



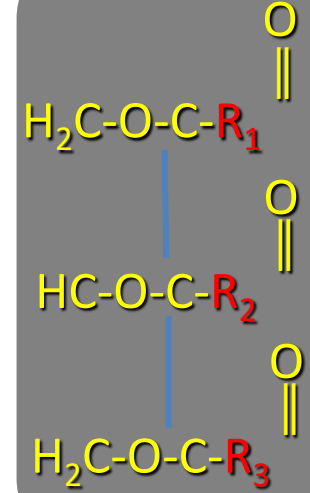
Hipertrigliseridemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Prof. Dr. Servet ALTAY

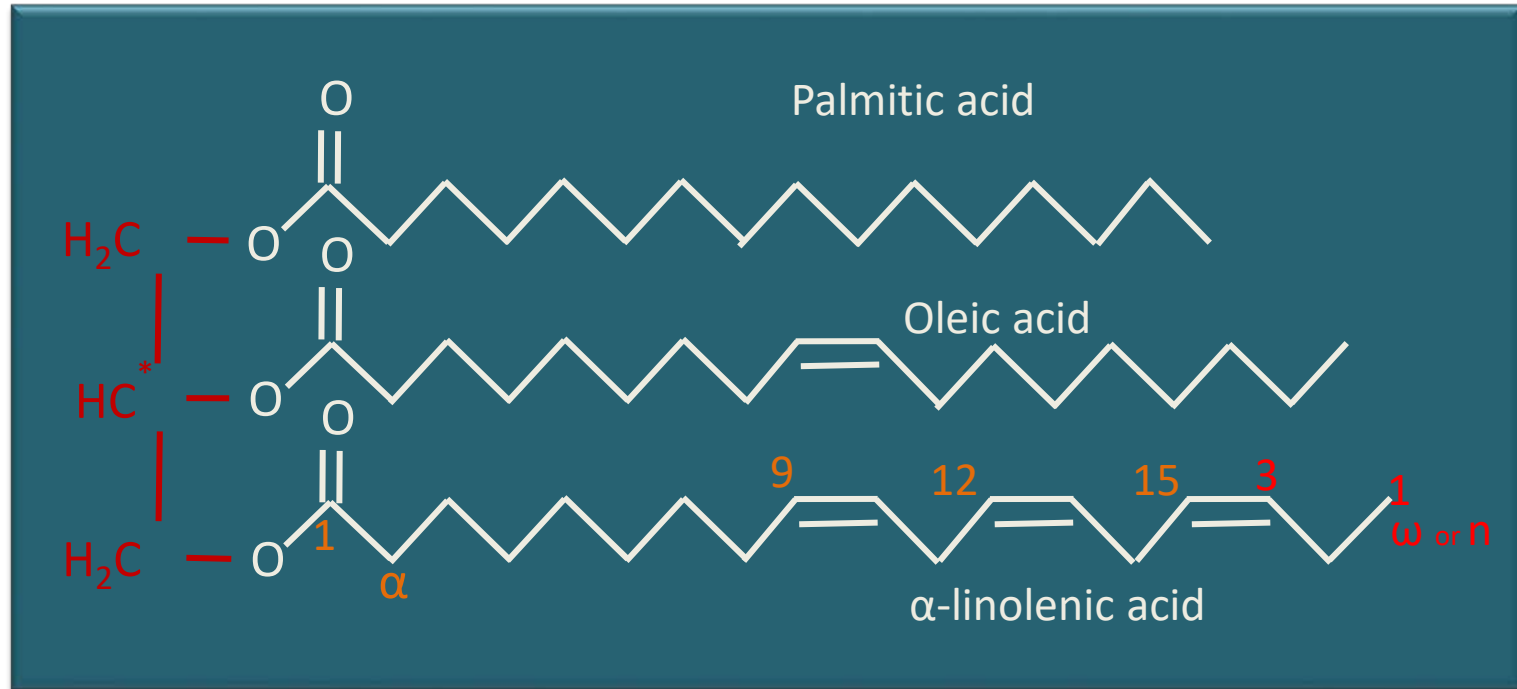
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD.

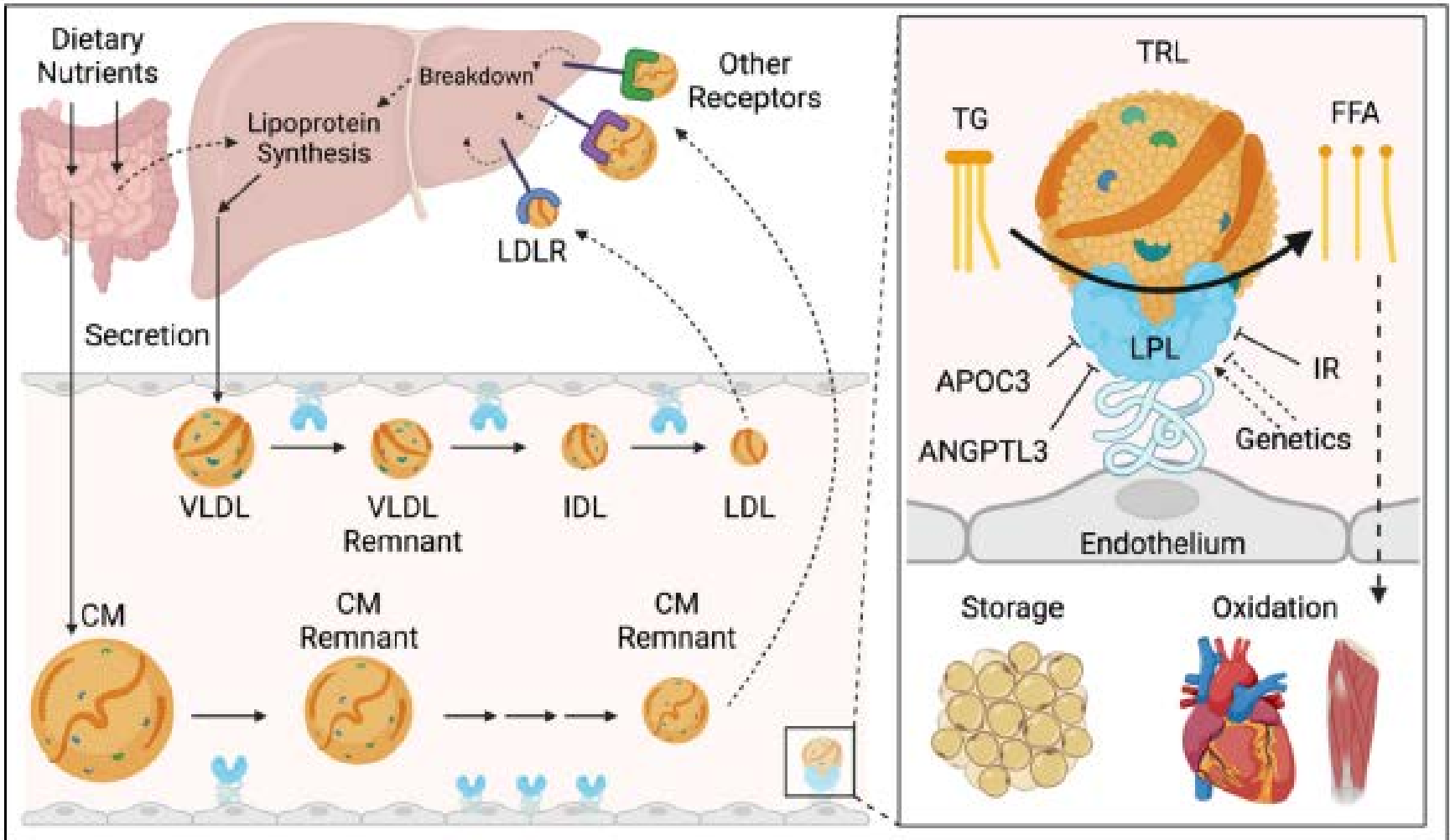
Trigliserit-Triaçil Gliserol

- Gliserole bağlı 3 yağ asidi
- Suda erimez
- 9 kcal/gr enerji
- Enerji deposu
- Őilomikron, VLDL ile transport
- Yaşam tarzından en çok etkilenen yağ



Trigliserit-Triaçil Gliserol





Current and Emerging Therapies for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Reduction in Hypertriglyceridemia. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1382.

Trigliserid Yüksekliđi

- Obezite
- Fiziksel inaktivite
- Aşırı alkol
- Karbonitrattan zengin beslenme
- Diyabet
- Böbrek yetersizliđi
- Nefrotik sendrom
- Endokrin bzuokluklar
- İlaçlar: steroids, protease inhibitors, estrogen, bbloker, diretik ..
- Genetik fackrler



Hipertrigliseridemi Nedenleri

Genetic Disorders	Secondary Disorders	Medications
<ul style="list-style-type: none"> • Familial combined hyperlipidemia • Familial dysbetalipoproteinemia • Familial hypertriglyceridemia • Multifactorial chylomicronemia syndrome • Familial chylomicronemia syndrome • Transient infantile hypertriglyceridemia • Polygenic hypertriglyceridemia • Congenital lipodystrophy 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesity • Metabolic syndrome • Diabetes mellitus • Hypothyroidism • Chronic liver disease • Chronic kidney disease • Nephrotic syndrome • Lipodystrophy • Autoimmune disorders • Pregnancy (3rd trimester) • Weight gain after weight loss • Rheumatoid arthritis • Glycogen storage diseases • Psoriasis • Sepsis • Multiple myeloma • Systemic lupus • Cushing syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> • Beta blockers • Thiazides • L-asparaginase • Bile acid resins • Atypical antipsychotics • Rosiglitazone • Sirolimus • Cyclophosphamide • Isotretinoin • Oral estrogens • Tamoxifen • Glucocorticoids • Retinoids • Raloxifene • Cyclosporine • Interferon • Tacrolimus • Propofol

Current and Emerging Therapies for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Reduction in Hypertriglyceridemia. J. Clin. Med. 2023, 12, 1382.

Fredrickson-Levy-Lees Sınıflaması

Phenotype	Occurrence	Lipoprotein Present in Excess	Chol	Trig
I	Rare	Chylomicrons	250-400	>2500
IIA	Common	LDL	>250	<150
IIB	Most common	LDL,VLDL	>250	150-400
III	Rare	VLDL remnants	375-500	600-800
IV	Common	VLDL	225-275	375-500
V	Rare	Chylomicrons, VLDL	350-400	1700-2500

Hipertrigliseridemiye Yaklaşım

Tedavi

- Trigliseritler, hem KDH hem de diyabete yol açarlar
- 150 mg üzeri CVD risk artışı var
- 200 mg üstü YTD'ye rağmen düşmezse tedavi
- > 500 mg/dL'yi geçmesi akut pankreatite yol açabilmektedir. (özellikle 900 mg>)
- Pankreatit riski TG>1000 risk %5, TG>2000 %10-20)



Hipertrigliseridemiye Yaklaşım

- Yaşam tarzı değişikliği-
 - KH alımı kısıtlanması
 - yağ oranı <20-40g/gün
- İlaç tedavisi
 - Statinler ilk tercih
 - Fibratlar -(6-8 hafta sonra kontrol)
 - Omega-3 yağ asitleri(2-4 g)
 - Niasin (2g/gün)

Table 1. Classification of hypertriglyceridemia and risks associated with triglyceride ranges.

HTG Categories	TG Levels (mg/dL)	Lipoproteins	Prevalence *	Clinical Risks	Treatment Approaches
Mild-to-Moderate	150–499	↑ VLDL, TRLs	~1:4–10	ASCVD	<ul style="list-style-type: none"> ● Lifestyle/behavioral ● Statins
Severe	≥500	↑ VLDL, ↑ chylomicrons, or both	~1:10,000	ASCVD + Acute Pancreatitis	<ul style="list-style-type: none"> ● Lifestyle/behavioral ● Very low-fat diet ● Statins ● Omega-3 fatty acids ● Fibrates ● Niacin

Current and Emerging Therapies for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Reduction in Hypertriglyceridemia. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1382.

Recommendations for drug treatments of patients with hypertriglyceridaemia (1)

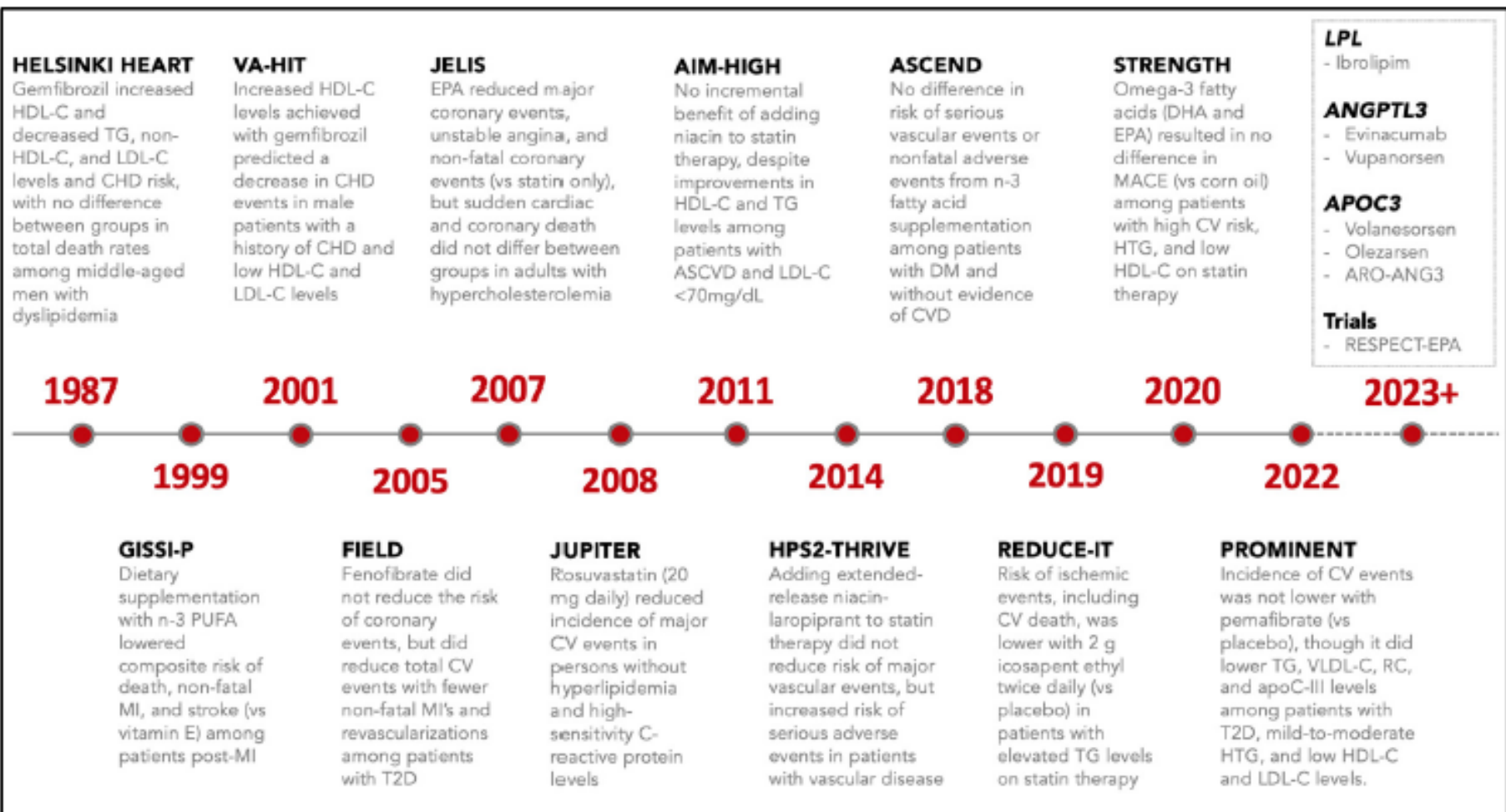
Recommendations	Class	Level
Statin treatment is recommended as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia (TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)).	I	B
In high-risk (or above) patients with TG between 1.5 and 5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2 x 2 g/day) should be considered in combination with statin.	Ila	B

©ESC

Recommendations for drug treatments of patients with hypertriglyceridaemia (2)

Recommendations	Class	Level
In primary prevention patients who are at LDL-C goal with TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins.	IIb	B
In high-risk patients who are at LDL-C goal with TG >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins.	IIb	C

©ESC



Current and Emerging Therapies for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Reduction in Hypertriglyceridemia. J. Clin. Med. 2023, 12, 1382.

Statinler

- Hmg Koa redüktaz inhibitörleri
- LDL düşürücü etkileri 1-2 haftada başlar, 4-6 haftada stabilenir.
- LDL % 20-60, TG % 7-37 ↓
- HDL % 2-16 ↑

Statin Yan Etkileri

- En sık kas ağrısı (CK yüksekliğiyle birlikte /değil) ve kas güçsüzlüğü(%3-5)
- Rabdomyoliz, myopati ve myozit çok daha nadir(%0.01-0.1)

Fibrik asit deriveleri

- PPAR- α agonisti
- PPAR- α aktivasyonu, lipid ve lipoprotein metabolizmasının çeşitli basamaklarını düzenleyen genleri etkiler.
- TG %20-50↓ , HDL-K %6-20 ↑
- Fenofibrat (mikronize) 200-250 mg/gün bir kez. Gemfibrozil 600-1.200 mg/gün iki kez

Fibrik asit deriveleri

- Fenofibrat tip 2b hiperlipidemisi olan hastalarda Total-K ve LDL-K düzeylerini bir miktar azaltır, fibrinojen düzeylerini düşürür.
- İnsülin direnci olan hastalarda ise gemfibrozil kardiyak olay görülme oranını %28 azaltır
- Fenofibratın diyabetik retinopatili hastalarda retinopatinin ilerlemesini engelleme

Fibrik asit deriveleri

- Yan etkiler; GIS şikayetleri, transaminazlarda yükselme, deri döküntüleri, pankreatit impotans, miyopati, safra taşı
- Statinle kullanımına dikkat edilmeli (Fenofibrat)
- serum kreatinin ve homosistein düzeylerinde artış
- Kontrendikasyonlar; Karaciğer ve böbrek yetmezliği, safra taşı

Fibrik asit deriveleri

- ACCORD çalışmasında fenofibratın primer ve sekonder sonlanım noktaları üzerinde etkinliği gösterilememiştir
- Fibrat tedavisinin plaseboya etkilerini araştıran, toplam 16.135 vaka içeren RCT ler değerlendirildi.
- Fibratlarla tedavi edilen hastalar, KVH bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme açısından, plasebo kullanan hastalara kıyasla daha düşük bir riske sahip bulundu.
- Ancak primer korunma ayarında mutlak tedavi etkilerinin ılımlı olduğu gösterildi.

Niasin

- Karaciğere yağ asidi akımını ve karaciğerden VLDL sekresyonunu azaltır. (Diacylglycerol acyltransferase-2 inh)
- HDL-K artırıp LDL-K ve TG (%20-40) azaltır.
- Lpa azaltan tek ilaç
- Niasin ile kardiyovaskuler korumada net bir yarar gösterilemediği için bu amaçla rutin olarak kullanılmamalıdır.

Niasin Yan Etkiler

- Flushing
- Kaşıntı
- Gastrointestinal yakınmalar
- Transaminaz yükselmesi
- Kolestaz
- Ürik asit yükselmesi-Gut
- Glukoz toleransının bozulması

Omega 3 Yağ Asitleri

- PPAR üzerinden ApoB sentezini azaltır
- Eicosapentaenoic acid (EPA) ve Docosahexaenoic acid (DHA) 2-4 gr
- %45 TG düşüşü
- Antitrombotik etki
- GIS yakınmaları

Tablo 6. Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Lipid profili üzerine etkiler	Diğer
<ul style="list-style-type: none">- TG %27-45, Total-K %7-10, VLDL-K %20-42, apo B %4, Non-HDL-K %8-14 ↓- Hepatik VLDL, TG sentezini ve/veya sekresyonunu azaltarak ve dolaşımdaki VLDL partiküllerinden TG klirensini artırarak etki eder.- Lipidlerin beta oksidasyonunu artırır- LDL partikül büyüklüğünü arttırır- Apo CIII düzeyini azaltır	<ul style="list-style-type: none">- Ateroskleroz gelişimini azaltır- Kan basıncını azaltır- Endotelyal dsifonksiyonu azaltır- Trombosit agregasyonunu azaltır- Aritmi insidansını düşürür- Sol ventrikül hipertrofisini ve diyastolik disfonksiyonu iyileştirir

Lomitamid

- Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP) inh
- MTTP'nin inhibisyonu ŞM ve VLDL'nin sentezini inhibe eder LDL, TG düşüşü (%40-45)
- Kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisi henüz tespit edilmemiştir
- Hepatotoksite
- Homozigot AH'lı bireylerde ve diğer tedavilere yanıt vermeyen ciddi HTG olgularında
- FDA-EMA onaylı

Apolipoprotein CIII İnhibitörleri

- LPL inhibisyonu
- ApoC3 loss-of-function mutasyon %40 TG düşüşü
- **Volanesorsen** (ApoC3 mRNA inh) **%77 TG düşüşü**
- EMA Familyan şilomikronemi onay
- 285 mg sc/hafta
- Trombositopeni (%28), cilt reax
- **Olezarsen**(Apo3 protein sentez inh)daha iyi tolere, Trombositopeni yan etkisi yok

Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. N Engl J Med. 2019; 381(6):531-542.

ANGPTL3 İnhibitörleri

- Anjiopoietin- benzeri protein3 LPL inhibisyonu
- ANGPTL3 İnhibitör mutasyonu TG, LDL düşüşü
- **Vupanorsen**; nonHDL ve TG düşüşü, LDL hafif düşüş
- Transaminaz yükselmesi, cilt reax
- **Evinacumab**; Familial hiperkolesterolemide LDL (%49) düşüşü. Non-FCS de anlamlı TG (%85) düşüşü. İv inf/ay

Pradigastat

- Postprandial TG sentezinde rol oynayan ve ince bağırsakta DGAT-1 inh
- Postprandial glukoz , TG (%98) düşüş
- Familial Hiperşilomikronemi tedavisinde

The DGAT1 inhibitor LCQ908 decreases triglyceride levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. J Clin Lipidol 2012; 6: 266–267.

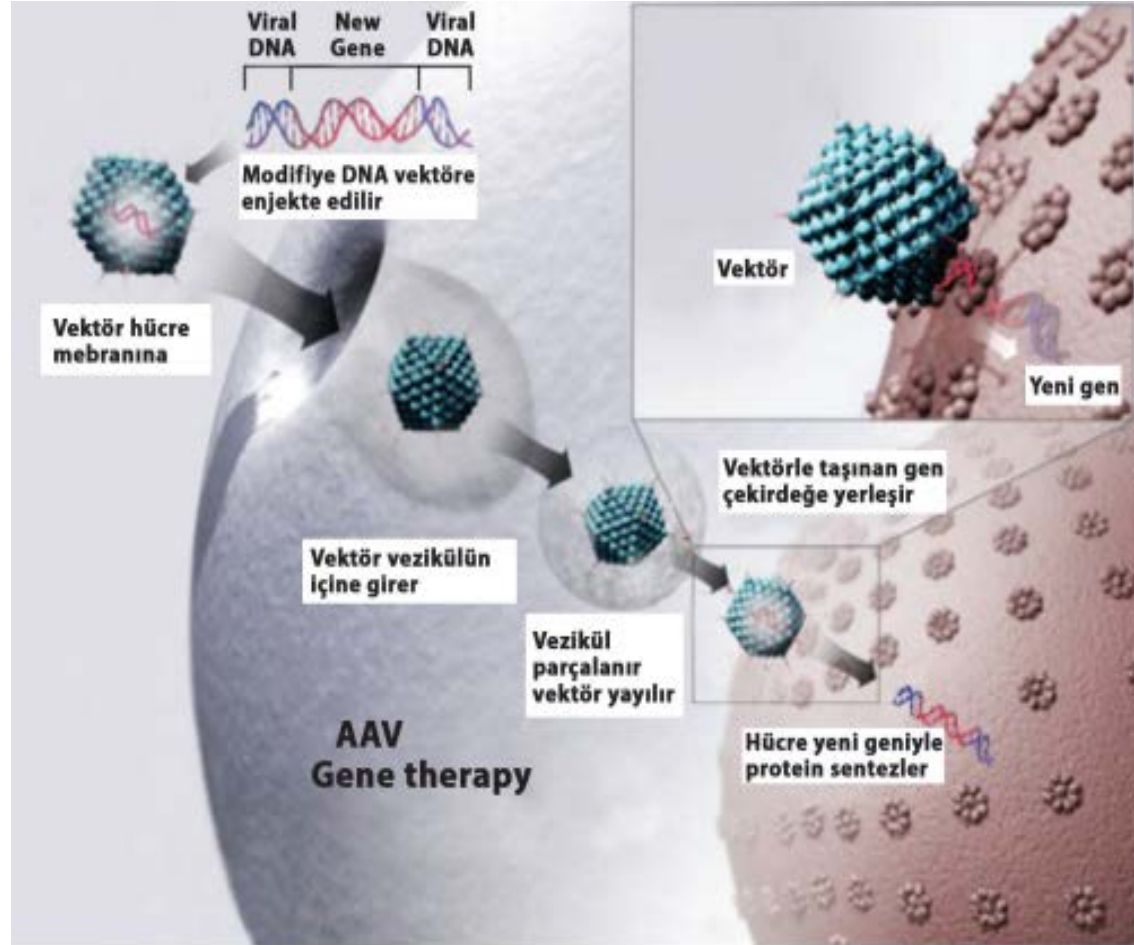
Niasin Analogu

- ARI-3037MO
- Total-K'yi %60, LDL-K'yi %55, TG'yi %87 azaltma

Niacin Alternatives for Dyslipidemia: Fool's Gold or Gold Mine? Part I: Alternative Niacin Regimens. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(2):11. doi: 10.1007/s11883-016-0563-8.

Gen tedavisi

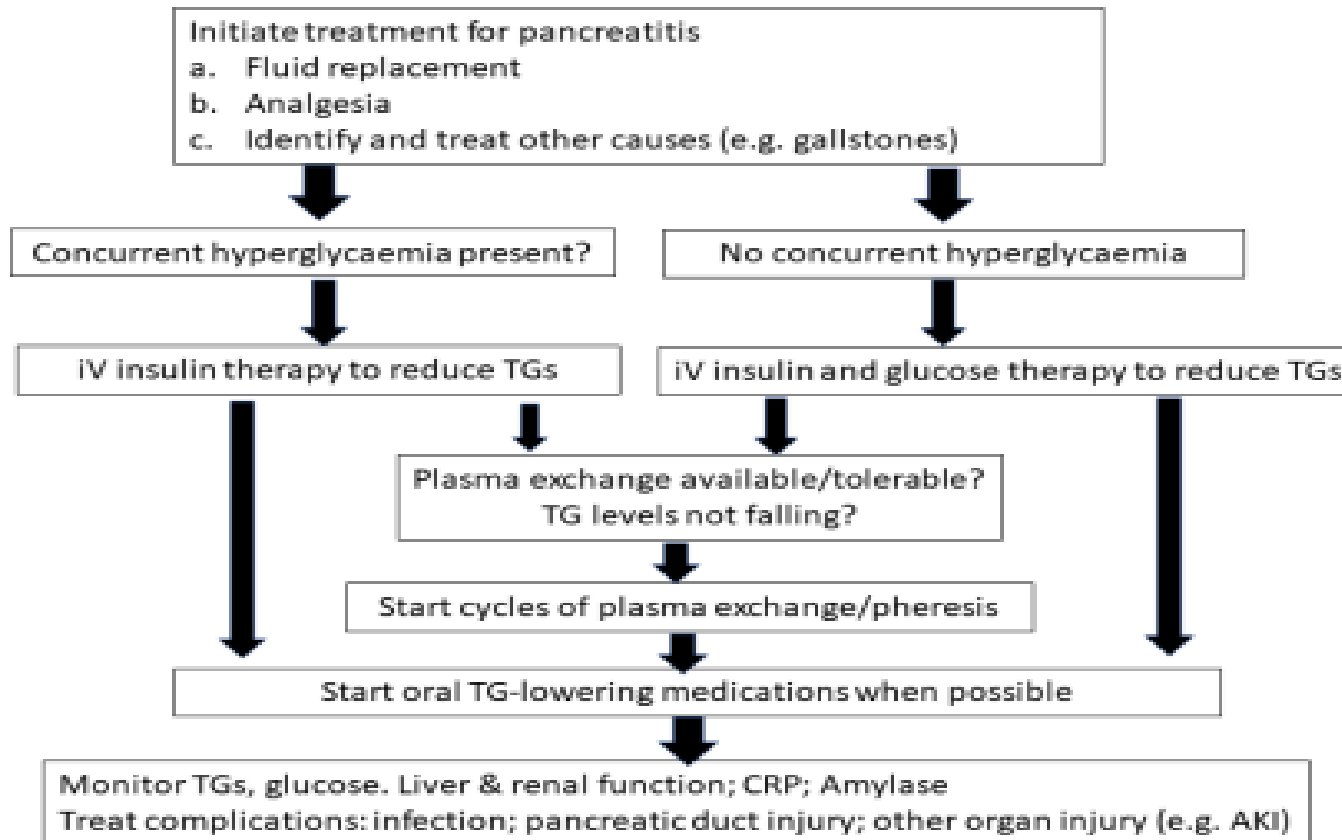
- Alipogene tiparvovec (Glybera)
- LPL aktivitesini geri kazandırma
- Ailesel LPL eksikliğinde TG %40-60 azalma
- Pankreatit sıklığında azalma
- Hem Avrupa hem de ABD'de rekombinat gen tedavisi alanında onay alan ilk ilaçtır



Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPL(S447X)) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. Gene Ther 2013;20:361-9.

Acil Durumlarda Diğer Yaklaşımlar

- Teropetik Plazmaferoz: %60-80 azalma
- İnsülin: LPL aktivitesini arttırır, Hormon sensitif lipazı inhibe eder. KŞ 150-200 arasında tutulup TG<500 altı hedeflenir
- Heparin veya DMAH: LPL aktivitesini stimüle eder, İnflamasyonla tetiklenen trombüsü azaltır. 5000 u 2x1



Özet

- HTG ateroskleotik KVH için risk faktörü
- Tedavide yaşam tarzı değişikliği çok önemli
- HTG tedavisinde ilk sırada statin kullanılmaktadır.
- Statin yetersizse veya TG seviyesi çok yüksek değerlerdeyse Fibrat ve Omega 3 tercih edilir
- Niasin yan etkilerden dolayı nadiren tercih edilir.
- Özellikle ApoC3 inhibitörleri olmak üzere yeni ilaçlar umut vadetmektedir.



TEŞEKKÜRLER...