster presentation at the 53rd ACC, March 7–10, 2004.

Комбинация Эзетимиба 10 мг и Аторвастатина в дозе 10-80 мг, влияние на ЛПНП

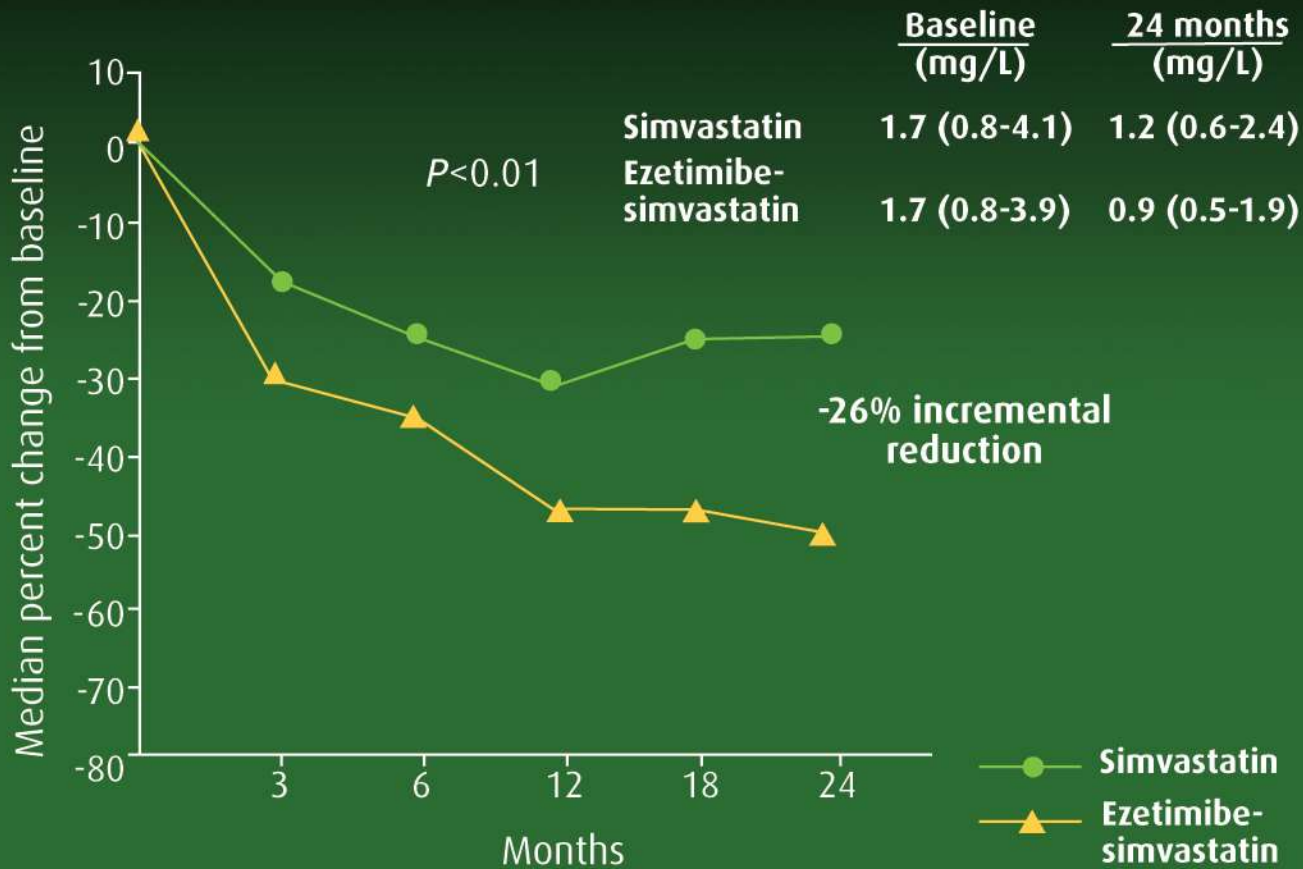


Комбинация Эзетимиба 10 мг и Аторвастатина 10 мг или монотерапия аторвастатином 40 и 80 мг, влияние на липиды

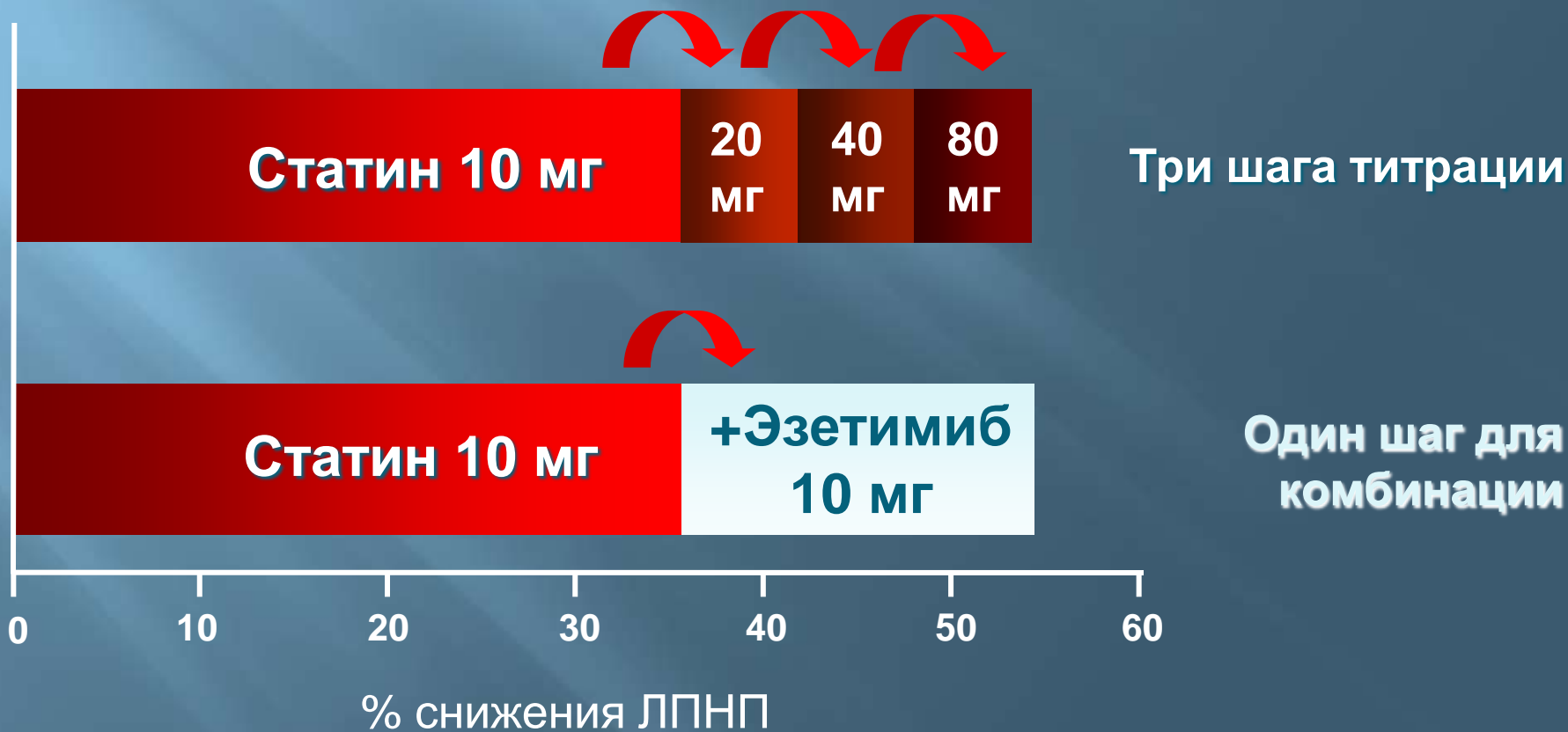


- Эзетимиб 10 мг + Аторвастатин 10 мг
- Аторвастатин 40 мг
- Аторвастатин 80 мг

Исследование ENHANCE: Плеотропные эффекты Эзетимиба Влияние на С-реактивный протеин



Пошаговое увеличение дозы статинов или комбинация с Эзетимибом?



Безопасность комбинированного приема Эзетимиба и статина

	Плацебо n=259	Эзет. 10 мг n=262	Статин (любой) n=936	Эзет.+статин (любой) n=925
Побочное явление	64%	68%	65%	64%
Гастроинтест.	18%	21%	18%	17%
↑ ферментов (≥ 3 x ULN)				
АЛТ	0	<1%	0.9%	1.9%
АСТ	0	<1%	0.6%	0.9%
ГГТП	1%	3%	3%	3.6%
Билирубин	0	0	0	0
Щелочная ф-за	0	0	<1%	<1%
↑ КФК				
≥ 10 x ULN	0	0	<1%	0
Миалгия	5%	5%	4%	4.5%



■ Тиснення золотом