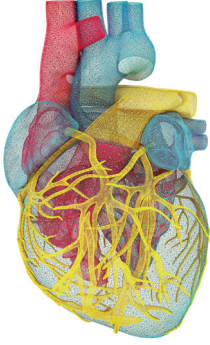


# BÖLÜM 21



## Dislipidemi Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

Faik ÖZEL<sup>1</sup>

### | GİRİŞ

Dünyada ölümlerin başlıca nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktır (ASKVH). ASKVH'nin önlenilebilir risk faktörlerinden önemli bir tanesi de dislipidemidir. Dislipidemi; total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliseritler ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi lipidlerin dengesizliğidir. Bu durum; diyet, tütün maruziyeti veya genetik kaynaklı olabilir ve ciddi komplikasyonlara sebep olabilir (1). Dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biridir. Yüksek kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin ya da mevcut olan hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılabileceği iyi bilinmektedir. Bu nedenle doktorların risk faktörlerinin kontrolü amacı ile hastaya en uygun olan tedavi olanaklarını (diyet, yaşam tarzı değişikliği ve ilaçlar) sunmaları gereklidir (2). Dislipidemide kullanılan ilaçlar; statinler, kolesterol emilim inhibitörleri, safra asidi bağlayıcılar, nikotinik asit, fibratlar, omega-3 yağ asitleri, proprotein convertase subtilisin/Kexin tip 9 (PCSK-9) inhibitörleri ile yeni çıkan bazı ilaçları

içermektedir (3,4). Bu bölümde dislipidemi tedavisinde kullanılan ajanlar tartışılacaktır.

### | STATİNLER

Statinler, kolesterol sentezindeki hız kısıtlayıcı enzim olan hidroksimetil-glutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA) enzimini inhibe ederek karaciğerde kolesterol sentezini azaltır. Statinler, LDL-K ve trigliserit düzeylerini düşürmede etkilidir (5). Ayrıca hepatik apolipoprotein-B sentezinin aracılık ettiği bir yolak aracılığıyla çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimini azaltır (6). Statin tedavisi aterosklerotik plakların stabilizasyonu için en etkili yöntemlerden biri olarak kabul edilir (7). Ateroskleroz ilişkili kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mortalite ve morbiditeden korunmada statinlerin etkinliği kanıtlanmıştır (8). Günümüzde kullanılan statinler; pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, lovastatin, simvastatin ve pitavastatindir (9).

Statinler, LDL-K'yı düşürmek için en etkin ilaçlardır ve etkinlikleri doza bağımlıdır (10). Atorvastatin ve rosuvastatinin LDL-K düşürücü etkisi diğer statinlerden daha güçlüdür. Fluvasta-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., dr\_fozel@hotmail.com.tr

nedeniyle, mevcut kılavuzların standart önerileri hala eksiktir. Lipid aferez endikasyonları aşağıdaki gibidir:

- » Homozigot FH: LDL-K > 500 mg/dL (12,9 mmol/L)
- » Heterozygous FH:
  - » LDL-K > 300 mg/dL (7.8 mmol/L) ASK-VH yok
  - » LDL-K > 200 mg/dL (5.2 mmol/L) ASK-VH var
- » Yüksek Lp(a): Diğer tüm risk faktörlerinin optimal kontrolüne rağmen klinik veya görüntüleme ile tespit edilen ilerleyici ASKVH ve Lp(a)  $\geq$ 60 mg/dL (LDL-K seviyelerinden bağımsız) (53,54).

## SONUÇ

Dislipidemi temel olarak yüksek LDL-K ve trigliseride bağlıdır. Günümüzde klinisyenlerin dislipidemili bir hastaya sağlayacakları çok şey var. Rutin lipid kontrolü, tedavi kararını vermede ve tedaviye devam etmek için çok yardımcı olur. Statin tedavisi ile LDL-K'nin düşürülmesi dislipidemi tedavisinin köşe taşı olmaya devam etse de, uygun hastalarda niasin, fibratlar veya diğer ajanların kombinasyon tedavisi düşünülebilir, ancak yan etki profili açısından dikkatli kullanılmalıdır. İnkisiran, bempedoik asit ve PCSK9 inhibitörleri gibi yeni ajanlar hızla kullanıma girmeye devam etmekte olup standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bir seçenek olmaya başlamışlardır.

**Tablo 1.** Lipid düşürücü ilaçların serum lipid düzeyleri üzerindeki etkileri (55).

İLAÇ	Serum LDL-K	Serum HDL-K	Serum Trigliserid
Statin	↓ %20-60	↓ %5-10	↓ %10-33
Safra asidi sekestranları	↓ %15-30	0 yada minimal ↑	0 yada minimal ↑
Ezetimib	↓ %17	↓ %1	↓ %7-8
Fenofibrat	↓ %6-20	↓ %5-20	↓ %41-43
Niasin	↓ %10-25	↓ %15-35	↓ %25-30
Omega-3 yağ asitleri	Değişken	↓ %5-9	↓ %23-45
PCSK9-I	↓ %38-72	↓ %4-9	↓ %2-23
Bempedoik asit	↓ %15-19	0 yada %4-5 ↓	0

## KAYNAKLAR

1. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):492-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.020
2. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama*. 2007;298(3):299-308. doi: 10.1001/jama.298.3.299
3. Baum SJ, Christopher, Cannon P. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models. *Clinical cardiology*. 2018; 41(4): 544-550. doi: 10.1002/clc.22924
4. Üresin Y, Calda N, Özyiğit T. Dislipidemi Tedavisinde Kullanılan Güncel İlaçlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2011;4(1):49-58.
5. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta cardiologica sinica*. 2016;32(6):631. doi: 10.6515/ACS-20160611A
6. Conde K, Vergara-Jimenez M, Krause BR, et al. Hypocholesterolemic actions of atorvastatin are associated with alterations on hepatic cholesterol metabolism and lipoprotein composition in the guinea pig. *Journal of lipid research*. 1996;37(11):2372-82. doi: 10.1016/S0022-2275(20)37486-1
7. Tian J, Gu X, Sun Y, et al. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis. *BMC cardiovascular disorders*. 2012;12:1-1. doi: 10.1186/1471-2261-12-70
8. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Original papers Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJM: An International Journal*

- of Medicine*. 2011;104(2):109-24. doi: 10.1093/qjmed/hcq165
9. Law M, Rudnicka AR. Statin Safety: A Systematic Review. *The American journal of cardiology*. 2006;97(8):S52-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.010
  10. Larsen ML, Illingworth DR. Drug treatment of dyslipoproteinemia. *Medical Clinics of North America*. 1994;78(1):225-45. doi: 10.1016/S0025-7125(16)30184-5
  11. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: The justification for the use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2012;5(2):257-64. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.961144/-/DC1.
  12. Dincer G, Sayın Dincer Z, Demir Alsancak A, Alsancak Y, Gümüş E, Tekin O. Statin tedavisinde hasta uyumu: Medya ne kadar etkili?. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2016;20(1):23-8. doi: 10.15511/tahd.15.21617
  13. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients with Hypertriglyceridemia. *The American journal of cardiology*. 2016;117(9):1444-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.011
  14. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* trial). *The American journal of cardiology*. 2003;92(2):152-60. doi: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7
  15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
  16. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, et al. Effect of statins on HDL-C: A complex process unrelated to changes in LDL-C: Analysis of the VOYAGER database. *Journal of lipid research*. 2010;51(6):1546-53. doi: 10.1194/jlr.P002816
  17. He Y, Li X, Gasevic D, et al. Statins and multiple noncardiovascular outcomes: Umbrella review of meta-Analyses of observational studies and randomized controlled trials. *Annals of internal medicine*. 2018;169(8):543-53. doi: 10.7326/M18-0808
  18. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2395-410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
  19. Frohlich J, Genest J, Gupta M, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology*. 2016 Jul 1;32(7):S35-65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003
  20. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition . *Position paper from an International Lipid Expert Panel*. 2015;1-21. doi: 10.1517/14740338.2015.1039980
  21. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force : 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(3):S47-57. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011
  22. Mancini GBJ, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:S178-85. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.07.015
  23. Yang CC, Jick SS, Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior. *Archives of internal medicine*. 2003;163(16):1926-32. doi: 10.1001/archinte.163.16.1926
  24. Rojas-Fernandez CH, Cameron JCF. Is Statin-Associated Cognitive Impairment Clinically Relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46(4):549-57. doi: 10.1345/aph.1Q620
  25. Kellick KA, Botorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *Journal of clinical lipidology*. 2014;8(3 SUPPL):S30-46. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.010
  26. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(14):1431-43. doi: 10.1056/NEJMoa0800742
  27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015 ;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
  28. TEMD DİSLİPİDEMİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. 2021.
  29. Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipid-lowering therapy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2013 ;13:315-23. doi: 10.1007/s40256-013-0037-0
  30. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9729):1875-84. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60656-3
  31. Chapman MJ, Redfern JS, MCGovern ME, et al. Pharmacology & Therapeutics Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;126(3):314-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.01.008
  32. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety Considerations with Fibrate Therapy. *The American journal of cardiology*. 2007;99(6 SUPPL. 1). doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.016
  33. Reihner EVA, Berglund L, Einarsson K. Influence of Bezafibrate on Hepatic Cholesterol Metabolism in Gallstone Patients: Reduced Activity of Cholesterol 7 $\alpha$ -Hydroxylase. *Hepatology*. 1995 (4):1025-30. doi: 10.1002/hep.1840210421
  34. Villines TC, Kim AS, Gore RS, et al. Niacin: The evidence, clinical use, and future directions. *Current atherosclerosis reports*. 2012;14(1):49-59. doi: 10.1007/s11883-011-0212-1
  35. Michos ED, Sibley CT, Baer JT, et al. Niacin and Statin Combination Therapy for Atherosclerosis Regression and Prevention of Cardiovascular Disease Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(23):2058-64. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.045

36. Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, et al. Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia: a prospective trial. *Archives of internal medicine*. 1994 ;154(14):1586-95. doi: 10.1001/archinte.1994.00420140051007
37. Pasternak RC, Kolman BS. Unstable myocardial ischemia after the initiation of niacin therapy. *The American journal of cardiology*. 1991;67(9):904-6. doi: 10.1016/0002-9149(91)90631-T
38. Reiner Ž. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Expectations and reality. *Atherosclerosis*. 2018;270:187-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.001
39. Pasta A, Cremonini AL, Pisciotta L, et al. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert opinion on pharmacotherapy*.. 2020;21(3):353-63. doi: 10.1080/14656566.2019.1702970
40. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: A meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC medicine*. 2015 ;13(1):1-19. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8
41. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(12):e006910. doi: 10.1161/JAHA.117.006910
42. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 ;72(3):314-29. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.054
43. US Food and Drug Administration. REPATHA (evolocumab) injection, for subcutaneous use. *Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration*. 2017.
44. PRALUENT® (alirocumab) injection, for subcutaneous use Prescribing Information.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858
46. Marrs JC, Anderson SL. Bempedoic acid for the treatment of dyslipidemia. *Drugs in Context*. 2020;9. doi: 10.7573/dic.2020-6-5
47. NEXLETOL (bempedoic acid) HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION.
48. Banach M, Duell PB, Gotto AM, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1124-35. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314
49. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *European journal of preventive cardiology*. 2020;27(6):593-603. doi: 10.1177/2047487319864671
50. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1615758
51. LEQVIO® (inclisiran) HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION.
52. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 ;77(9):1182-93. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058
53. Kayikcioglu M. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(4).
54. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov M V. Therapeutic Apheresis for Management of Lp(a) Hyperlipoproteinemia. *Current atherosclerosis reports*. 2020 Nov;22(11):1-11. doi: 10.1007/s11883-021-00911-w
55. Robert S Rosenson. Effects of lipid-lowering drugs on serum lipids - UpToDate. 2022.