

# Yeni Antihiperlipidemik Tedavi Ajanları

Dr. Ő. Taylan Őahin

VKV Amerikan Hastanesi-İstanbul

29/04/2023

- Statin grubu ilaçlar etkinlikleri, yüksek tolarebilite oranları ve düşük maliyetleri ile dislipidemi tedavisinin esasını oluşturmaktadır.
- ASKVH riskini % 15-35 oranında azaltırlar
- Çok yüksek riskli hastalar ?
  - KAH olan optimal statin tedavisi alan hastaların %20'sinde major vasküler olay görülmekte (Çok yüksek riskli hastada hedef LDL seviyesi?)
  - Yetersiz etkinlik: Maksimal dozla hedef LDL seviyesine ulaşamamak
  - Yan etki nedeni ile maksimal doza çıkamama
- Familial Hiperlipidemiler

# Çok Yüksek Riskli Hasta

## Major ASCVD Events

Recent ACS (within the past 12 months)

History of MI (other than recent ACS event listed above)

History of ischemic stroke

Symptomatic PAD (history of claudication with ABI  $<0.85$  or previous revascularization or amputation)

## High-Risk Conditions

Age  $\geq 65$  years

Heterozygous familial hypercholesterolemia

History of prior coronary artery bypass surgery or percutaneous coronary intervention outside of the major ASCVD event(s)

Diabetes

Hypertension

CKD (eGFR 15-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

Current smoking

Persistently elevated LDL-C (LDL-C  $\geq 100$  mg/dL [ $\geq 2.6$  mmol/L]) despite maximally tolerated statin therapy and ezetimibe

History of congestive HF

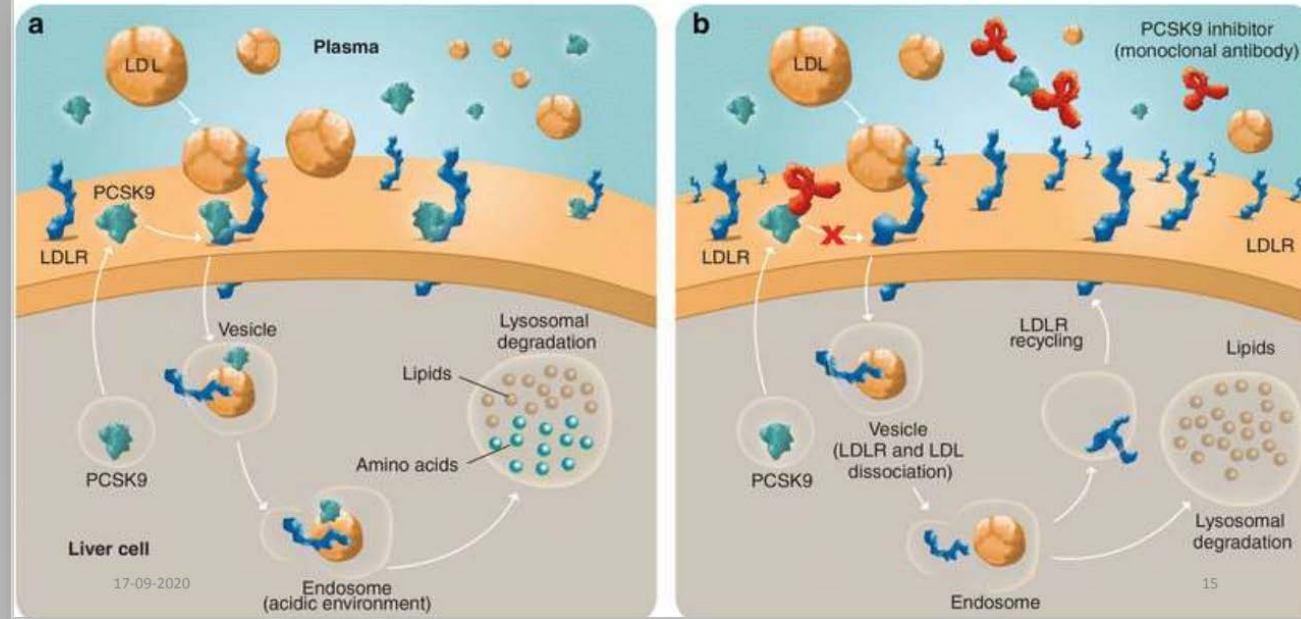
- Birden fazla majör KVH öyküsü
- 1 majör KVH öyküsü ile beraber birden fazla yüksek risk durumu

# Ek risk faktörleri

- Aile öyküsü (Erkeklerde 55, Kadınlarda 65 yaşından önce ASKVD)
- Metabolik sendrom ( $\uparrow$ karın çevresi,  $\uparrow$ TG,  $\downarrow$ HDL,  $\uparrow$ kan basıncı,  $\uparrow$ AKŞ)
- Kronik inflamatuvar hastalıklar
- Erken menapoz (40 yaşından önce), gebelikte pre-eklampsi öyküsü
- Biomarkerlar
  - TG yüksekliği (175mg/dl üzerinde olması)
  - CRP yüksekliği
  - Lp (a) yüksekliği (50mg/dl üzeri olması)
  - ApoB yüksekliği (130mg/dl üzeri olması)

# Proprotein Convertaz Subtilisin Kexin tip-9 inhibitörleri

- KC, bağırsak ve böbreklerde üretilen serin proteaz grubundan
- PCSK-9 LDL ve LDL reseptör kompleksine bağlanarak, lizozomlarda degrade edilmesini sağlar
- PCSK-9 inhibitörleri PCSK-9'un komplekse bağlanarak parçalanmasını engeller bu sayede LDL reseptörlerinin sayısı artar



# Protein Convertaz Subtilisin Kexin tip-9 inhibitörleri Alirocumab

- 1) ASKVH olanlarda MI, stroke ve unstable angina riskini azaltmak
- 2) HeFH'li hastalarda diyet ve diğer tedavilere ek olarak LDL düşürmek
- ODYSSEY çalışmasında statin kullanan 18300 post-AKS hastasında, tedaviye alirocumab eklenmesi kardiyovasküler ölüm,MI,Stroke ve UA birleşik riskini %15 oranında azaltmış

# Protein Convertaz Subtilisin Kexin tip-9 inhibitörleri Alirocumab

- 2 haftada 1 75mg SC (LDL %45↓) uygulama. Gerekirse doz 150mg'a (LDL %58↓) çıkılabilir.
- HeFH'li hastalar ve LDL aferezi uygulanan HoFH 'lilerde 150mg 2 haftada 1 SC
- Yan etki: Nazofarenjit, enjeksiyon bölgesinde irritasyon, influenza benzeri semptomlar, göğüs ağrısı, miyalji.
- Nörokognitif fonksiyon bozukluğu gelişimi? ODYSSEY veya CANTAB çalışmasına göre saptanmamış

# Proprotein Convertaz Subtilisin Kexin tip-9 inhibitörleri Evolocumab

- 1) ASKVH olanlarda MI, stroke ve unstable angina riskini azaltmak
- 2) 10 yaşından büyük pediatrik HeFH hastalarında diyet ve diğer tedavilere ek olarak
- 3) 10 yaşından büyük pediatrik HoFH hastalarında diyet ve diğer tedavilere ek olarak
- FOURIER çalışması geçirilmiş MI, Stroke, Periferik arter hastalığı öyküsü olan atorvastatin kullanan 27564 hastanın tedavisine evolocumab eklenmesi birleşik sonlanım noktasına ulaşmayı %19 oranında azaltmış (MI, UA, Stroke). Ancak izole kardiyovasküler ölüm sonlanım noktasında anlamlı değişiklik saptanmamış.



# Proprotein Convertaz Subtilisin Kexin tip-9 inhibitörleri Evolocumab

- 2 haftada 1 140mg SC (LDL %64↓) veya ayda 1 420mg SC (LDL %58↓)
- HoFH'li hastalarda LDL afereze ek olarak ayda 1 420mg
- Yan etki: Nasofarenjit, Üst solunum yolu enfeksiyonu ,İnfluenza, sırt ağrısı, enjeksiyon yerinde irritasyon, DM riskinde artış.
- Nörokognitif fonksiyon bozukluğu gelişimi? FOURIER ve EBBINGAUS çalışmasına göre saptanmamış

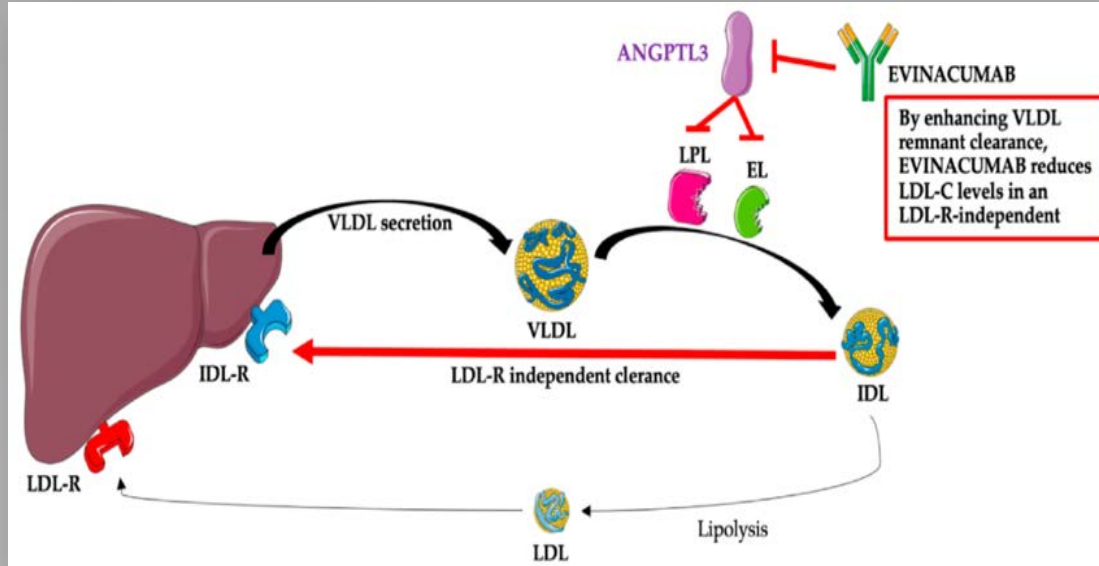
# Bempedoic Asit

- Kolesterol sentezinde ATP sitrat liyazı inhibe ederek hepatik kolesterol sentezini azaltır.
- Karaciğerde çok uzun zincirli asil-CoA sentetaz-1 enzimi tarafından aktive edildiği için statinlerin aksine kas iskelet sisteminde yan etki yapmaz.
- CLEAR Tranquility ve CLEAR Serenity çalışmalarında 180mg'lık doz ile LDL seviyesinde plaseboya oranla %24.5 azalma saptanmış.
- Statine eklendiği zaman %15-%17.8 LDL düşüşü
- Statine ,Ezetimibe-bempedoic asid kombinasyonu eklendiği zaman %38 ek LDL düşüşü
- ASKVH olanlar,HeFH hastaları, Statin tedavisi ile yeterli yanıt alınamayan multiple risk faktörü olan hastalarda FDA onaylı
- 180 mg günde tek doz

# Bempedoic Asit

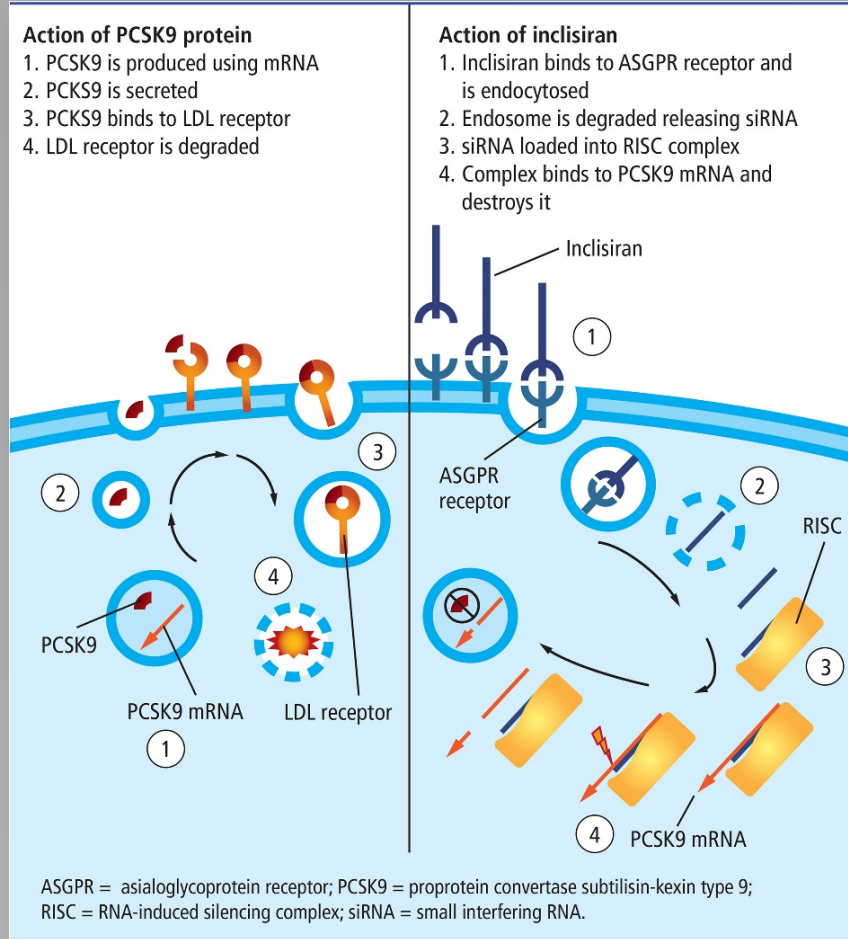
- 13970 kişinin ortalama 40 ay takip edildiği CLEAR outcome çalışmasının sonucuna göre bempedoic asid ile plasebo grubuna göre ölümcül ve ölümcül olmayan MI'da %23, koroner revasklarizasyonda %19 oranında rölatif risk azalması sağlanmış.(Nisan 2023)
- Yan etkiler.
  - 1)rik asit seviyesinde artış: Tedavi öncesinde ürik asit seviyesi bakılmalı, takip edilmeli. Yükselmesi durumunda anti-ürik asit tedavi başlanmalı
  - 2)Tendon rüptürü: Eklem ağrısı, şişlik ya da inflamasyon durumunda ilaç kesilmeli.

# Angiopoietin-like Protein 3 inhibitörü(Evinacumab)



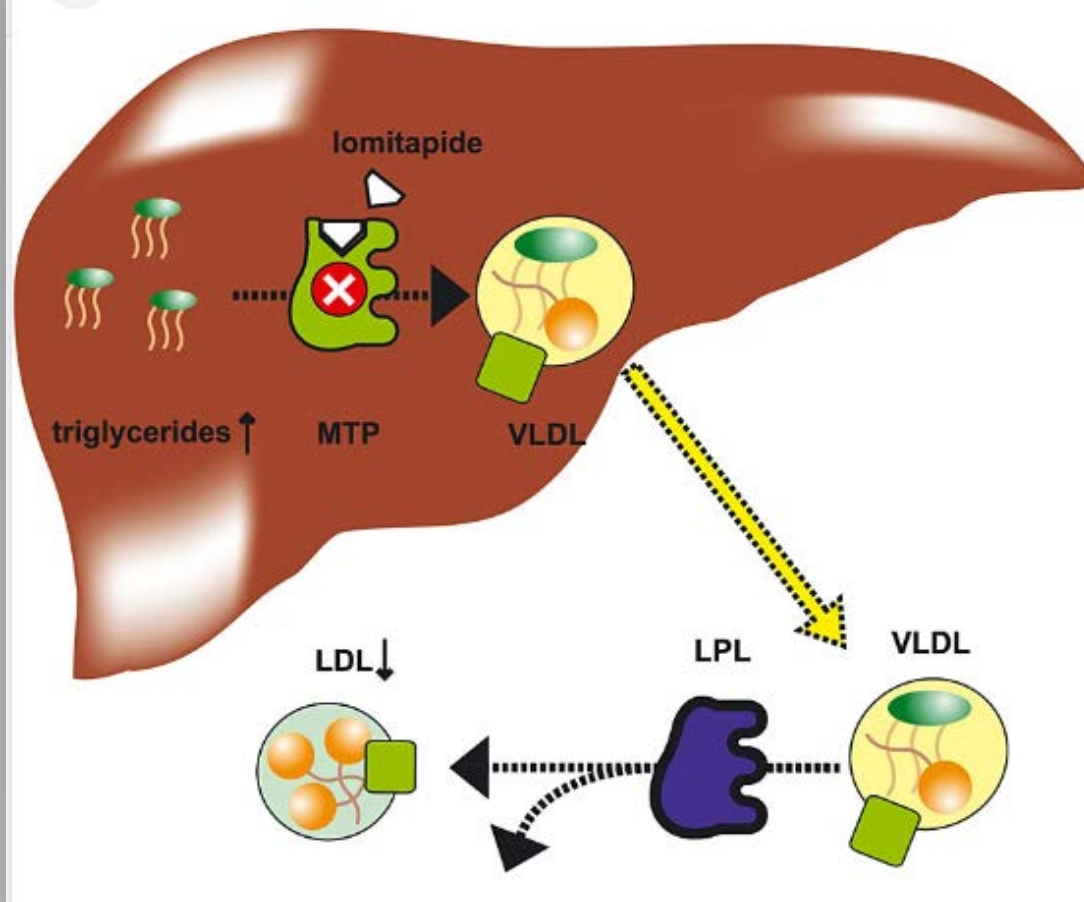
- ANGPTL-3 karaciğerden salgılanan ve lipoprotein lipaz ve endotelial lipazı inhibe eden bir protein
- Evinacumab ANGPTL-3 monoklonal antikoru
- LDL reseptöründen bağımsız olarak LDL düşüşü sağladığı için özellikle HoFH hastalarında etkili
- ELIPSE çalışmasına göre HoFH'lı hastada %47 bazal LDL'de azalma
- Kardiyovasküler etkinliğine ait henüz yayınlanmış çalışma yok
- 2021 yılında HoFH'lı pediyatrik ve erişkin hastalarda diğer tedavilere ek olarak LDL düşürmek amacıyla FDA onayı aldı
- Ayda 1 15mg/kg IV yaklaşık 1 saatlik infüzyon.
- HoFH'lı hastalarda aferez sıklığını azaltır

# İncisiran



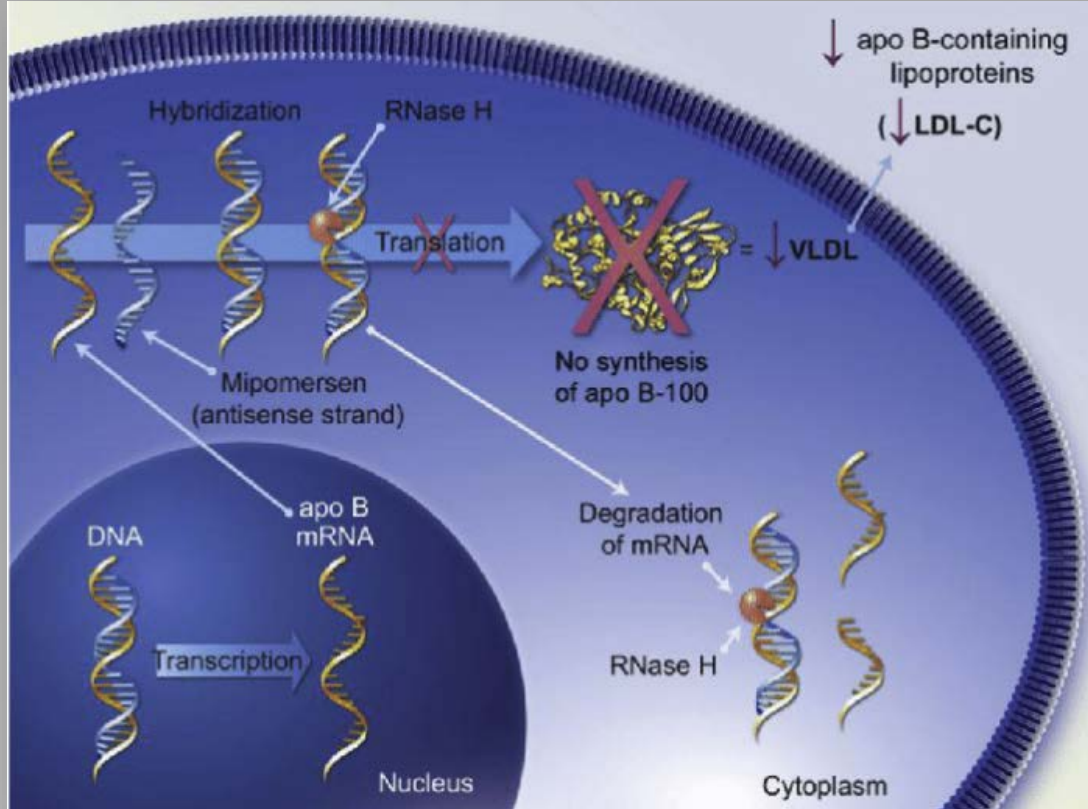
- PCSK-9'u sentezleyen mRNA'ya bağlanarak translasyonunu susturan siRNA
- Hücre içinde PCSK-9 üretimini engeller
- ORION-9, ORION-10 ve ORION-11 çalışmalarında %50.7 oranında LDL 'de azalma sağlamış.
- ASKVH olanlarda MI, stroke ve unstable angina riskini azaltmak; HeFH'li hastalarda diğer tedavilere ek tedavi endikasyon ile 2021 aralık ayında FDA onayı
- Enjeksiyon yerinde lokal irritasyon dışında yan etki gözlenmemiş.
- Maksimal statine ek olarak 284mg SC uygulanır. 3 ve 6. ayda tekrarlanır
- Kardiyovasküler etkinlik? ORION-4 ve VICTORIAN -2P çalışmaları

# Microsomal Triglycerit Transport Protein (MTP) İnhibitorleri



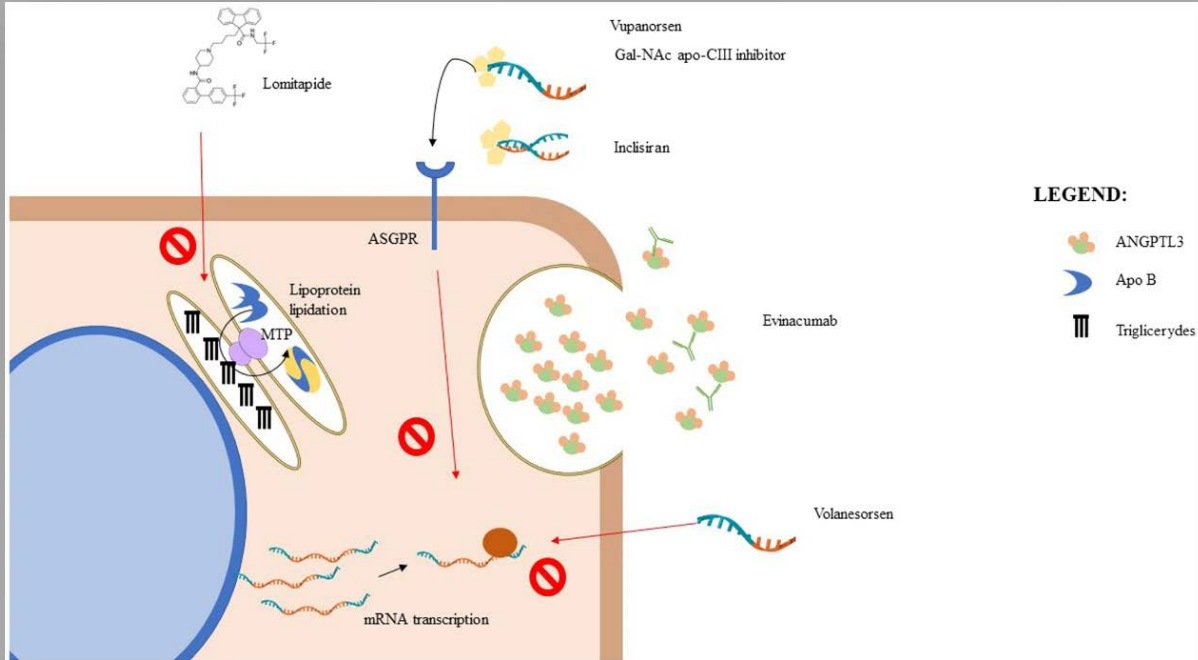
- Lomitapide : MTP'yi inhibe ederek ApoB100'e trigliserit trasferini engeller
- VLDL sentezi ve bunada bağlı plazmada LDL azalır. (%50 oranında LDL↓)
- 5-10-20mg günde 1 kullanılır
- Sitokrom PP450'yi etkileyen ilaçlarla etkileşir. (Greyfurt, warfarin)
- HoFH'li hastalarda tedaviye ek olarak LDL düşüşü sağlamak amacıyla FDA onayı almıştır.
- Hepatosteatoz,(AST, ALT artışı) bulantı-kusma gibi yan etkileri mevcut.

# ApoB100'e karşı antisense oligonucleotidleri



- Mipomersen ApoB100'ü oluşturan mRNA'ya bağlanarak degrade edilmesini sağlar
- ApoB100 içeren aterojenik lipidler (LDL-Lp(a)) azalır
- Haftada 1 20mg SC
- HoFH'lı hastalar için FDA onayı mevcut
- Enjeksiyon yerinde irritasyon sık görülür.
- Hepatotoksisite özellikle KC yağlanması ve AST,ALT artışı görülebilir
- Statin kullanamayan hastalar ve HeFH hastalarda etkinliği ?

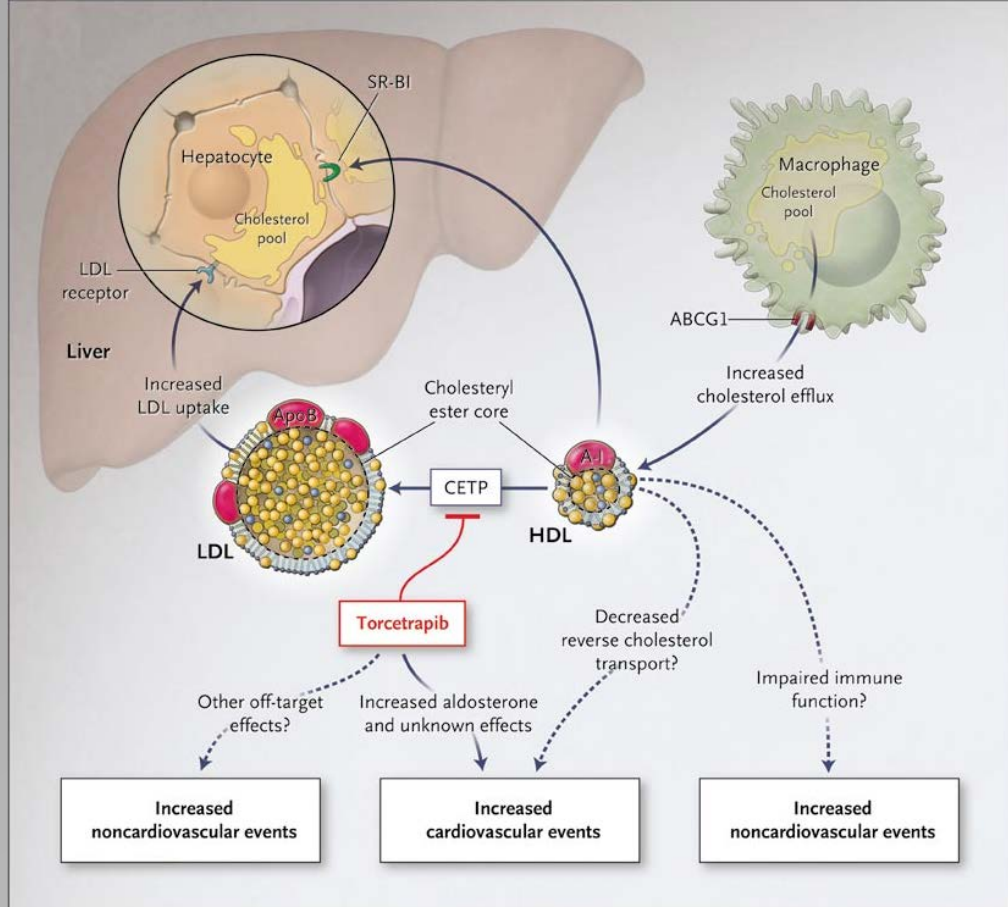
# Hipertrigliseritemi: ApoCIII'e karşı antisense oligonucleotidler



- ApoC-III TRL klirensini engelleyen potent bir lipoprotein
- Lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitesini azaltır.
- Volanesorsen ApoC-III oluşumunu engelleyerek serum TG seviyesinde %70 azalma sağlar (ApoC-III %80-90↓)
- Pankreatit riski yüksek olan familial şilomikronemi hastalarında kullanımını endikedir.



# HDL düşüklüğü: Kolesterol ester transferaz inhibitörleri



- CETP inhibe ederek HDL seviyesinde %100'den fazla artış sağlayabilir.
- Torcetrapib ILLUMINATE çalışması mortalite artışı nedeni ile erken sonlandırılmış
- Anacetrapib REVEAL çalışmasında HDL'yi %104, ApoA-I'i %36 arttırmış. 4,1 yıllık takipte major koroner olay gelişiminde %9 oranında azalma sağlamış. (LDL'de %18 azalma-koroner olay gelişiminde azalma ilişkisi?)

Teşekkür ederim .