

# **DİSLİPİDEMİYE YAKLAŞIMDA YENİLİKLER**

**Prof. Dr. Nevrez Koylan, FESC, FACC, EHS**



“Man is as old as his arteries”



THE PRINCIPLES AND  
PRACTICE OF MEDICINE

*DESIGNED FOR THE USE OF PRACTITIONERS  
AND STUDENTS OF MEDICINE*

BY

WILLIAM OSLER, M. D.

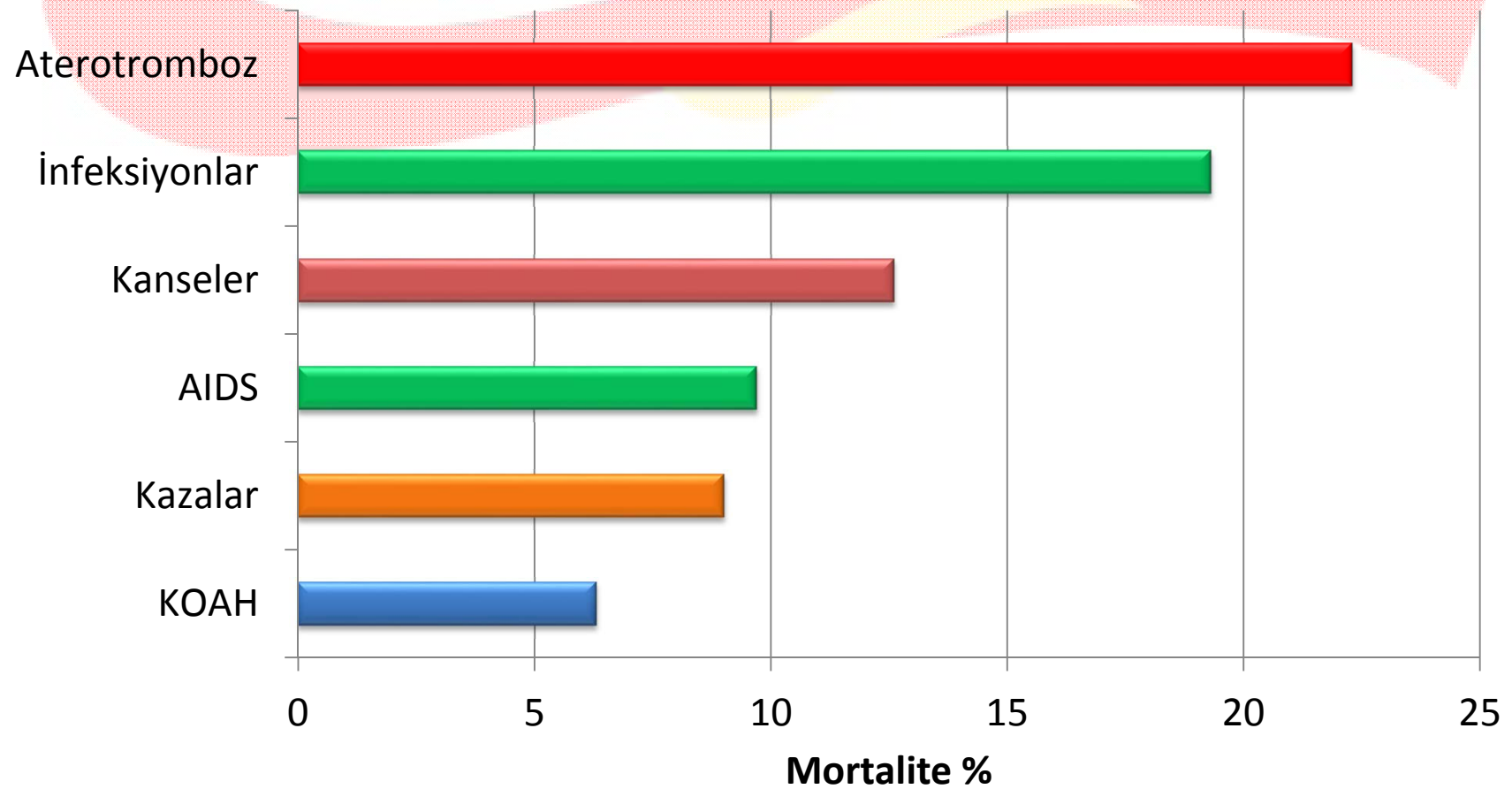
Fellow of the Royal Society; Fellow of the Royal College of Physicians,  
London; Professor of Medicine in the Johns Hopkins University and  
Physician-in-chief to the Johns Hopkins Hospital, Baltimore;  
formerly Professor of the Institutes of Medicine, McGill  
University, Montreal; and Professor of Clinical Medicine  
in the University of Pennsylvania, Philadelphia

FOURTH EDITION

NEW YORK  
D. APPLETON AND COMPANY

1901

# Aterotromboz: En Önemli Ölüm Nedeni



\* Atherothrombosis regarded as coronary heart disease and stroke together..

<sup>1</sup> *The World Health Report 2001*. Geneva. WHO. 2001.

# Kardiyovasküler Riskte Yeni Yaklaşımlar

- Non HDL Kolesterolün (Non HDL-C) aterojeik kolesterolün yeni bir formu olarak tanımlanması
- Hem LDL kolesterol ve hem de non HDL kolesterolün Aterojenik kolesterol olarak tanımlanması
- Primer ve sekonder koruma için aterojenik kolesterolün optimal düzeylerinin (LDL-C ve non HDL-C) tanımlanması
- Kısa ve uzun dönem risklerin önceliklerinin belirlenmesi
- Çeşitli ulus ve bölgelerin bazal riskine göre risk tahminlerinin düzeltilmesi



# Ateroskleroz Derneği

## Aterojenik Lipoproteinler

- LDL: major aterojenik lipoprotein
- VLDL: yeni atherogenic lipoprotein
- Non-HDL: LDL + VLDL
  - Doğru ölçüm için açlık gerektirmez
  - Subsumes most cases of elevated triglycerides
  - LDL-C'den daha belirleyici gücü olduđu konusunda giderek artan kanıtlar
  - Prediktif değeri apolipoprotein B'ye eşdeğer
- LDL kolesterol (LDL-C): Klinik girişim için geleneksel ilk hedef
- Non-HDL kolesterol (Non-HDL-C): Klinik girişim için eşdeğer hedef
- Optimal düzeyler
  - LDL-C < 100 mg/dL (2.6 mmol/L)
  - Non-HDL-C < 130 mg/dL (3.4 mmol/L)
  - **Optimal düzeyler tedavi hedefleri değildir!**

# Ateroskleroz Derneği

## Risk Factor

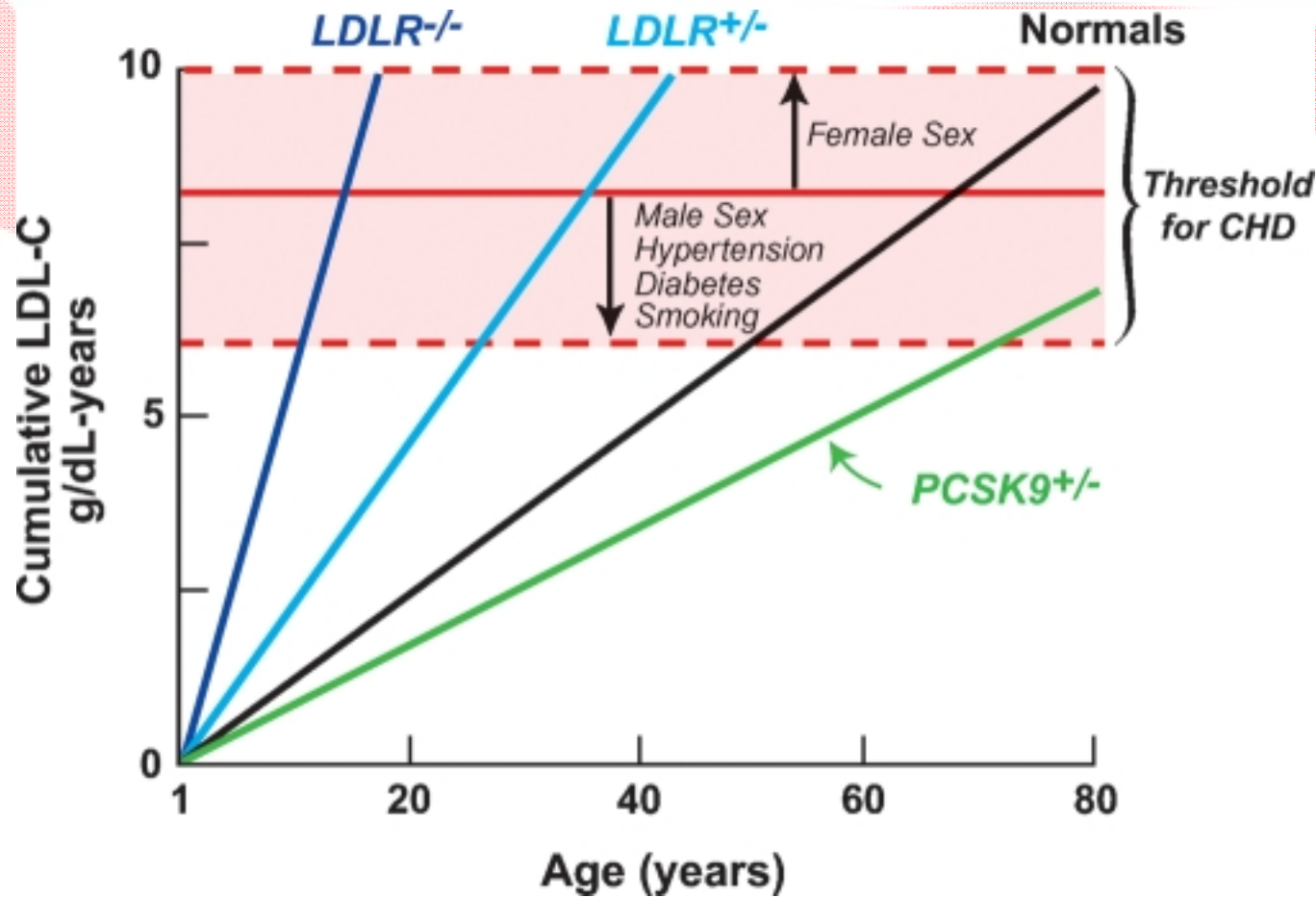
A **risk factor** is a variable associated with an increased risk of [disease](#) or [infection](#) but risk factors are not necessarily causal.

$$\text{Risk} = \frac{\text{\# of subjects experiencing event}}{\text{\# of subjects exposed to risk factor}}$$

The term "risk factor" was first coined by heart researcher Dr. Thomas R. Dawber in a landmark scientific paper in 1961, where he attributed specific conditions ([blood pressure](#), [cholesterol](#), [smoking](#)) to [heart disease](#).

From Wikipedia, the free encyclopedia

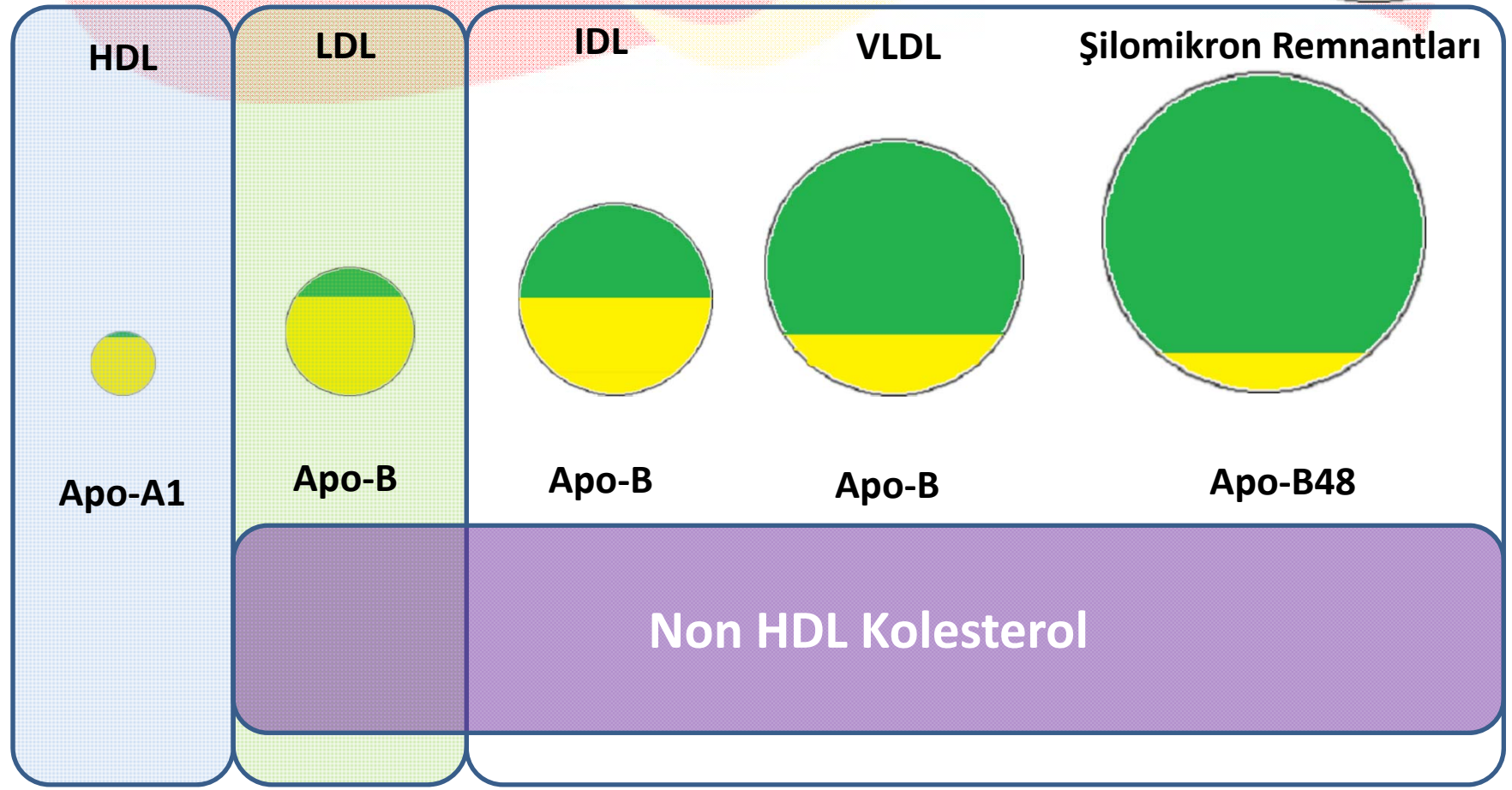
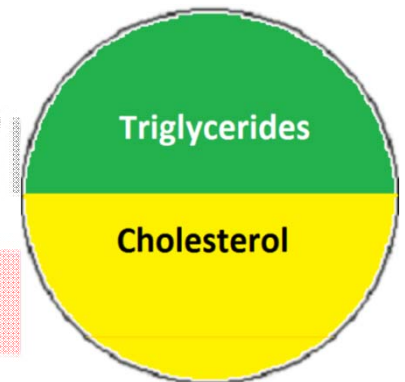
# Yaşamboyu LDL Yükü ve Vasküler Risk



[Horton JD, et al. J Lipid Res. 2009 April; 50\(Suppl\): S172-S177.](#)

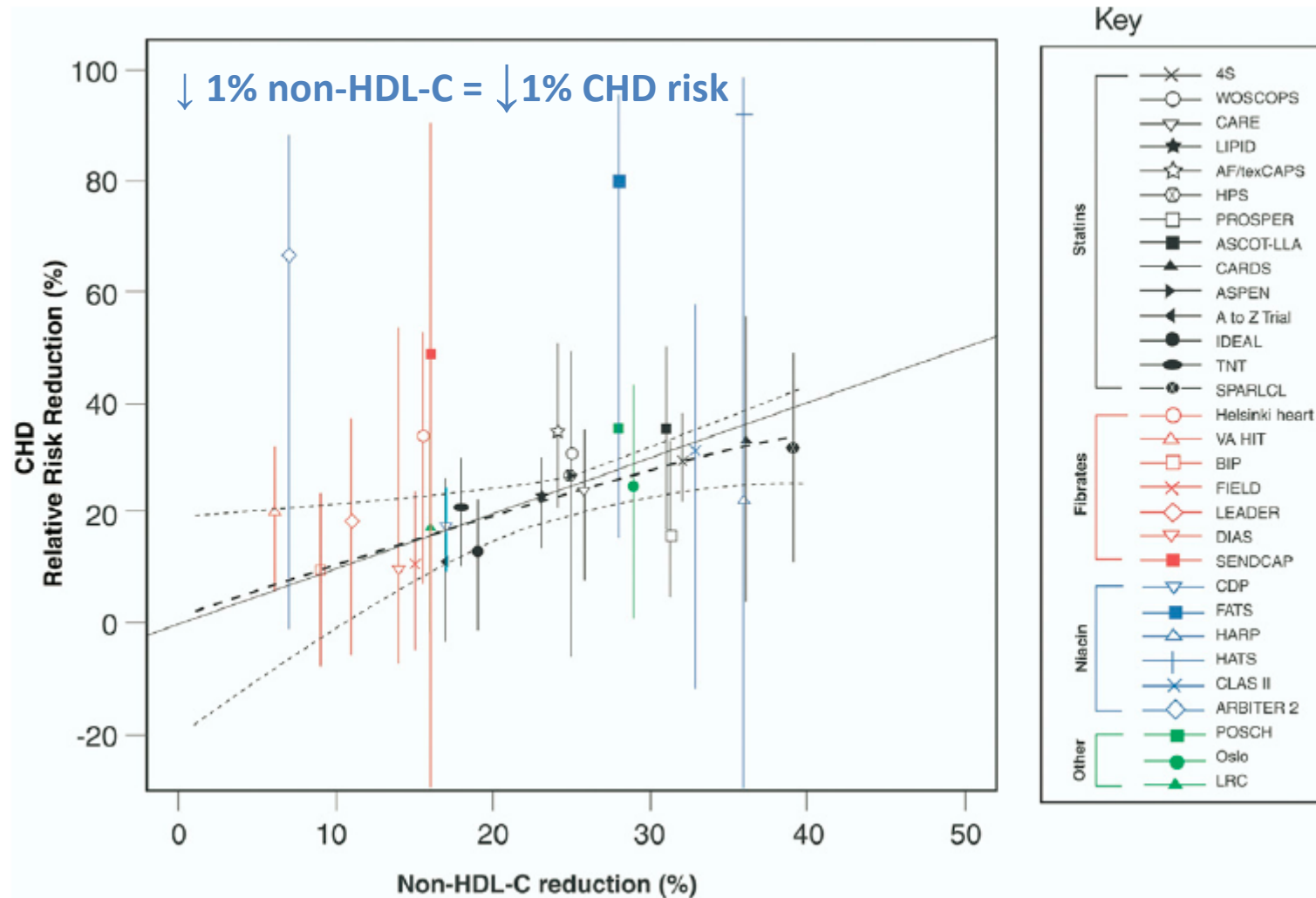
# Ateroskleroz Dəri

## Non HDL Cholesterol



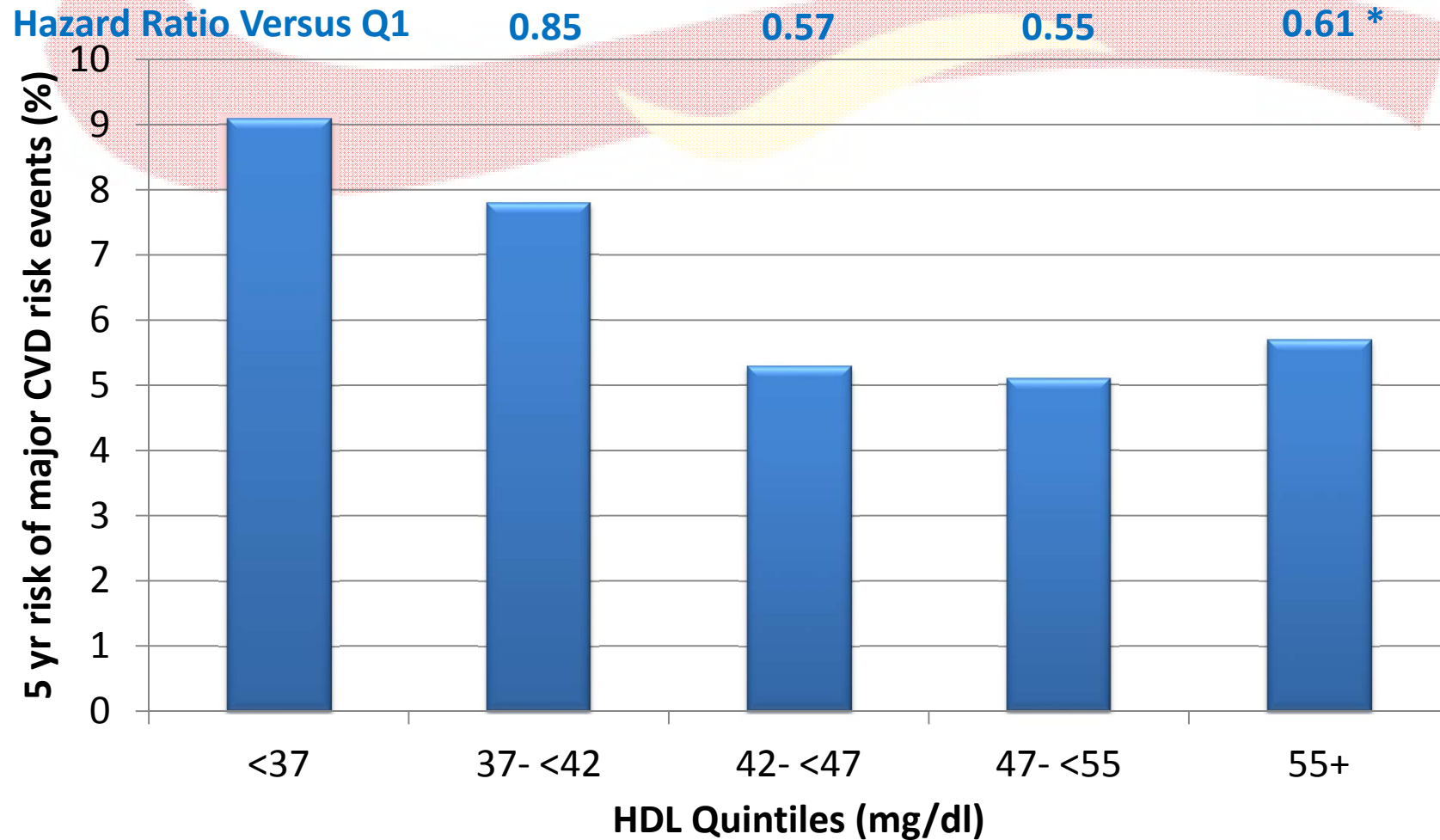


# Non HDL-C Azalması ve KKH Risk azalması



Robinson JG, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-322

# LDL-C İyi Kontrol Edilse Bile Düşük HDL-C Kardiyovasküler Riski Arttırır (TNT)



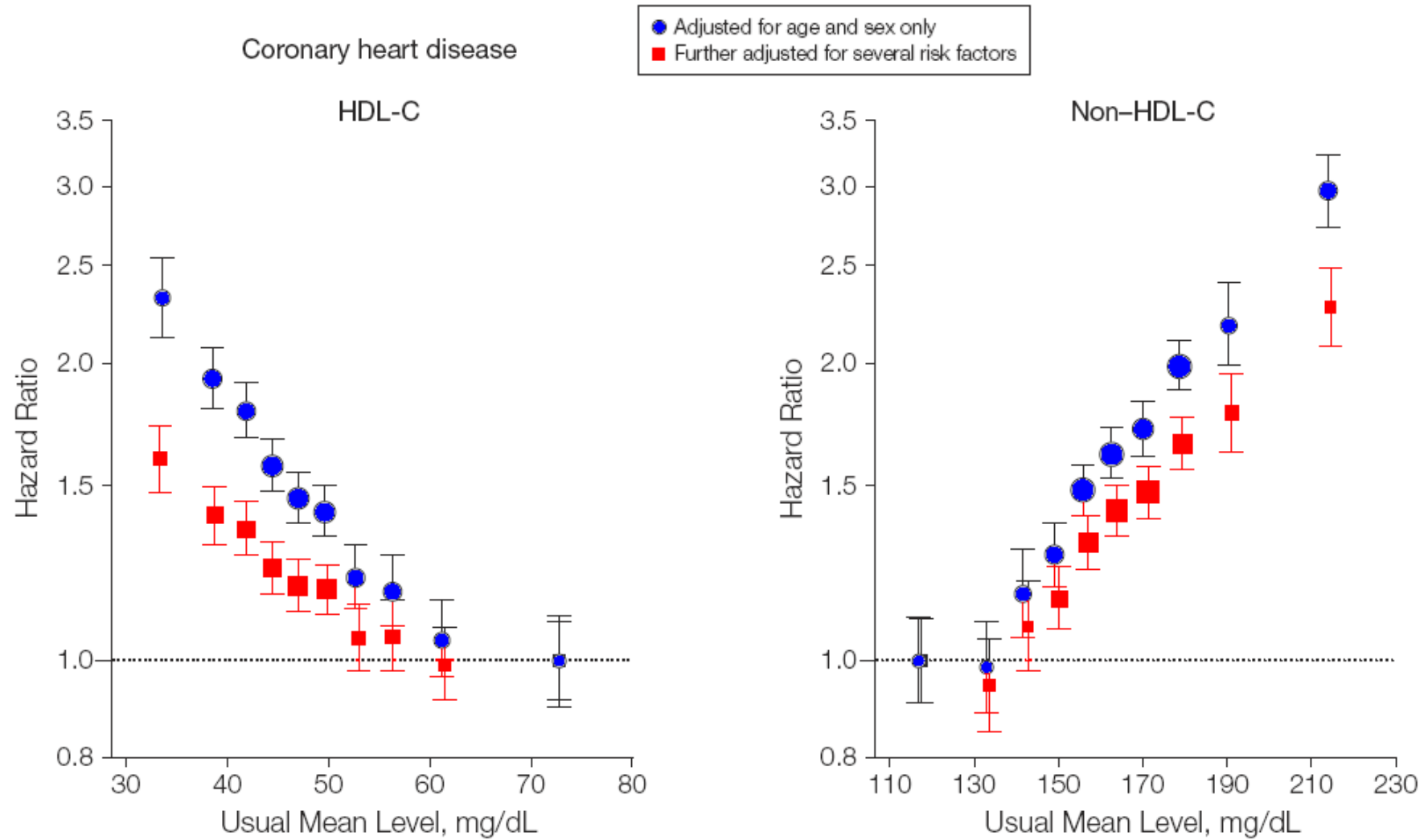
# HDL-C ve KKH Arasındaki İlişki: Emerging Risk Factors Collaboration

	No. subjects/ No. CHD cases	15 mg/dL increase in HDL-C		
		Hazard ratio (95% CI)	Wald $\chi^2$	I <sup>2</sup> (95% CI)
Adjusted for non-lipid risk factors*	302,430/ 12,785	0.71 (0.68-0.75)	149	60 (48-69)
Adjusted for non-HDL-C and log <sub>e</sub> triglycerides		0.78 (0.74-0.82)	84	40 (20-55)

*\*Age, sex, systolic blood pressure, smoking status, BMI and the presence or absence of a history of diabetes.*

# Ateroskleroz ve Damarları

## HDL-C, Non HDL-C ve KKH Riski



JAMA. 2009;302(18):1993-2000



# Riskin Hesaplanması

	FRAMINGHAM/ AHA-ACC-NHLBI	SCORE	REYNOLDS	QRISK2
Cinsiyet	•	•	•	•
Yaş	•	•	•	•
Etnisite				•
Sigara	•	•	•	•
Diabet	•			•
Sistolik KB	•	•	•	•
Total kolesterol	•	•	•	•
HDL Kolesterol	•		•	•
Antihipertansif Tedavi	•		•	•
Bilinen Vaskuler Hastalık	•			
Aile Öyküsü			•	•
HsCRP			•	•
Kronik böbrek hastalığı				•
Atrial Fibrillasyon				•
Romatoid artrit				•
Vücut Kitle İndeksi				•
Çok düşük risk; Düşük risk; Orta risk; Yüksek Risk	≤5%; 6-10%; 10-20%; ≥20%	<2%; 2-5%; 5-15%; ≥15%	≤5%; 6-10%; 10-20%; ≥20%	≤5%; 6-10%; 10-20%; ≥20%

# Ateroskleroz Derneği

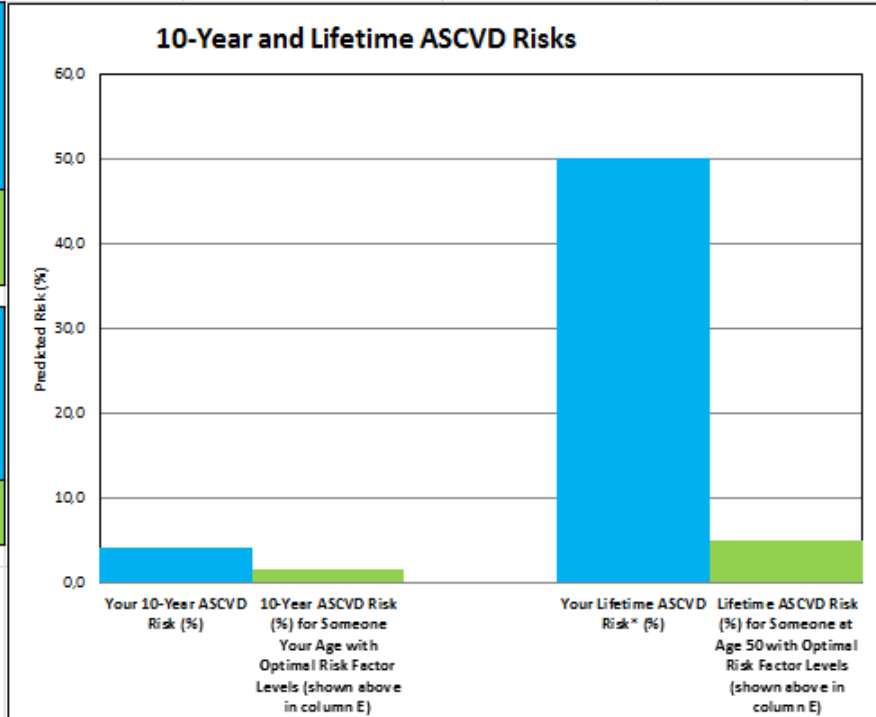
## Çeşitli Risk Skorları

Risk Score				Risk Factors/Covariates Included														Cardiovascular Disease Events										
																		Hard CVD including cardiac failure		Hard ASCVD		Hard CHD		Total CHD		Total CHD including revascularization		
Study Group	Study and Region	Data Source	Publication Year	Age	Sex	Total Chol	LDL-Chol	HDL-Chol	CRP	Systolic BP	BP Rx	Diabetes	HbA1c*	Smoking	Family Hx CVD†	Body Mass Index	Social	Region	Coronary Revasc	Angina Pectoris	Unstable Angina	Myocardial Infarct	CHD Death	Stroke	Stroke Death	Cardiac Failure	TIA	
Framingham CHD (56)	Framingham MA, USA	EAF, EAM	1998	x	x	x	x	X		x		x		x							x	x	X	x				
ATP III (25)	Framingham MA, USA	EAF, EAM	2001	x	x	x		X		x	x			x									X	x				
Framingham Global (57)	Framingham MA, USA	EAF, EAM	2008	x	x	x		X		x	x	x		x								X	x	x	x	x		
PRO-CAM (58)	Muenster, Germany	EM	2002	x			x	X		x		x		x	x							X	x					
QRISK (59)	QRESE ARCH, United Kingdom	EF, EM	2007	x	x	x		X		x	x			x	x	x	x†	x	x	x	x	X	x	x	x	x		x
Reynolds Men (60)	Phys Health Study USA	EAF	2008	x		x		X	x	x				x	x					x		X	x	x	x			
Reynolds Women (61)	Women's Health Study USA	EAM	2007	x		x		X	x	x			x	x	x				x			X	x	x	x			
EUROSCORE (62)	12 cohorts Europe	EF, EM	2003	x	x	x		X		x				x									x		x			

# ACC/AHA/NHLBI Kılavuzu Risk Hesaplaması

	A	B	C	D	E	F	H
1			Enter patient values in this column				
2	Risk Factor	Units	Value	Acceptable range of values	Optimal values		
3	Sex	M (for males) or F (for females)	M	M or F			
4	Age	years	48	20-79			
5	Race	AA (for African Americans) or WH (for whites or others)	WH	AA or WH			
6	Total Cholesterol	mg/dL	245	130-320	170		
7	HDL-Cholesterol	mg/dL	48	20-100	50		
8	Systolic Blood Pressure	mm Hg	130	90-200	110		
9	Treatment for High Blood Pressure	Y (for yes) or N (for no)	n	Y or N	N		
10	Diabetes	Y (for yes) or N (for no)	n	Y or N	N		
11	Smoker	Y (for yes) or N (for no)	n	Y or N	N		

12							
13	Your 10-Year ASCVD Risk (%)	4,1					
14	10-Year ASCVD Risk (%) for Someone Your Age with Optimal Risk Factor Levels (shown above in column E)	1,7					
15							
16	Your Lifetime ASCVD Risk* (%)	50,0					
17	Lifetime ASCVD Risk (%) for Someone at Age 50 with Optimal Risk Factor Levels (shown above in column E)	5,0					
18	*This is the lifetime ASCVD risk for an individual at age 50 years with your risk factor levels. In rare cases, 10-year risks may exceed lifetime risks given that the estimates come from different approaches. While 10-year risk						



# ACC/AHA/NHLBI Kılavuzu Risk Hesaplaması

Risk Score				Risk Factors/Covariates Included														Cardiovascular Disease Events									
																		Hard CVD including cardiac failure		Hard ASCVD		Hard CHD		Total CHD		Total CHD including revascularization	
Study Group	Study and Region	Data Source	Publication Year	Age	Sex	Total Chol	LDL-Chol	HDL-Chol	CRP	Systolic BP	BP Rx	Diabetes	HbA1c <sup>a</sup>	Smoking	Family Hx CVD <sup>b</sup>	Body Mass Index	Social	Region	Coronary Revasc	Angina Pectoris	Unstable Angina	Myocardial Infarct	CHD Death	Stroke	Stroke Death	Cardiac Failure	TIA
Pooled Cohort (current)	CARDIA, Framingham, ARIC, CHS, USA	EAF, EAM, AAF, AAM		x	x	x		x		x	x	x		x								x	x	x	x		

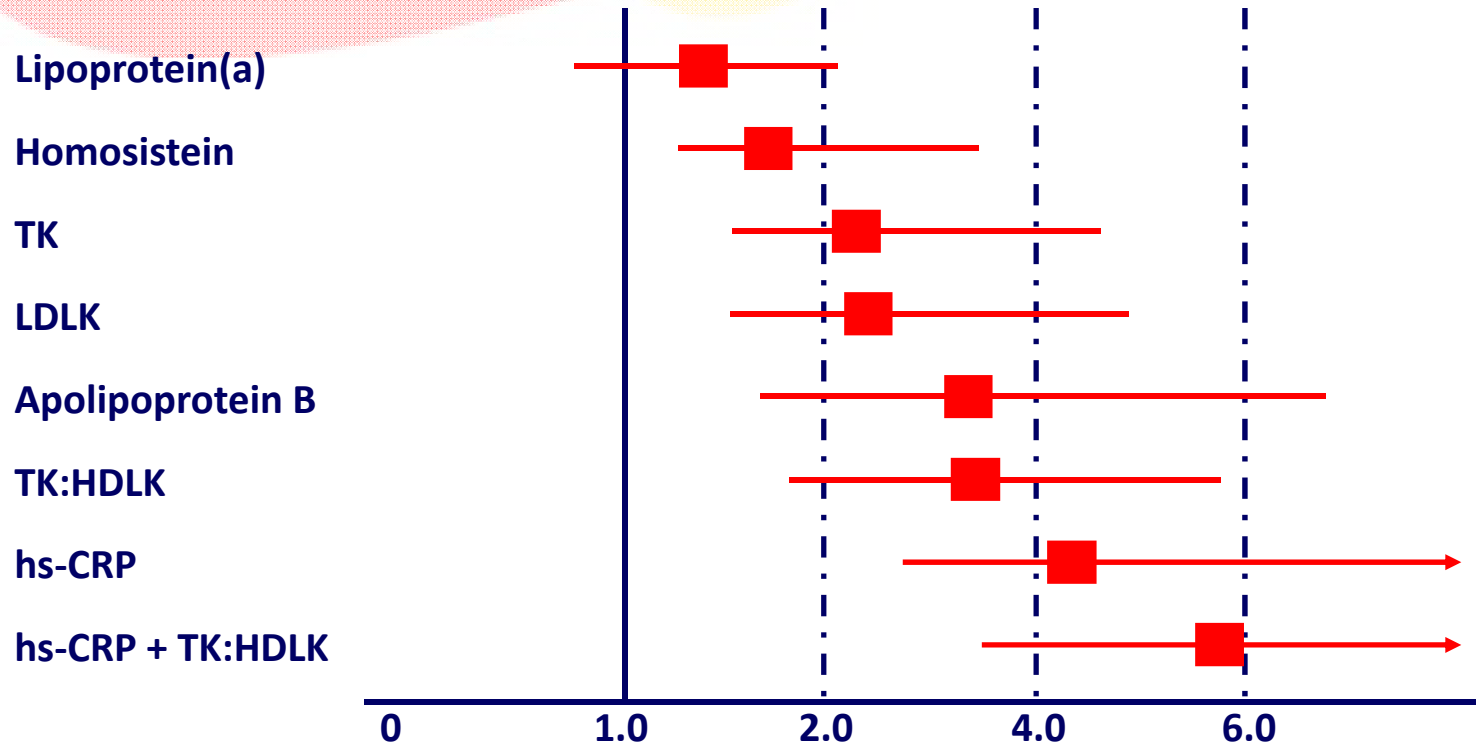


# Ateroskleroz Dönemi

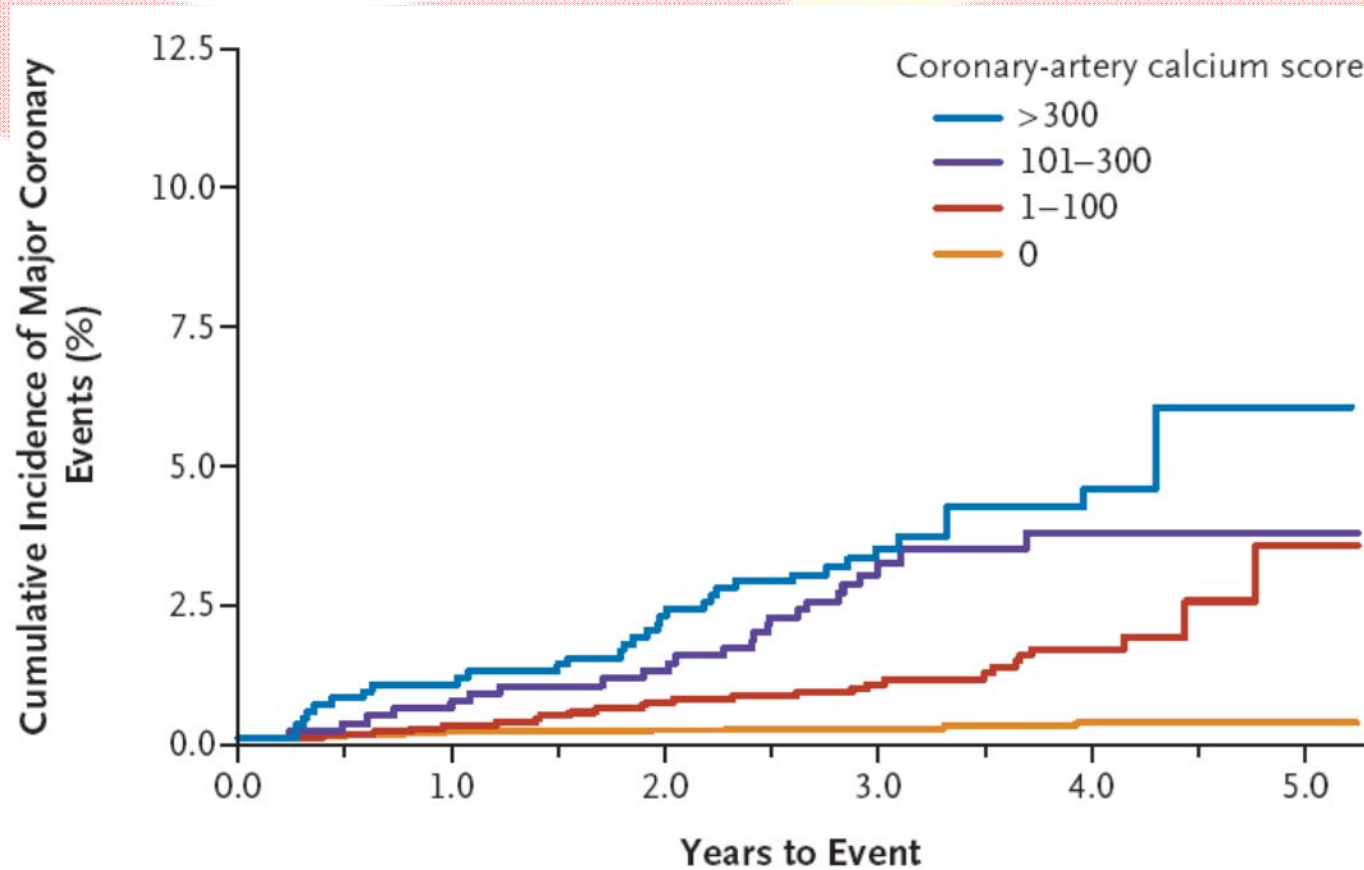
## ACC/AHA/NHLBI Risk Tesbiti

1. 10 yıl içinde meydana gelecek ilk kardiyovasküler klinik olay riskinin öngörülmesi için 20- 79 yaş arasındaki tüm sağlıklı kişilerde geleneksel risk faktörleri incelenmeli ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan 40- 79 yaş arası tüm bireylerde 4- 6 yılda bir 10 yıllık risk tesbiti yapılmalıdır.
2. 20- 59 yaş arasındaki kısa dönem riski düşük kişilerde geleneksel risk faktörlerine dayalı 30 yıllık risk hesaplanmalıdır.
3. Risk tesbitinde cinsiyet ve ırk faktörleri de göz önüne alınmalıdır.
4. Risk tesbiti sonrasında tedavi konusunda kararsız kalınırsa aşağıdakilerden en az biri daha incelenmelidir- **Aile öyküsü, Hs-CRP, Koroner arter kalsiyum skoru, Bacak kol indeksi (ankle brachial index)**
5. Kardiyovasküler risk öngörüsünde **ApoB, kronik böbrek hastalığı, albuminüri veya kardiyorespiratuar fitness**'in katkısı hakkında **yeterli data yoktur.**
6. Kardiyovasküler risk öngörüsünde **Karotis intima media kalınlığı**nın kullanılması **önerilmemektedir.**

# Biyokimyasal Belirteçler ve Kardiyovasküler Risk

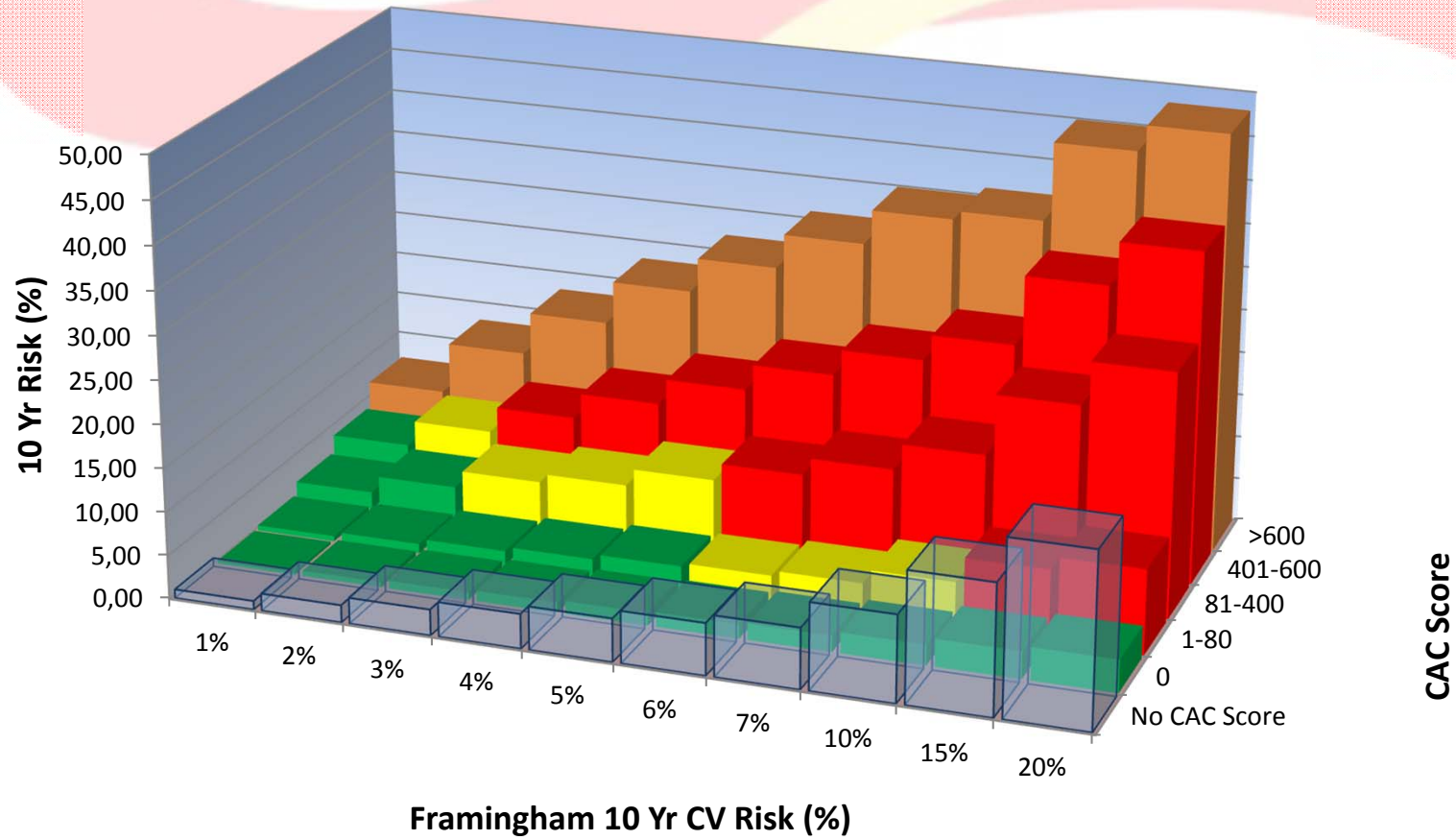


# Koronar Arter Kalsiyum Skoru ve Major Kardiyak Olaylar



Detrano, et al. NEJM 2008;358:1336

# CAC Skorunun Framingham Skoru Üzerine Etkisi



Greenland P, et al. JAMA. 2004 Jan 14;291(2):210-5.



# Çeşitli Ülkeler İçin Framingham Kalp Çalışması KKH Rekalibrasyon Katsayıları

Cohort	♂&♀	♂	♀	Cohort	♂&♀	♂	♀
Avustralya	0.90			Yeni Zelanda	1.15		
Fransa	0.41			İsviçre		0.48	0.44
Almanya	0.43			Çin		0.36	
İrlanda	0.76			Japon Amerikalı		0.50	
İtalya	0.37			Kore		1.02	0.96
İspanya	0.37			Amerikan Yerlisi		0.80	0.70
İskoçya	0.91			Hindistan Kırsal		1.0	0.8
Britanya		0.57		Hindistan Kentsel		1.81	1.54
Birleşik Krallık	0.76						

An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia.  
[http://www.athero.org/download/IASPPGuidelines\\_FullReport\\_2.pdf](http://www.athero.org/download/IASPPGuidelines_FullReport_2.pdf) accessed September 12, 2013

# Çeşitli Risk Düzeylerinde Kolesterol Düşürücü Tedavi İçin IAS Önerileri

80 yaşa kadar Risk Düzeyi	Düşük (< 15%)	Orta (15-24%)	Orta/Yüksek (25-40%)	Yüksek (> 40%)
Tedavi Yoğunluğu		Orta	Orta/Yüksek	Yüksek
Özgün Tedavi	Toplumsal sağlık kılavuzları	MLT + CLD opsiyonel	MLT + CLD düşünülür	MLT + CLD Endikasyonu

**MLT = Maksimal Yaşam Tarzı Değişikliği**

**CLD = Kolesterol düşürücü ilaç**

An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia.

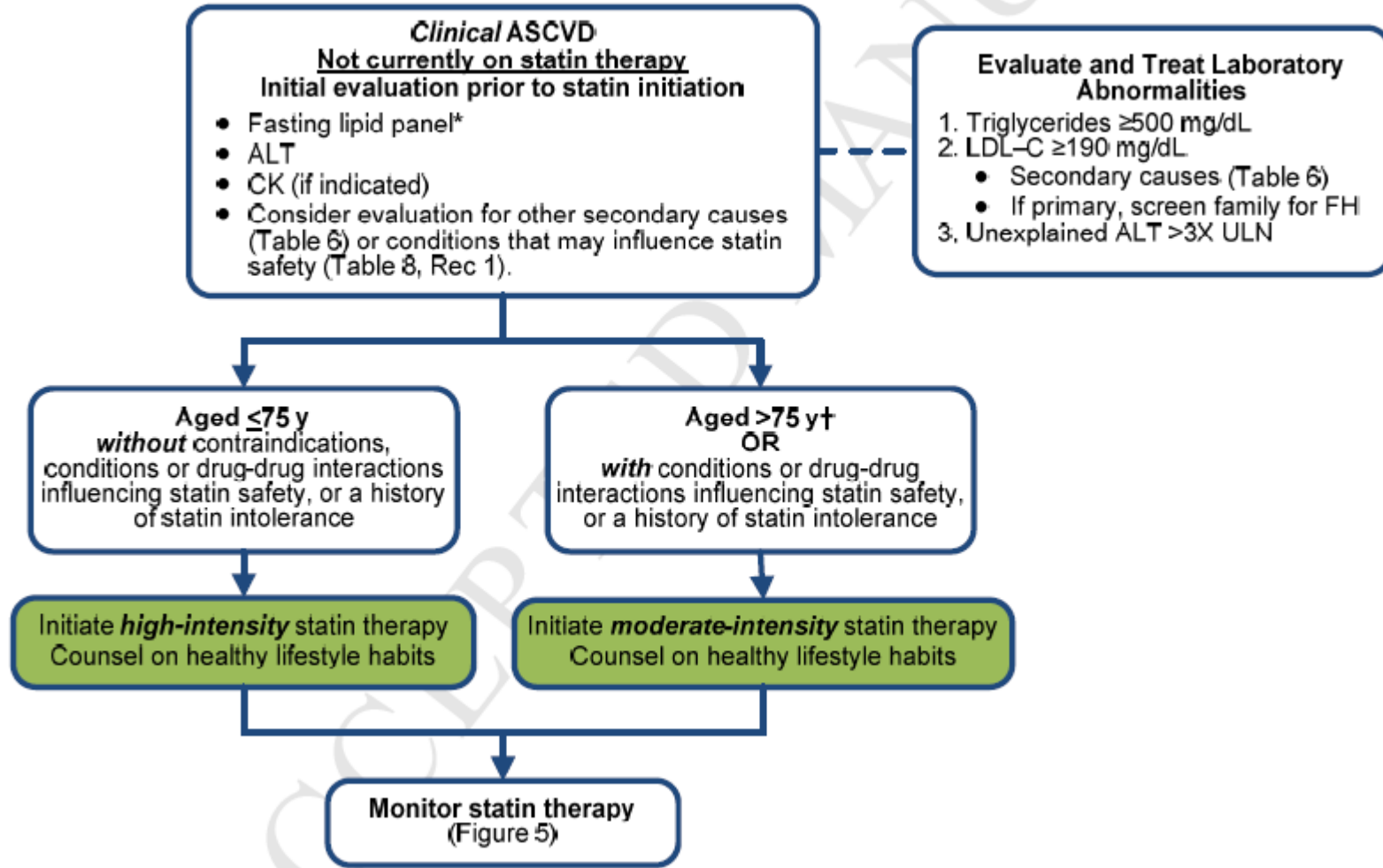
[http://www.athero.org/download/IASPPGuidelines\\_FullReport\\_2.pdf](http://www.athero.org/download/IASPPGuidelines_FullReport_2.pdf) accessed September 12, 2013

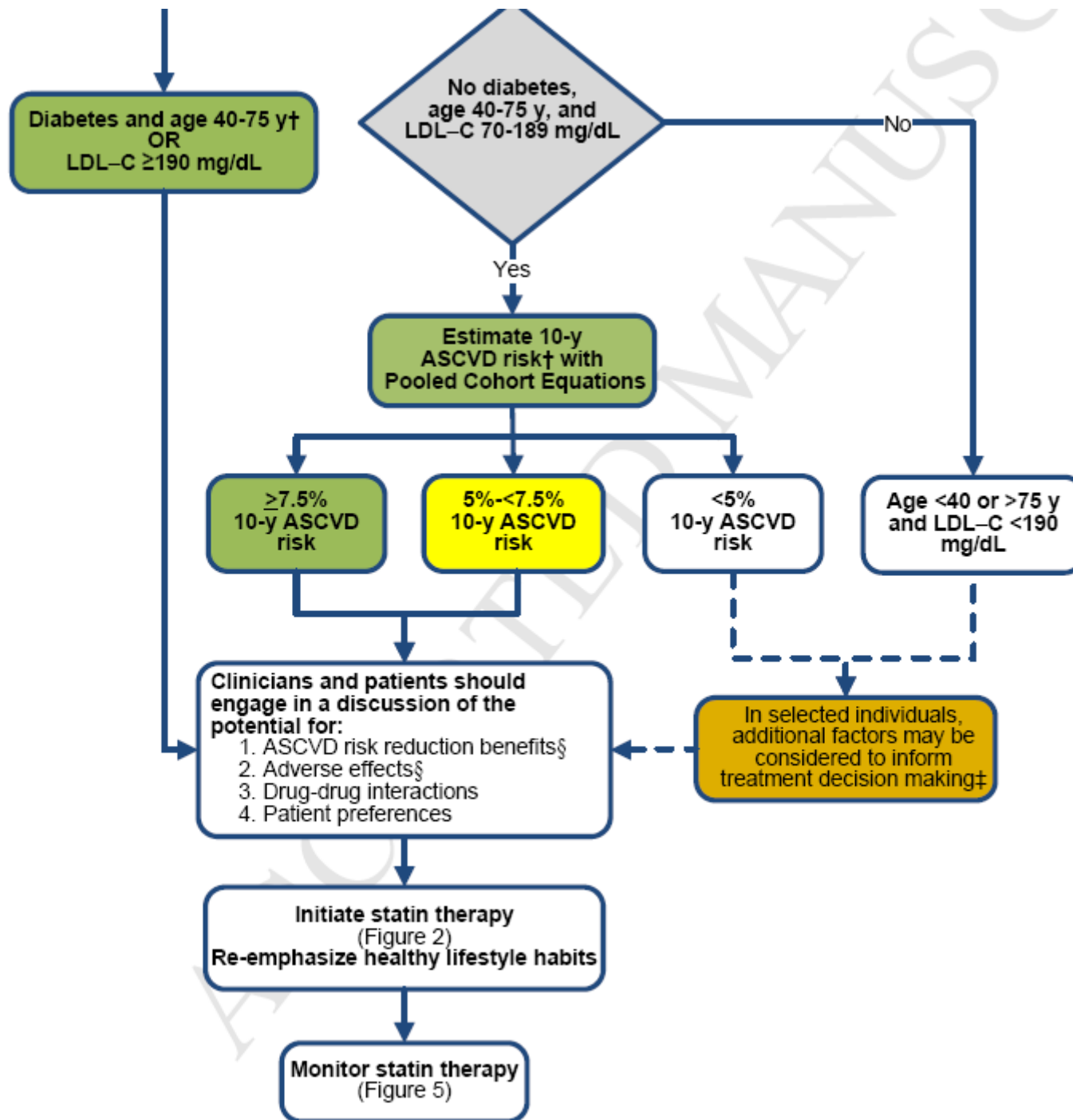
# Aterokleroz Dönüşümü

## Statin Tedavisi Kademeleri

- ***Yüksek yoğunluklu statin tedavisi***
  - Başlangıç LDL-C düzeyine göre LDL-C düzeyini  $>50\%$  azaltan statin dozu
- ***Orta yoğunluklu statin dozu***
  - Başlangıç LDL-C düzeyine göre LDL-C düzeyini  $>30\% - \leq 50\%$  azaltan statin dozu

# ACC/AHA/NHLBI Kılavuzu Kolesterol Düşürücü Tedavi Önerileri





di





# ACC/AHA/NHLBI Kılavuzu Kolesterol Düşürücü Tedavi Önerileri

- Aşağıdakiler artık uygun strateji olarak kabul edilmemektedir:
  - Hedefe kadar tedavi
  - En düşük en iyidir
  - ASCVD riski düzeyine kadar tedavi
  - Yaşam boyu ASCVD riskine göre tedavi
- NYHA II- IV iskemik sistolik kalp yetersizliği olan veya sürekli hemodiyalizde olan hastalar için kılavuz uygun korunma önerileri bildirmemektedir.

# Ateroskleroz Derneği

## Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom ASCVD için multipleks risk faktörüdür

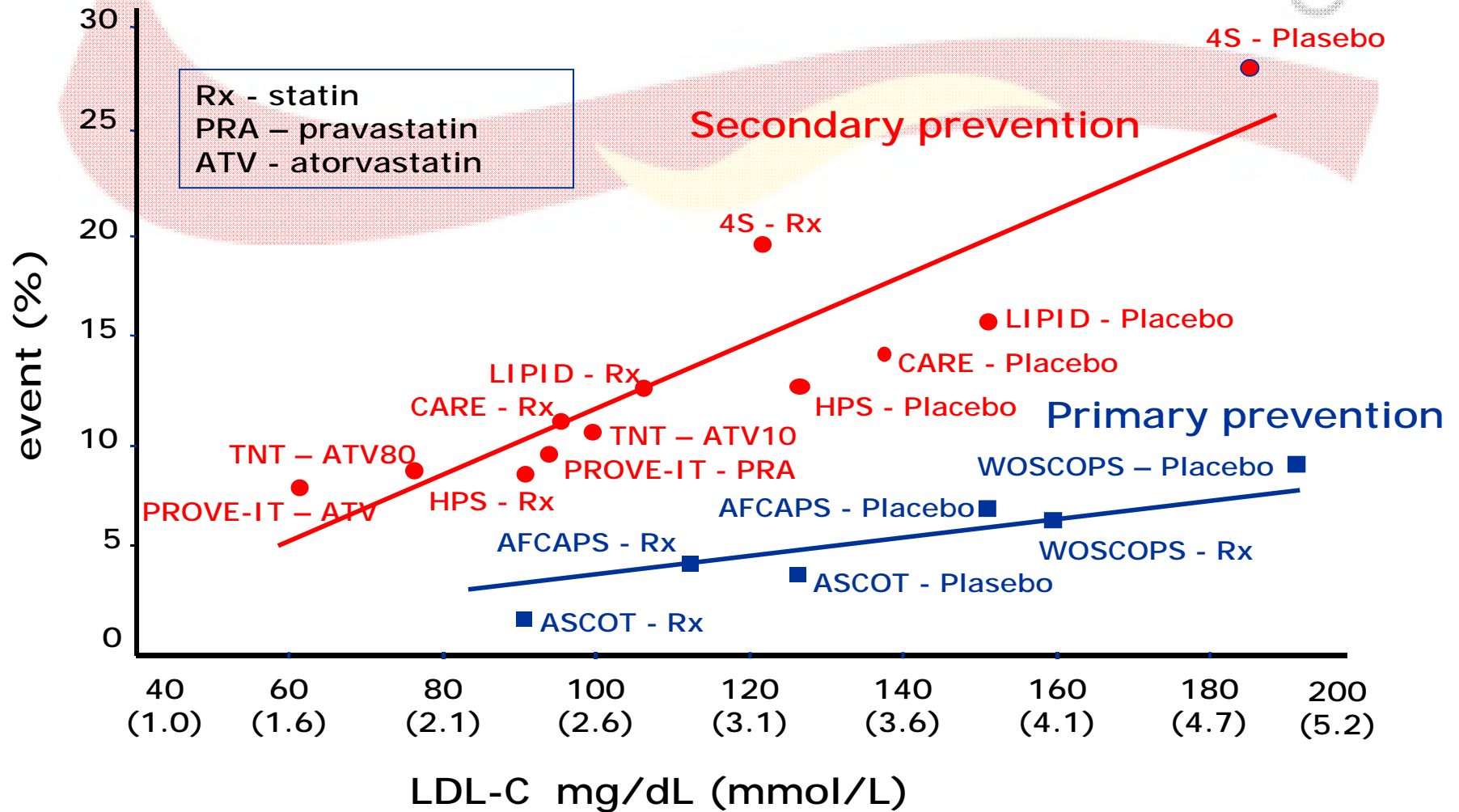
**KRITER**

**BEL ÇEVRESİ**

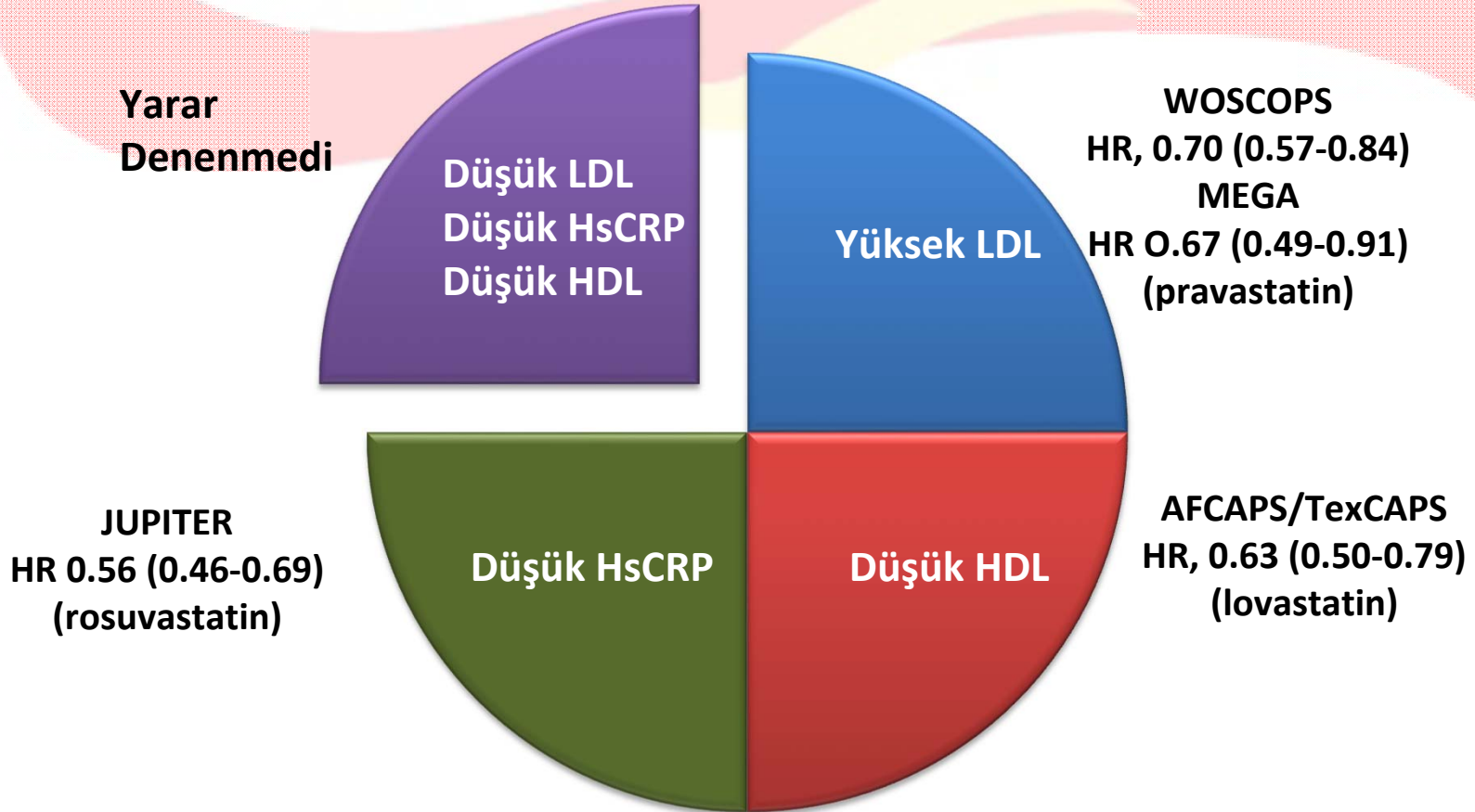
Ölçüt	Kategorik eşik değerler	Toplum	♂ (cm)	♀(cm)
Artmış Bel Çevresi	Topluma/Ülkeye özgü tanımlar	Asya	≥ 90	≥ 80
		Kanada	≥ 102	≥ 88
Yüksek trigliseridler	> 150 mg/dL (1.7 mmol/L)	Çin	≥ 85	≥ 80
Azalmış HDL-C	Erkeklerde < 40 mg/dL (1.0 mmol/L) Kadınlarda < 50 mg/dL (1.3 mmol/L)	Etnik Orta/Güney Amerika	≥ 94	≥ 80
		Avrupal	≥ 94 or ≥ 102	≥ 80 or ≥ 88
Artmış kan basıncı	Sistolik > 130 ve/veya diastolik > 85 mm Hg	Orta Doğu, Akdeniz	≥ 94	≥ 80
		Japonya	≥ 85	≥ 90
Yüksek açlık şekeri	> 100 mg/dL	Sahra altı Afrika	≥ 94	≥ 80
		ABD	≥ 102	≥ 88

# LDL-C Düşürülmesi Riski Azaltır

Ateroskleroz Derneği

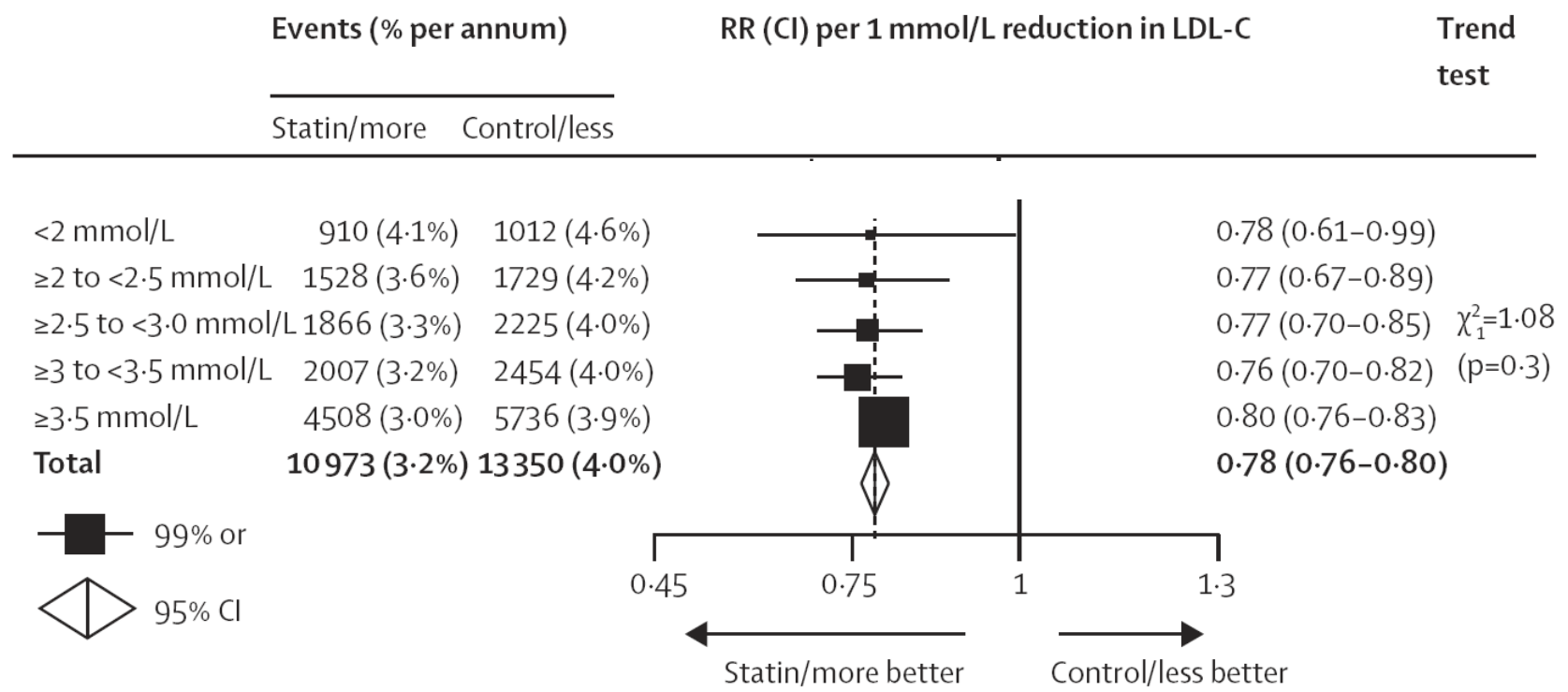


# Lipid Azaltıcı Tedavide Kanıtlar



# Aterokleroz Dönüşü

## Bazal LDL Kolesterol ve Kardiyovasküler Olaylar





# Primer Koruma İçin Risk Azaltıcı Tedavi

- Kolesterol düşürücü ilaçlarla tedavi edilenler de dahil olmak üzere tüm hastalarda yaşam tarzı tedavileri konusunda ısrarcı olunmalıdır.
- **Statinler** aterojenik yüksek riskli kişilerde kolesterol düzeylerini normalleştirmek amacıyla kullanılan ilk kademe tedavidir
- Statini tolere edemeyen hastalarda
  - Kullanılan statini değiştirmek
  - Statin dozunu düşürmek
  - Günaşırı statin
  - Alternatif ilaçlar (*ezetimibe, safra asidi reçineleri -Kolesevalam, niacin*) tek başına veya kombine
  - Yaşam tarzı değişikliklerinin maksimizasyonu
- Primer koruma için ilaç kullanıldığı zaman tedavinin yoğunluğu aterojenik kolesterolün optimal düzeylerini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır

# İkincil Korumada Risk Azaltılması

- **Aterosklerotik hastalık tesbit edilmiş olanlarda optimal LDL-C <70 mg/dL (1.8 mmol/L) (veya non-HDL-C < 100 mg/dL [2.6 mmol/L])**
- Kolesterol düşürücü ilaçlarla azami tedavi edilen hastalarda bile yaşam tarzı değişikliklerinde ısrar edilmelidir.
- Aterosklerotik hastalık olan hastaların çoğu tolere edebildikleri en yüksek statin dozunu almalıdır.
- LDL-C < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) hedefine ulaşmak için kimi hastalarda ilave ilaç gereksinimi ortaya çıkan (örn. ezetimibe veya safra asidi reçineleri)
- Yüksek doz statini tolere edemeyenlerde normal doz statini ezetimibe veya reçinelerle kombine etmek gerekir. Yüksek trigliseridi olanlarda ise nikotinic asit veya fibrat kombinasyon ilacı olmalıdır. Ancak her iki tip kombinasyonun da klinik risk azaltıcı kanıtları yeterli değildir.
- Lipid dışı risk faktörlerine (sigara, hipertansiyon, diyabet, şişmanlık, fiziksel inaktivite, protrombotik durum gibi) azami dikkat gösterilmelidir.

# LDL Kolesterolün 40 mg/dl Azalması Sonucu Kardiyovasküler Olaylar: CTT

	Primer Koruma	Sekonder Koruma
Nisbi Risk Azalması	20%	20%
Mutlak Risk Azalması	2%	5%
1000 Kişide Önlenecek Olaylar (CI 95%)	25 (19-31)	48 (39-57)
NNT	50	20

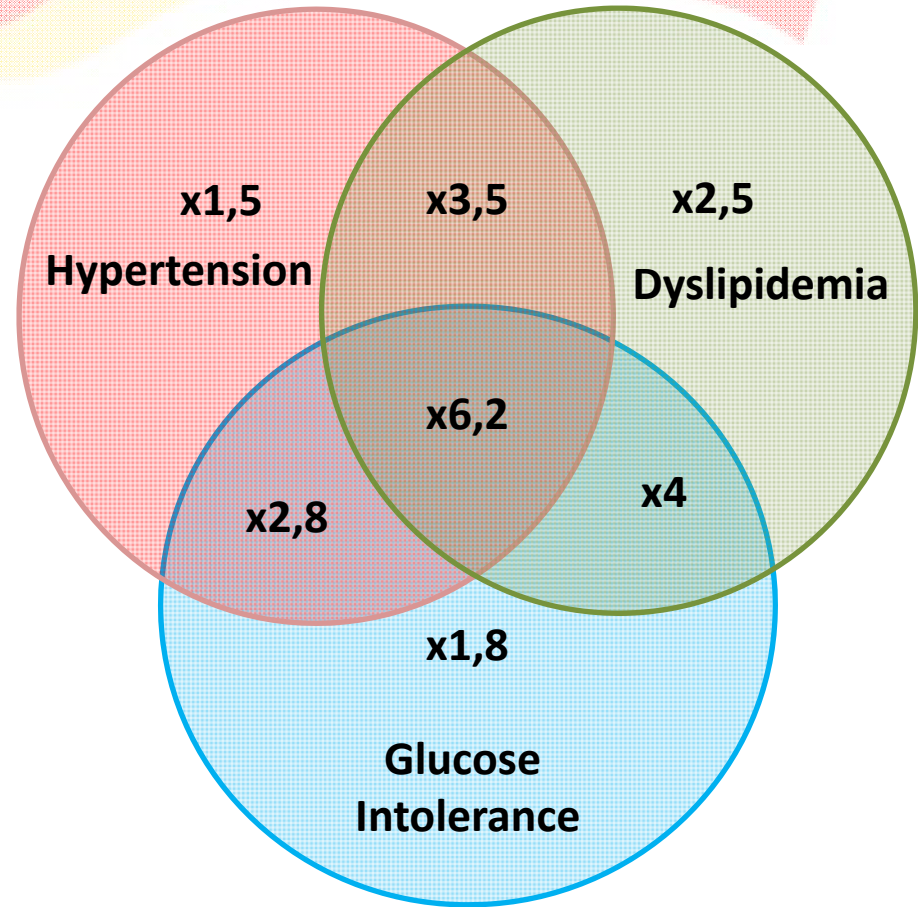
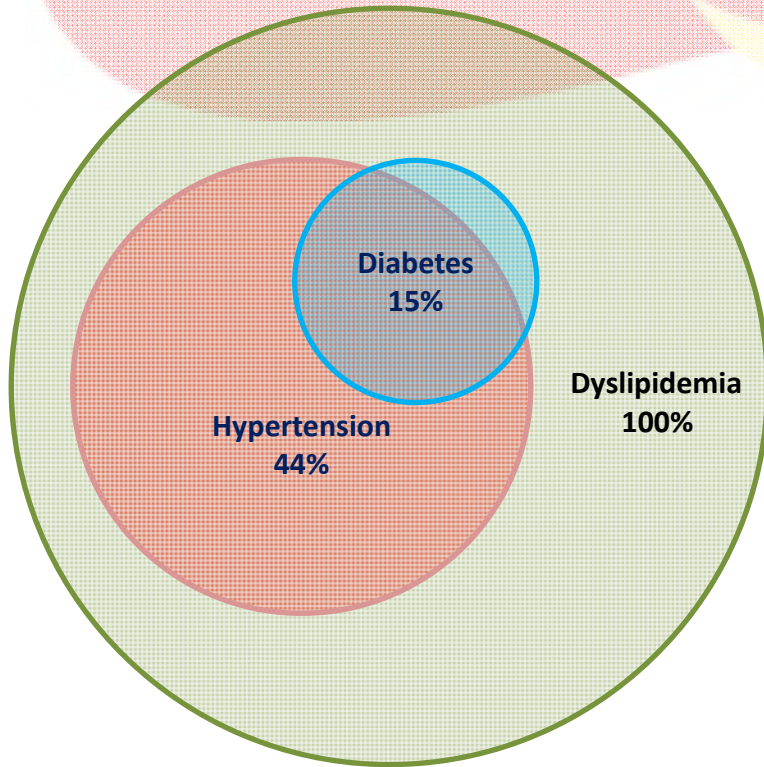
# Aterokleroz Derneği

## Statin Tedavisinin Sorunları

- **Statin intoleransı (kas problemleri)**
- **Ağır statin yan etkisi riski (örn. diabet, karaciğer hastalığı, kognitif bozukluk)**
- **Statin tedavisine uyumsuzluk**
- **Ağır refrakter hiperkolesterolemi**
- **Çok düşük HDL ve/veya yüksek TG olanlar**

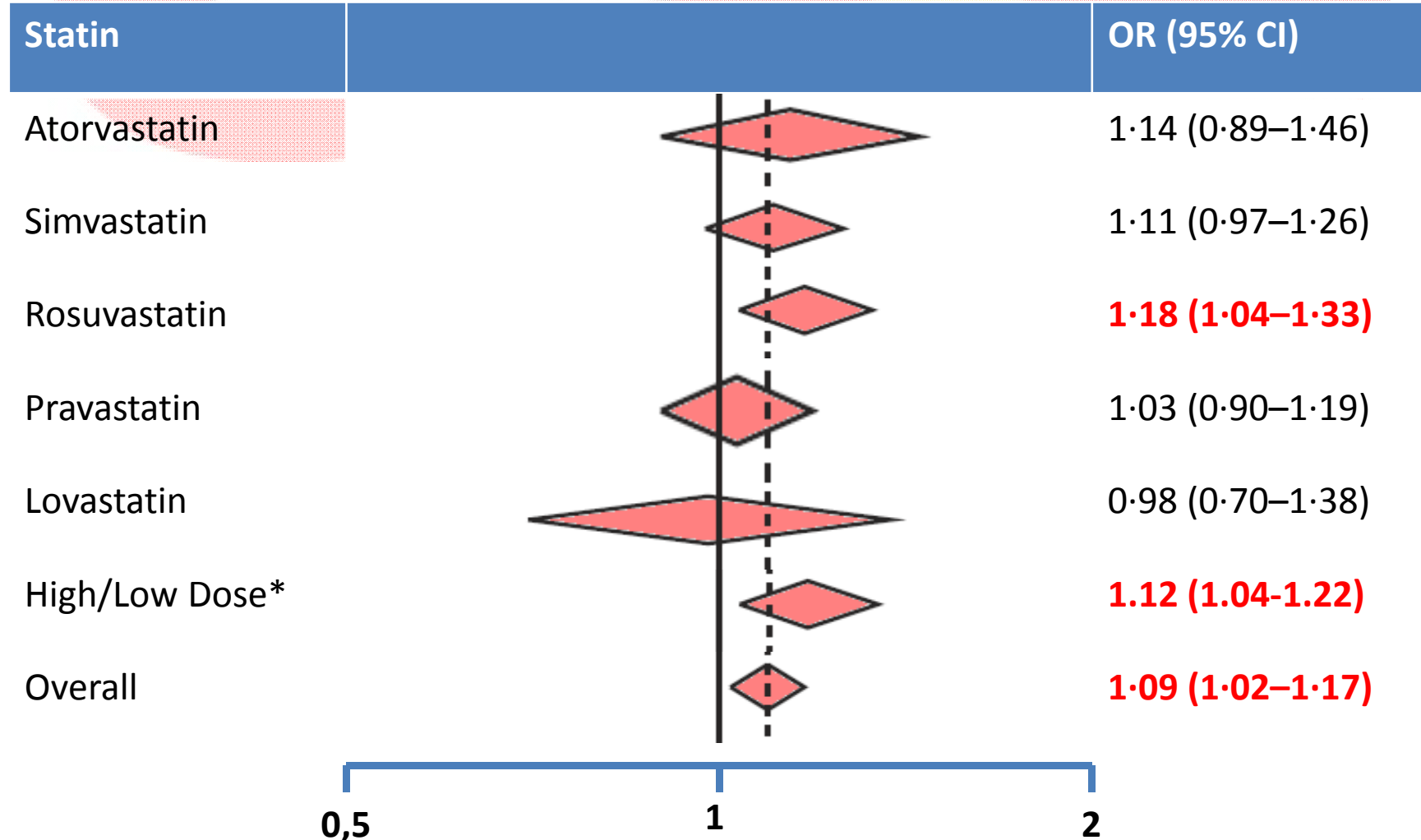


# Diabet ve Dislipidemi Sıklıkla Birliktedir



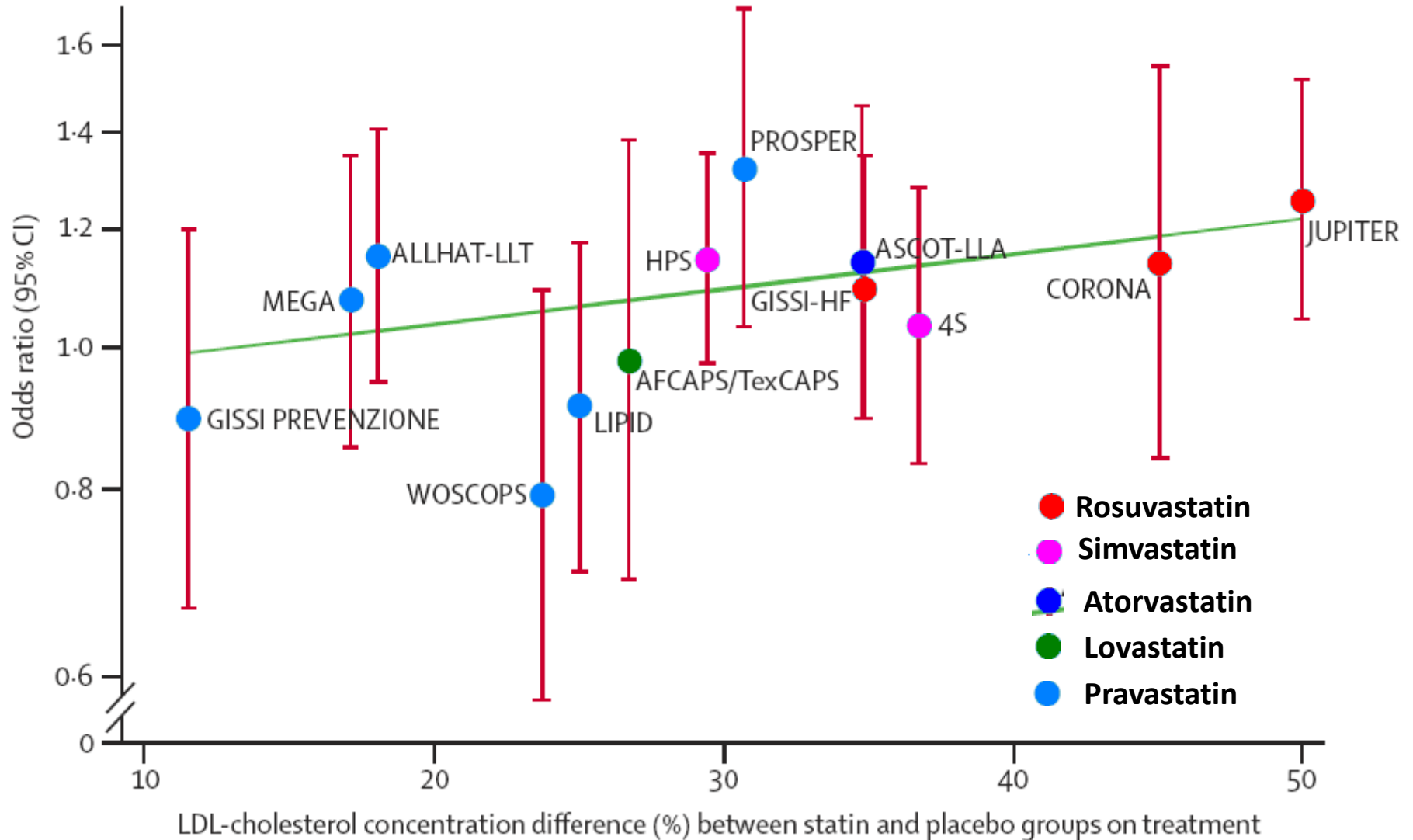


# Statinler ve Yeni Başlayan Diabet

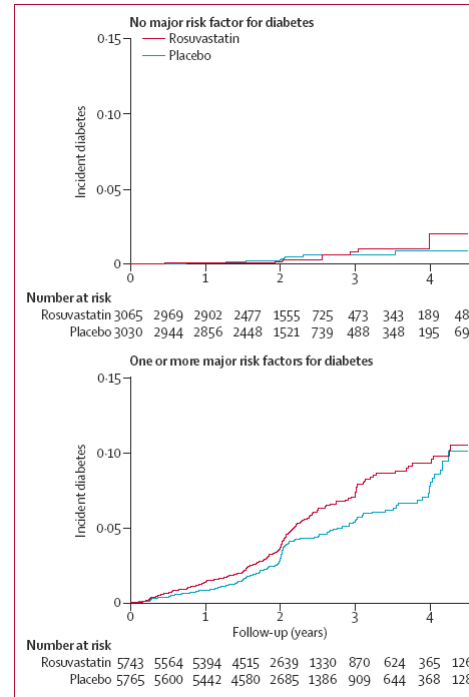
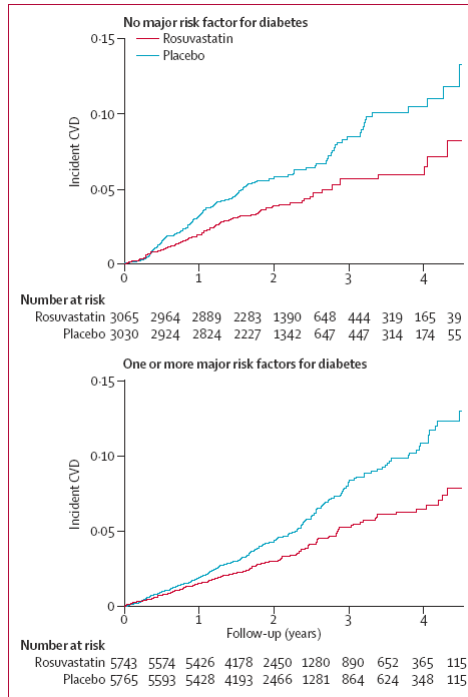


Sattar N, et al. Lancet 2010; 375: 735–42; \* Preiss D, et al. JAMA 2011;305:2556-2564

# LDL Düşüşü ve Yeni Başlayan Diabet



# Diabet Risk Faktörleri, Yeni KKH ve Yeni Başlayan Diabet



- 4 yıl boyunca statin alan her 255 hastada
- Bir yeni yeni başlayan diabet
- 5,4 major kardiyak olay (KKH ölümü veya nonfatal MI)

Major risk factors for diabetes at study entry including metabolic syndrome, impaired fasting glucose, body-mass index (BMI) 30 kg/m<sup>2</sup> or higher, or glycated haemoglobin A1c (HbA1c) greater than 6%.

**Ridker PM, et al. Lancet 2012; 380: 565–71**

**Sattar N, et al. Lancet. 2010;375:735-742.**

**Cannon C. Lancet . 2010;375:700-701.**

# Statine Bağlı Kas Problemleri

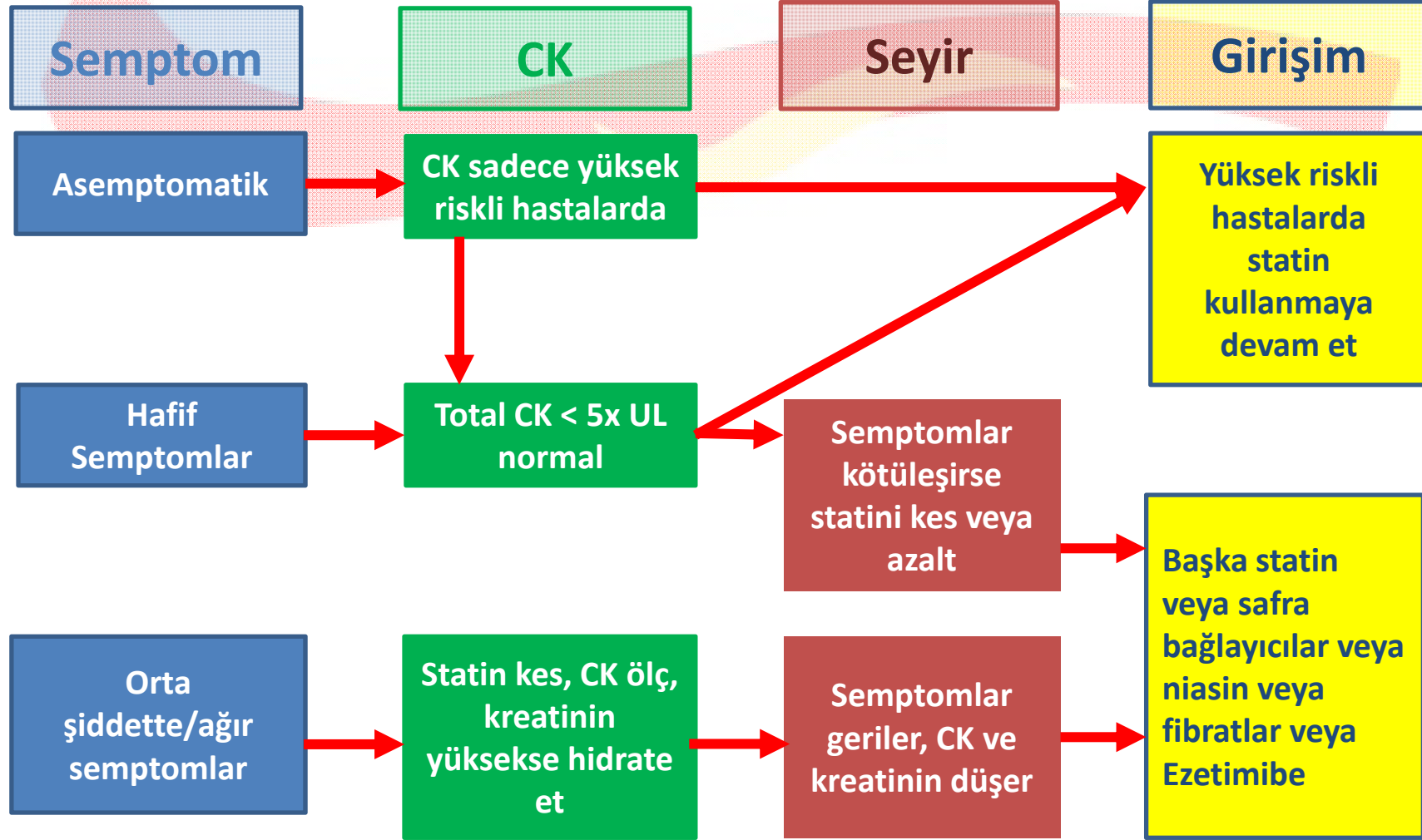
- Artmış serum düzeyi
  - Doz (Asyalılar?)
  - Ufak tefek olma
  - Kadınlar
  - Metabolizma ve atımda azalma
    - İlaç etkileşimleri (amiodarone, verapamil, diltiazem, amlodipine)
    - Greyfurt
    - Hipotiroidi
    - DM
    - Yaşlılık
    - Karaciğer hastalığı
    - Böbrek hastalığı
- Kas yapısı
  - Alkol
  - Drug abuse (örn. kokain)
  - Ağır egzersiz (elit atletler)
  - Kas hastalıkları
- Sistemik hastalıklar (hipotiroidi, diabet)
- İnflamatuar veya genetik kas hastalıkları
- Bazal CK yüksekliği

## *Myopatilerin & 60'ından fazlasında SLC01B1 genetik varyantı*

Venero C, et al. Endocrinol Metab Clin N Amer. 2009;38:121-136.

SEARCH Collaborative Group. Lancet. 2010;376:1658-1669.

# Statine Bağlı Kas Problemleri





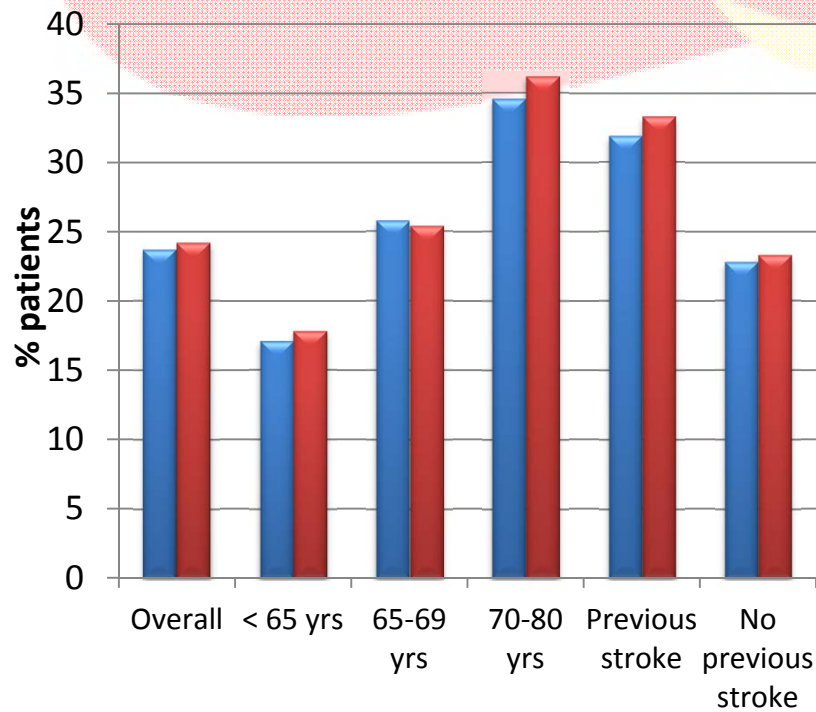
# Statinler ve Kognitif Bozukluk

- Hafıza kaybı, unutkanlık ve konfüzyon bildirimleri tüm yaş gruplarında ve tüm statinlerde yapılmıştır.
- Bu tip gözlemler seyrek, ancak etkilenenler sıklıkla «kafa karışıklığı» veya «odaklanamama» yakınmaları bildirmektedir.
- Semptomlar genelde ağır değildir ve ilacın kesilmesinden sonra birkaç haftada düzelir.
- İki büyük çalışma datası- PROSPER ve HPS – Kognitif fonksiyon kaybını gösterememiştir.
- «Kafa karışıklığı veya «odaklanamama» yakınmalarında kardiyovasküler risk yüksekse statin tedavisi kesilmemelidir.

# Ateroskleroz Derneği

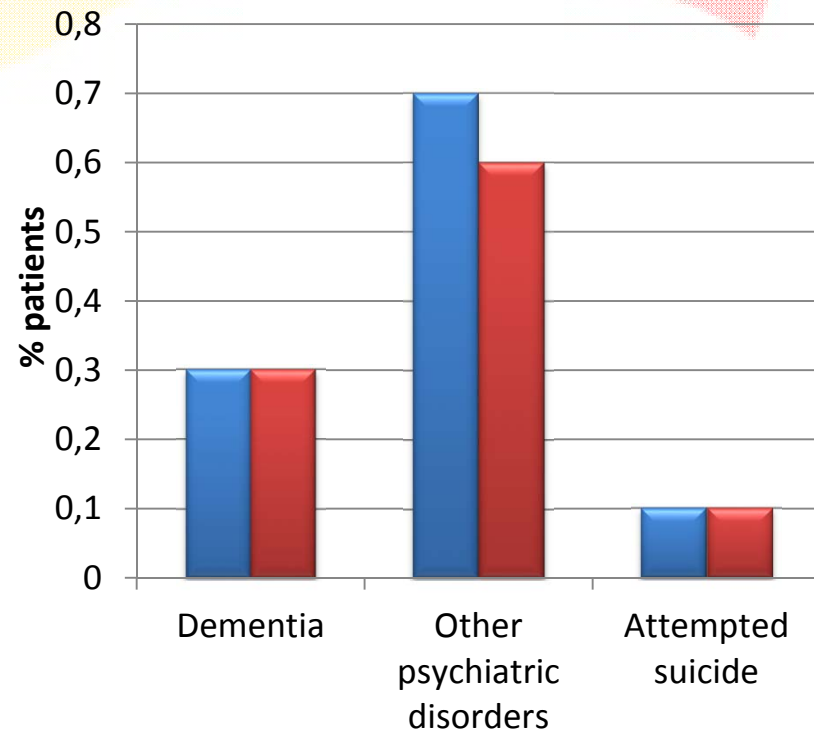
## Kognitif fonksiyon: HPS

### Cognitive Impairment



■ Simvastatin ■ Placebo

### Neuropsychiatric disorders



■ Simvastatin ■ Placebo

# Statine Bağlı Karaciğer Bozuklukları

- Statin tedavisine başlanmadan önce transaminazlar ölçülmelidir.
- Anormal değerler araştırılmalıdır.
- Semptomlar izlenmeli: Sarılık, halsizlik, yorgunluk, letarji
- İlaça bağlı karaciğer toksisitesi belirtileri
  - Artmış protrombin zamanı
  - Direkt bilirubin yüksekliği
- ***Statin tedavisinden önce normale, rutin takipte transaminazları ölçme!***

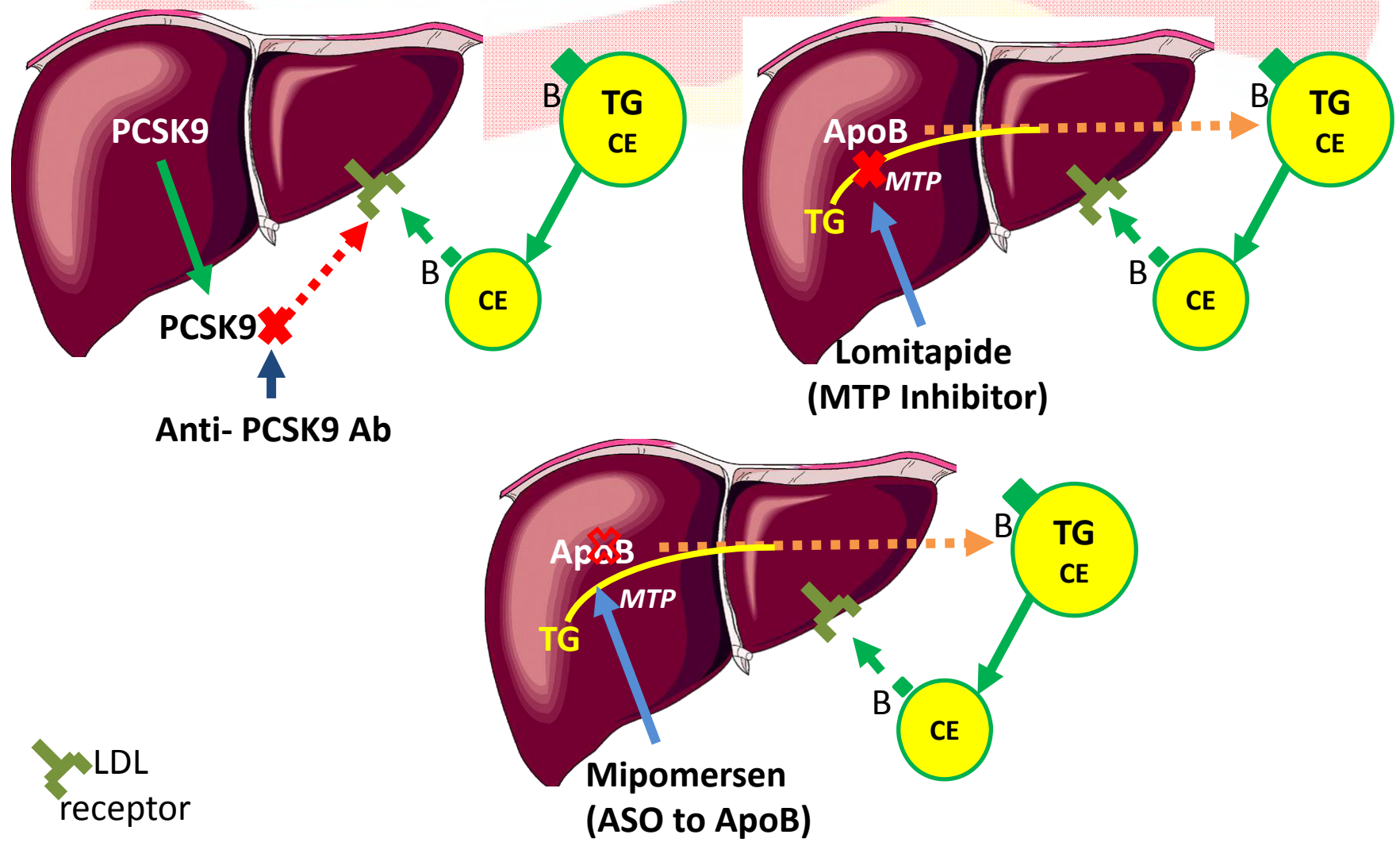
## Hangi LDL Düşürücüler Geliyor?

- Kolesterol emilim inhibitörleri
- Squalene Synthase (SSI) inhibitörleri
- Apo B mRNA antisense ilaçlar
- Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) inhibitörleri
- Tiroksin Reseptör Agonistleri
- PCSK9 Inhibitörleri



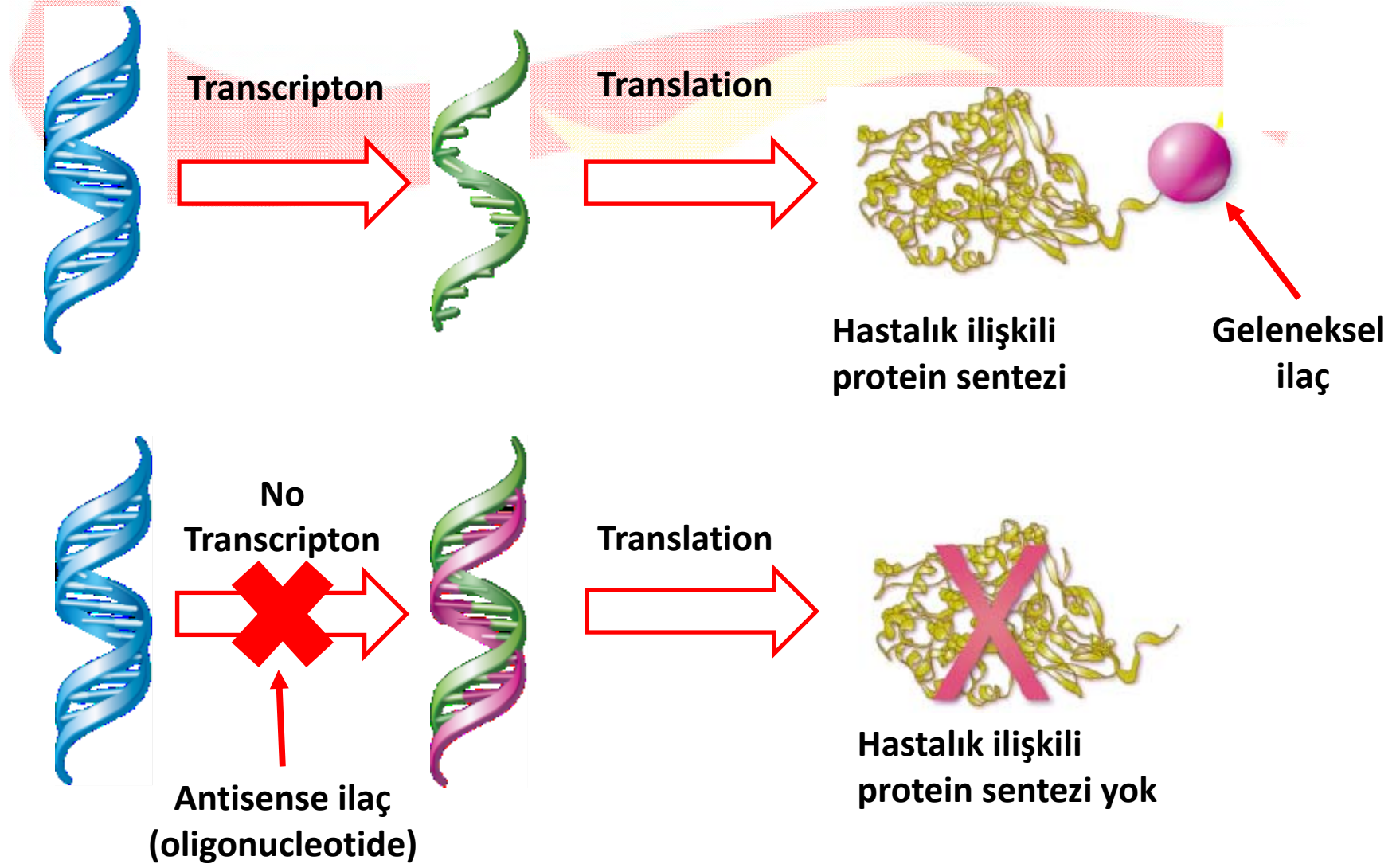
# Ateroskleroz Derneği

## Yeni LDL Düşürücüler

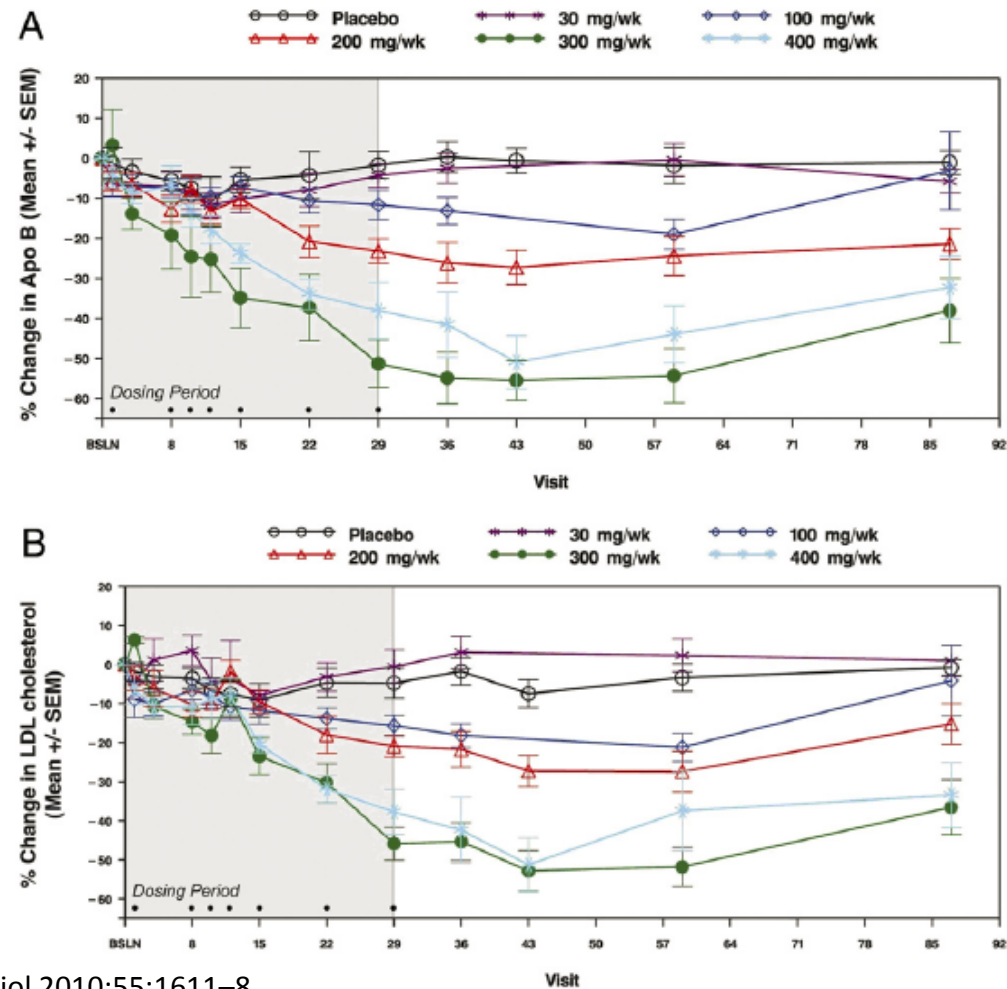




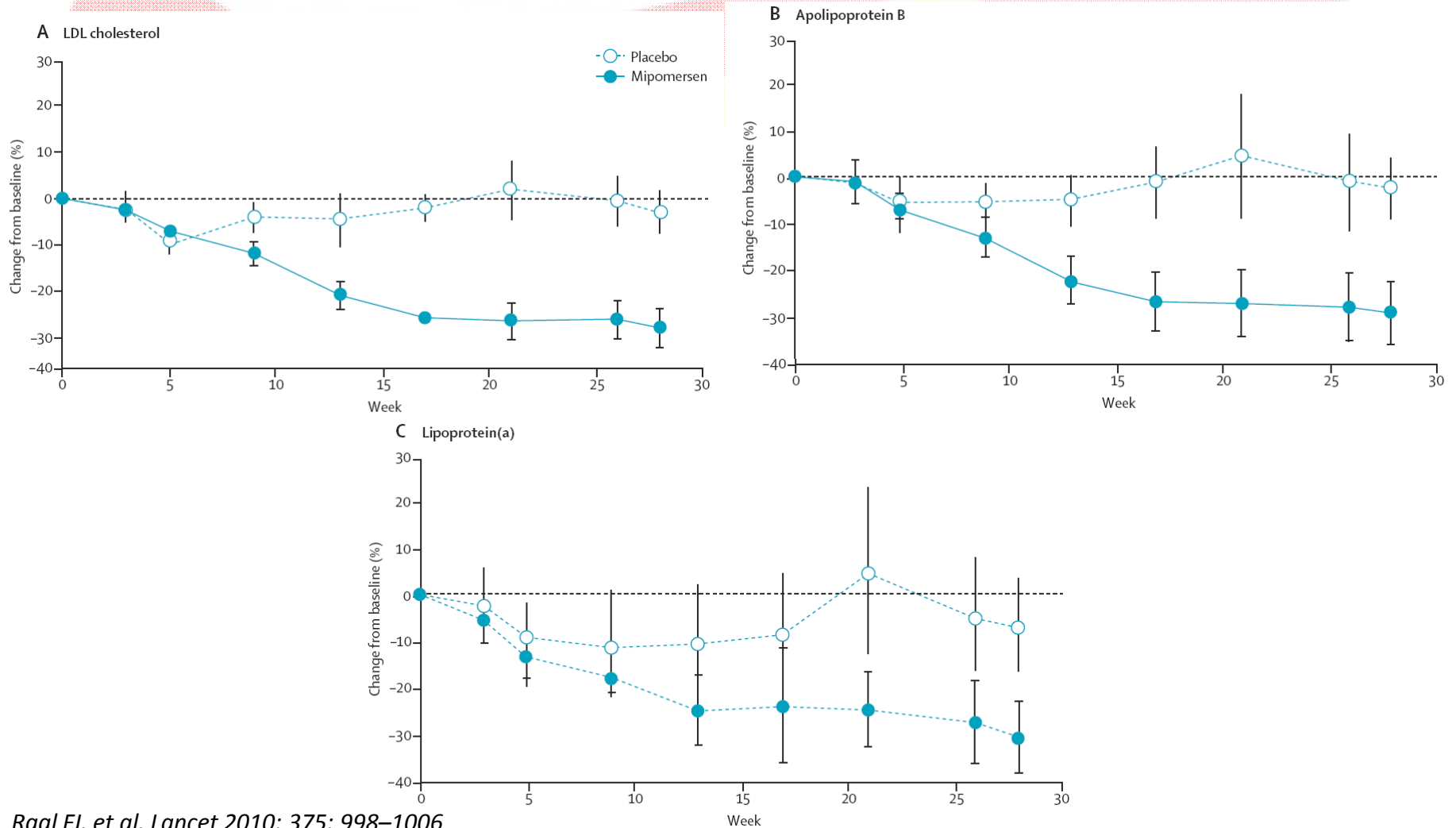
# Antisense Oligonucleotidler- Etki Mekanizması



# Dose-Dependent and Prolonged Effect of Mipomersen on Apo B and LDL Cholesterol in 5-Week Treatment Cohorts

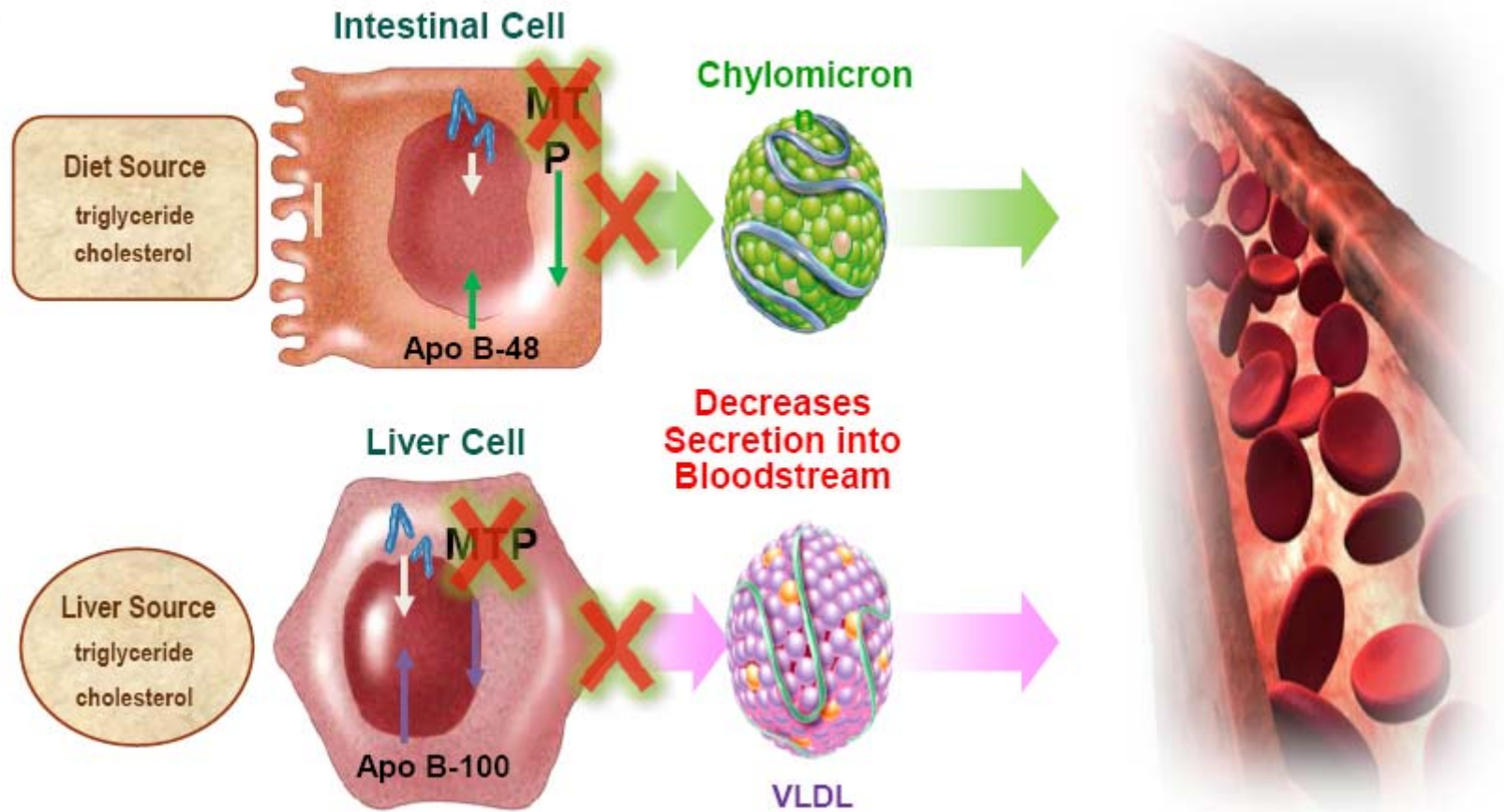


# Mipomersen for lowering LDL cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia



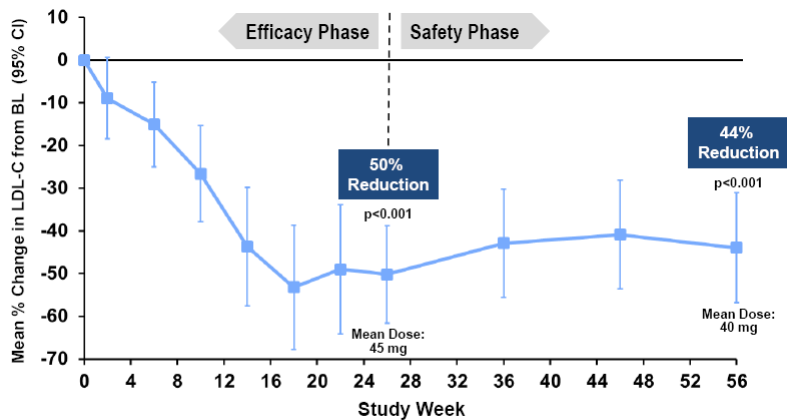
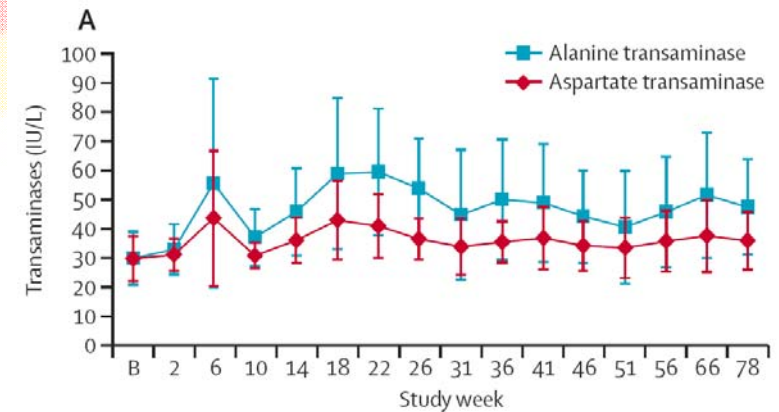
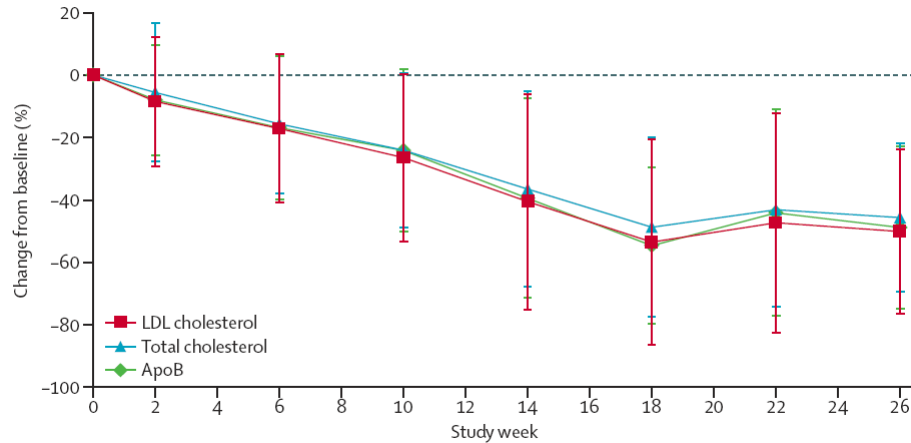
Raal FJ, et al. Lancet 2010; 375: 998–1006

# Lomitapide, A Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor: Mechanism Of Action

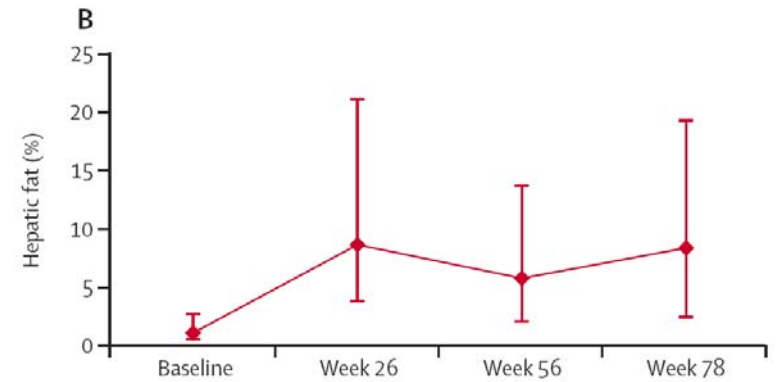




# Efficacy And Safety Of Lomitapide In Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolaemia

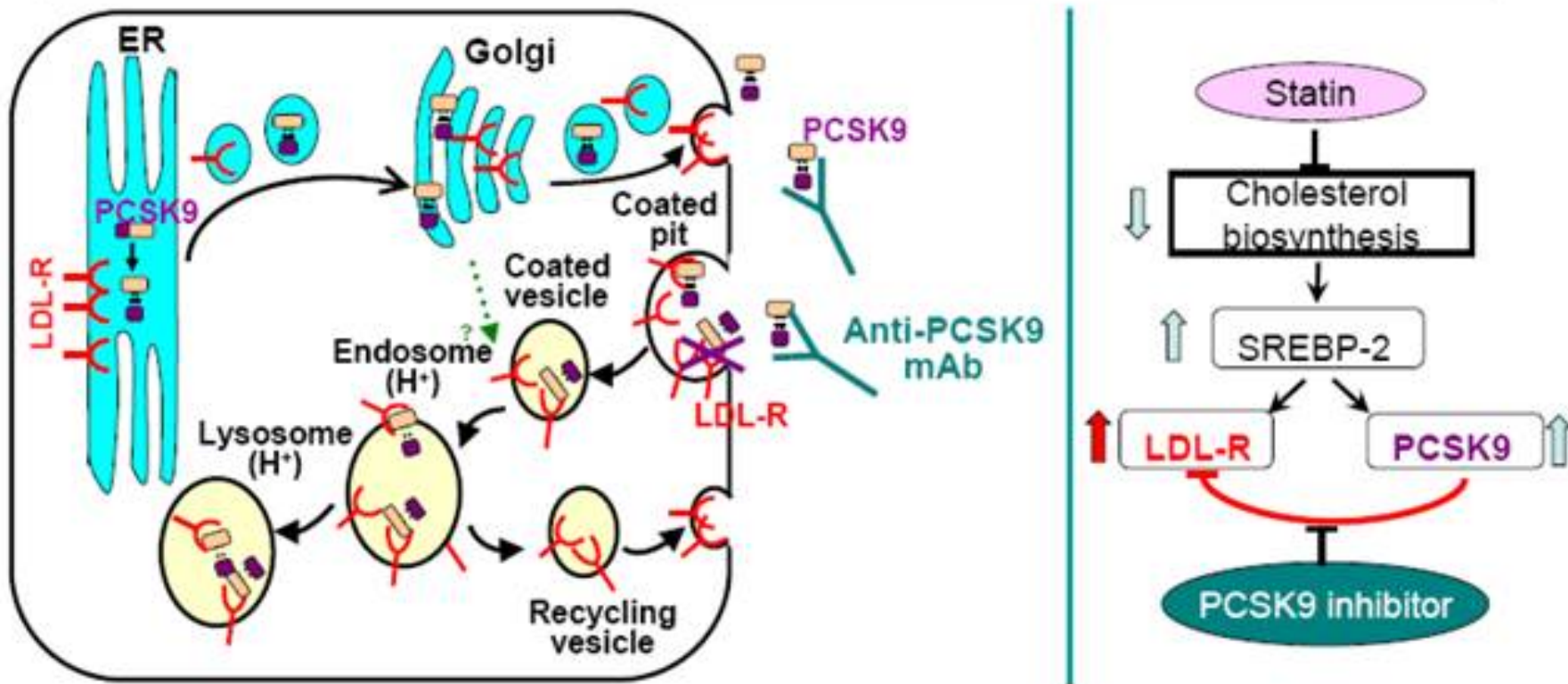


LDL-C 352 ± 116 (mg/dL): Baseline      168 ± 96 (mg/dL): Week 26      199 ± 123 (mg/dL): Week 56





# The Effects of PCSK9 on LDL Receptor Protein



# Ongoing Clinical Studies w/ PCSK9 Inhibitors

Drug	# of Studies
AMG 145	16
Alirocumab SAR236553 (REGN727)	13
LGT 209	1
PF-04950615 (RN316)	1
SPC5001	1
BMS-844421	1
ALN-PCS02	1
LY301514	1
CAT 2003	1

*Source: Clinicaltrials.gov accessed at September 29, 2013*

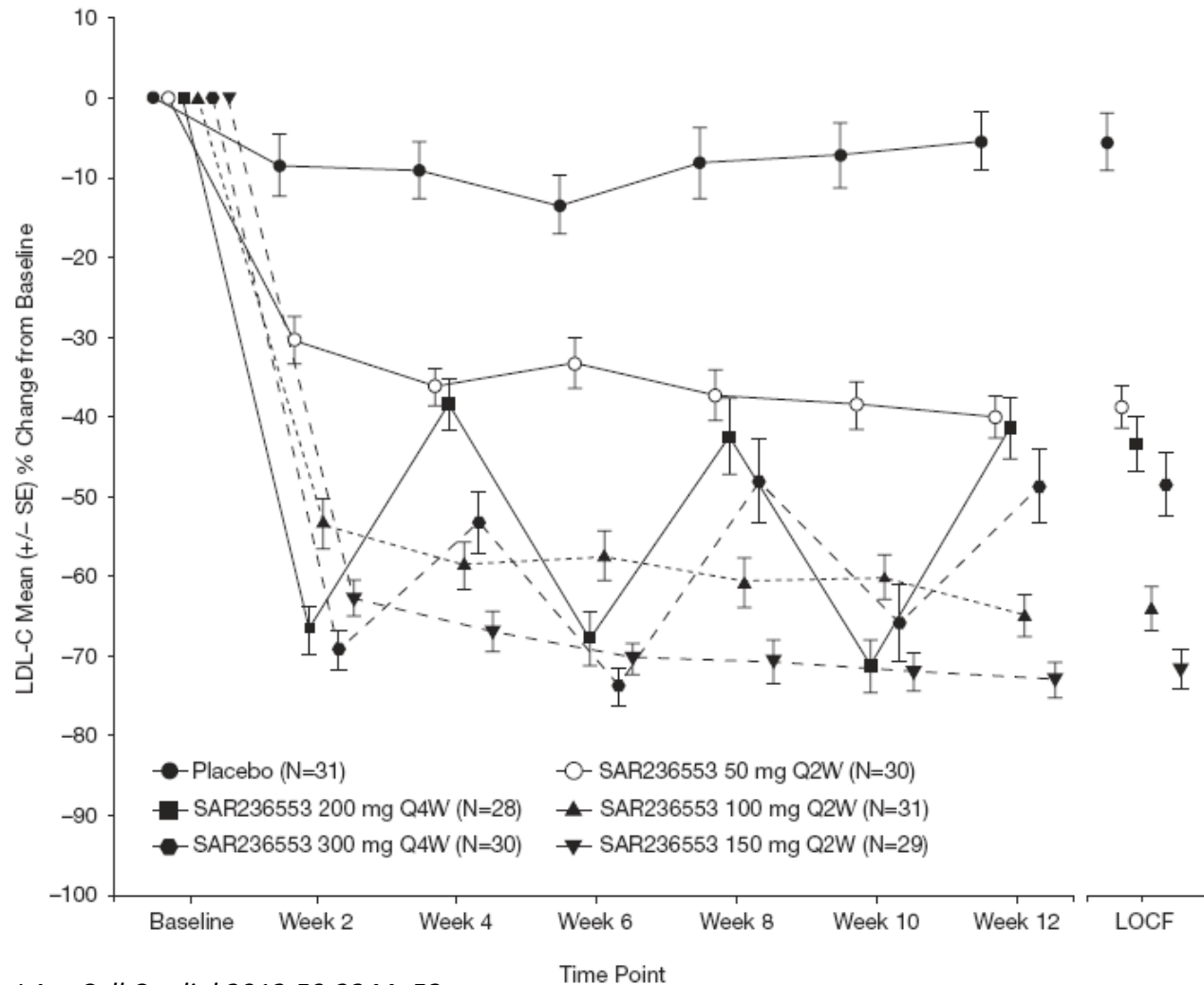
# LAPLACE-TIMI 57

## Mean Change in LDL-C from Baseline While Receiving Statin Therapy to Week 12 With AMG 145

Intervention	Baseline LDL-C (mg/dL)	% Change LDL-C	Attained LDL-C (mg/dL)
Placebo	124		
AMG 145 70 mg Q2W	120	42%*	73
AMG 145 105 mg Q2W	128	60%*	54
AMG 145 140 mg Q2W	120	66%*	45
AMG 280 280 mg Q4W	124	42%*	69
AMG 145 350 mg Q4W	124	50%*	60
AMG 145 420 mg Q4W	120	50%*	58

*Giugliano et al. Lancet 2012; 380: 2007-17*

# Alirocumab and LDL-Cholesterol in 12 Weeks



# Aterokleroz Derneği

## HDL'yi Yükseltmek

- Yaşam tarzı
  - Kilo vermek 5%-20%
  - Fiziksel egzersiz 5%-30%
  - Sigarayı bırakmak 5%
  - İlmli alkol tüketimi 8%
  - Akdeniz diyeti vs. %30 yağlı diyet 2%
- İlaçlar
  - Fibratlar 2- 10%
  - Statinler 3-12%
  - Niacin 10- 25
- Yeni girişimler
  - Kolesterol Ester Transfer Protein (CETP) Inhibitörleri
  - Niacin ER/Laropiprant
  - ApoA1 temelli girişimler
  - LCAT temelli yaklaşımlar
  - ABCA1 agonistleri

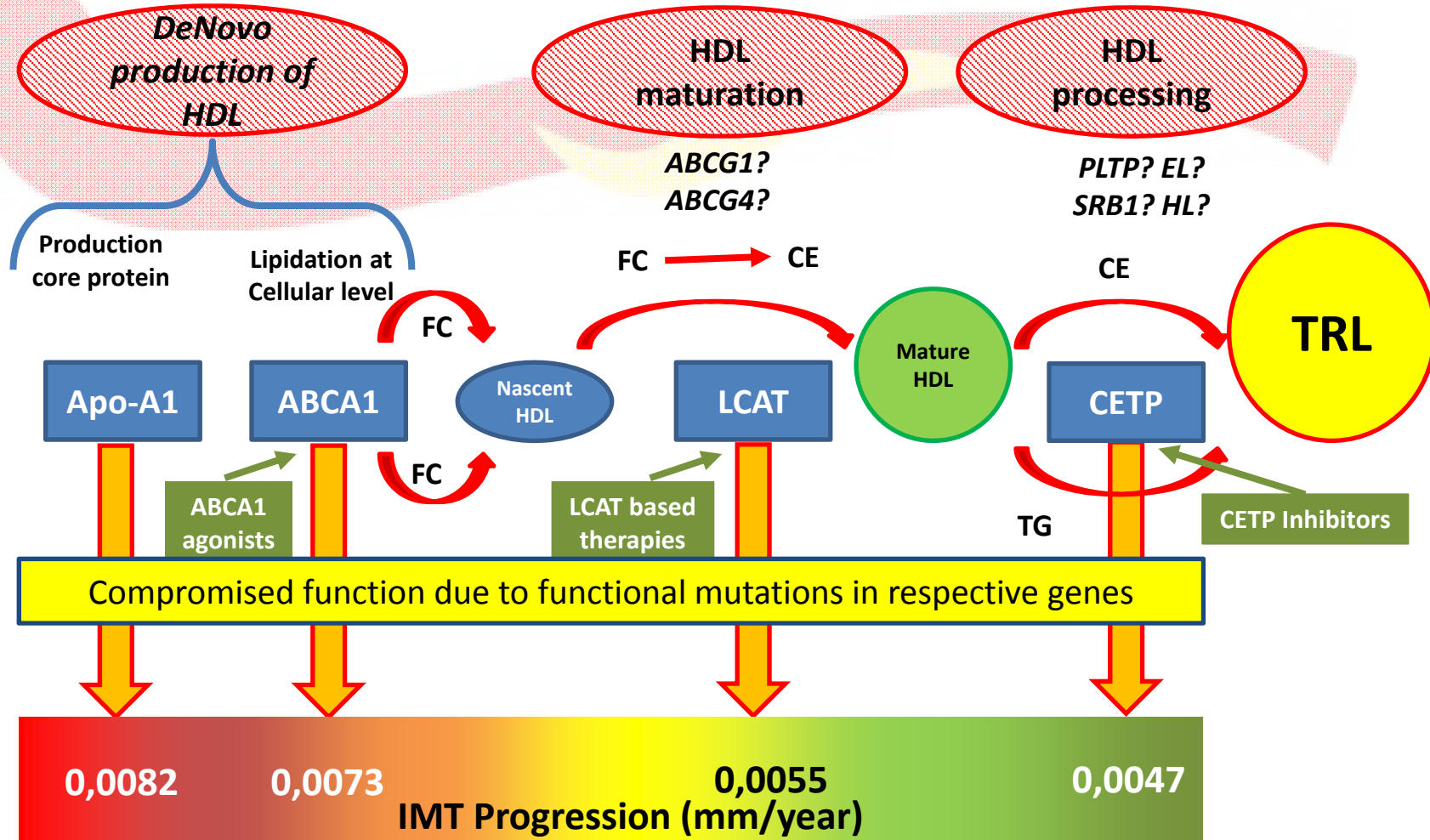
National Cholesterol Education Program. Circulation. 2002;106:3143-3421.

Roussel MA, et al. J Clin Lipidol . 2007;1:65-73.

Sacks FM, et al. Am J Med. 2002;113:13-24.



# HDL Metabolizmasının Nerelerine Müdahale Edilebilir?



Hovingh GK, et al. *Curr Opin Lipidol* 2005, 16:139–145

ABCA1, ATP-binding cassette transporter A1; ApoA-I, apolipoprotein A-I; CE, cholesterylester; CETP, cholesteryl ester transfer protein; EL, endothelial lipase; FC, free cholesterol; HL, hepatic lipase; IMT, intima media thickness; LCAT, lecithin : cholesterol acyltransferase; PL, phospholipid; PLTP, phospholipid transfer protein; SRB1, scavenger-receptor BI; TG, triglyceride; TRL, triglyceride rich lipoprotein

# Trial With Statin + CETPi Combination

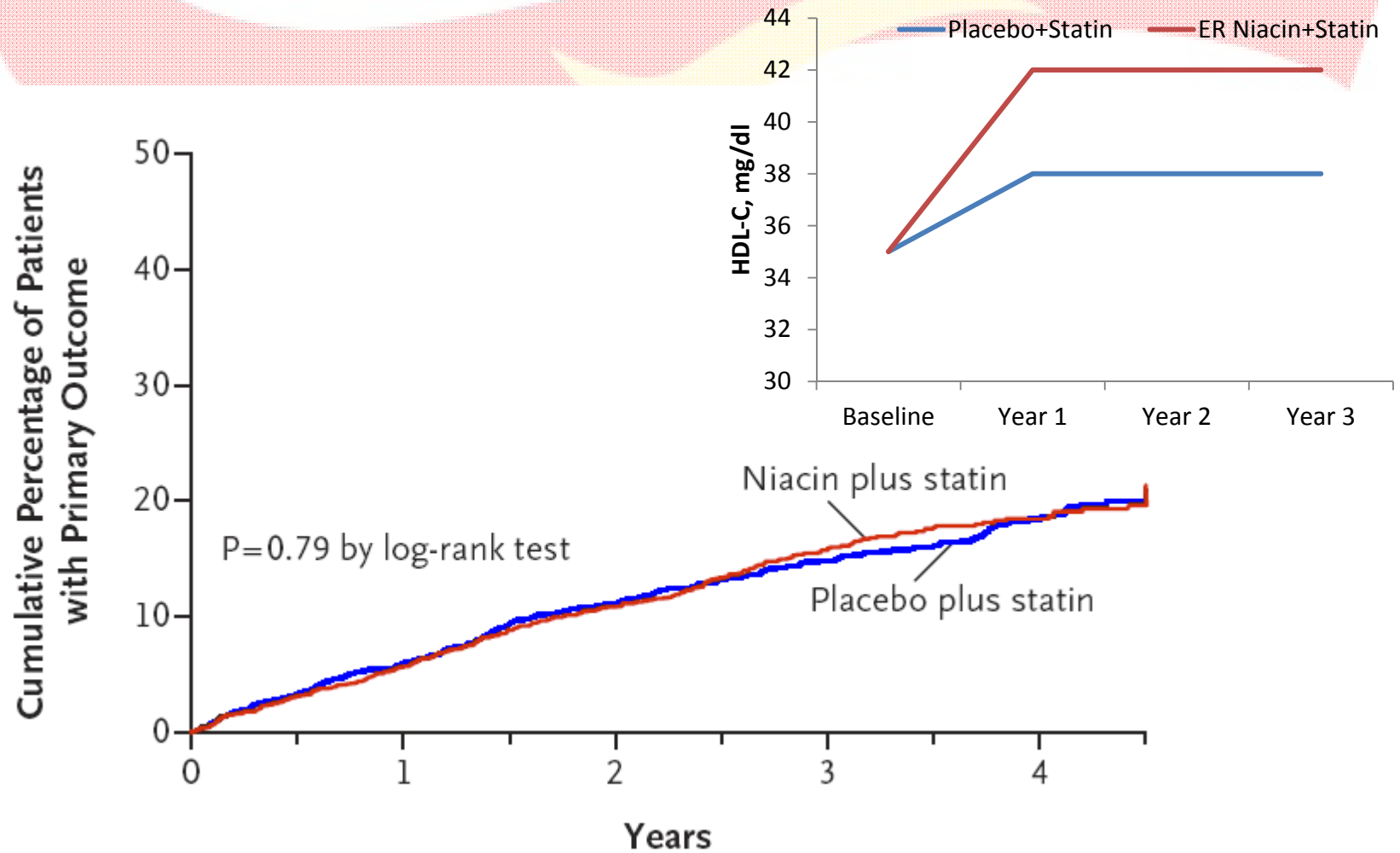
Trial	Therapy	End-point	N	Patients	Dates
ILLUMINATE	Statin ± Torcetrapib 60 mg	CVD	15,067	2° prev. or high risk 1°	Stopped 12/2006; Increased CVD and Deaths
dal-OUTCOMES	Statin ± Dalcetrapib 600 mg	CVD	18,000	Post ACS	Stopped 2012; No benefit
HPS 3-REVEAL	Atorvastatin ± Anacetrapib 100 mg	CVD	30,000	2° prev.	'11-'15 (4 yrs)
ACCELERATE	Statin ± Evacetrapib 100 mg	CVD	12,000	2° prev.	'13-'17

# Atorvastatin + Torcetrapib (ILLUMINATE) Değişimi

Variable	Atorva Only (N = 7534)	Torcetrapib + Atorva (N = 7533)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Primary composite outcome†</b>	<b>373 (5.0)</b>	<b>464 (6.2)</b>	<b>1.25 (1.09–1.44)</b>	<b>0.001</b>
<b>Secondary &amp; tertiary outcomes</b>				
Death from coronary heart disease	33 (0.4)	40 (0.5)	1.21 (0.77–1.92)	0.41
Nonfatal myocardial infarction	118 (1.6)	142 (1.9)	1.21 (0.95–1.54)	0.13
Stroke	40 (0.5)	43 (0.6)	1.08 (0.70–1.66)	0.74
<b>Hospitalization for unstable angina</b>	<b>201 (2.7)</b>	<b>270 (3.6)</b>	<b>1.35 (1.13–1.62)</b>	<b>0.001</b>
<b>Death from any cause</b>	<b>59 (0.8)</b>	<b>93 (1.2)</b>	<b>1.58 (1.14–2.19)</b>	<b>0.006</b>
<b>Coronary revascularization procedure</b>	<b>403 (5.3)</b>	<b>505 (6.7)</b>	<b>1.27 (1.11–1.44)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Peripheral vascular disease (PAD)</b>	<b>159 (2.1)</b>	<b>110 (1.5)</b>	<b>0.69 (0.54–0.88)</b>	<b>0.003</b>
<b>Hospitalization for CHF</b>	<b>50 (0.7)</b>	<b>84 (1.1)</b>	<b>1.69 (1.19–2.39)</b>	<b>0.003</b>
<b>Major CVE and coronary revasc.</b>	<b>589 (7.8)</b>	<b>738 (9.8)</b>	<b>1.27 (1.14–1.42)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Major CVE, coronary revasc., and PAD</b>	<b>723 (9.6)</b>	<b>820 (10.9)</b>	<b>1.15 (1.04–1.27)</b>	<b>0.008</b>

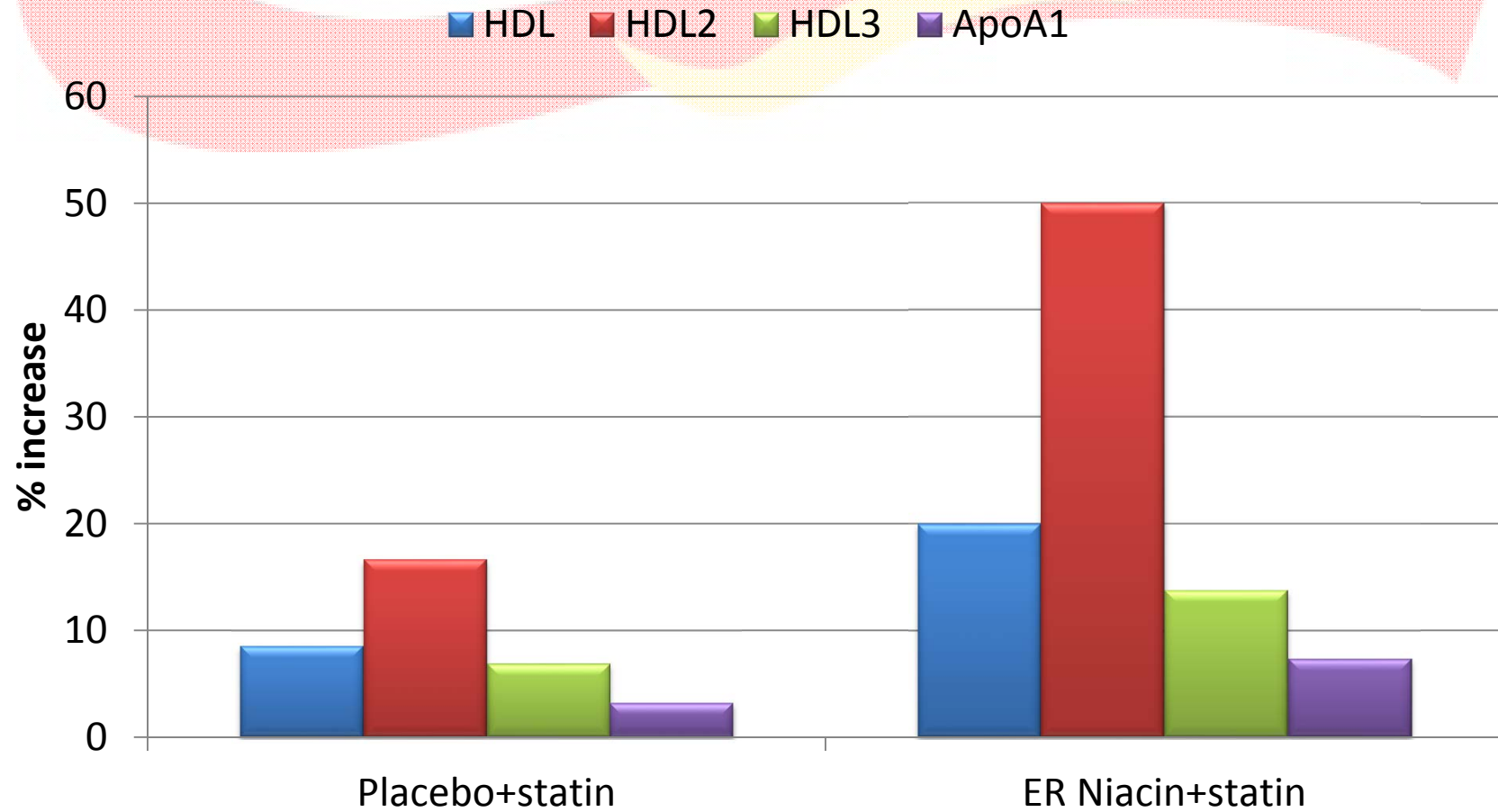
Barter PJ, et al. N Engl J Med 2007;357:2109-22.

# AIM-HIGH- ER Niacin added to Statin



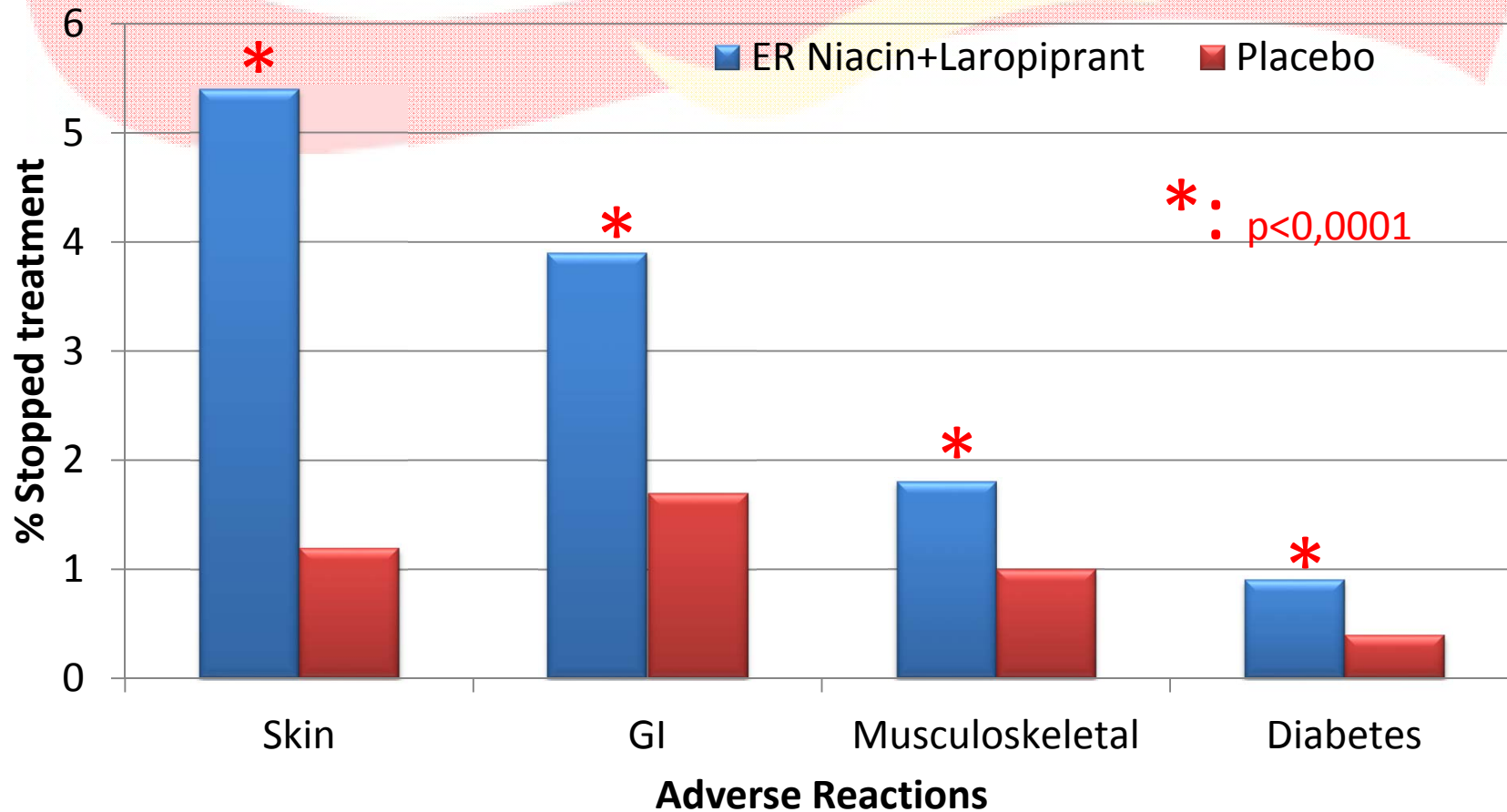
# AIM HIGH- ER Niacin added to statin

## % Increases in HDL Fractions at Year 3

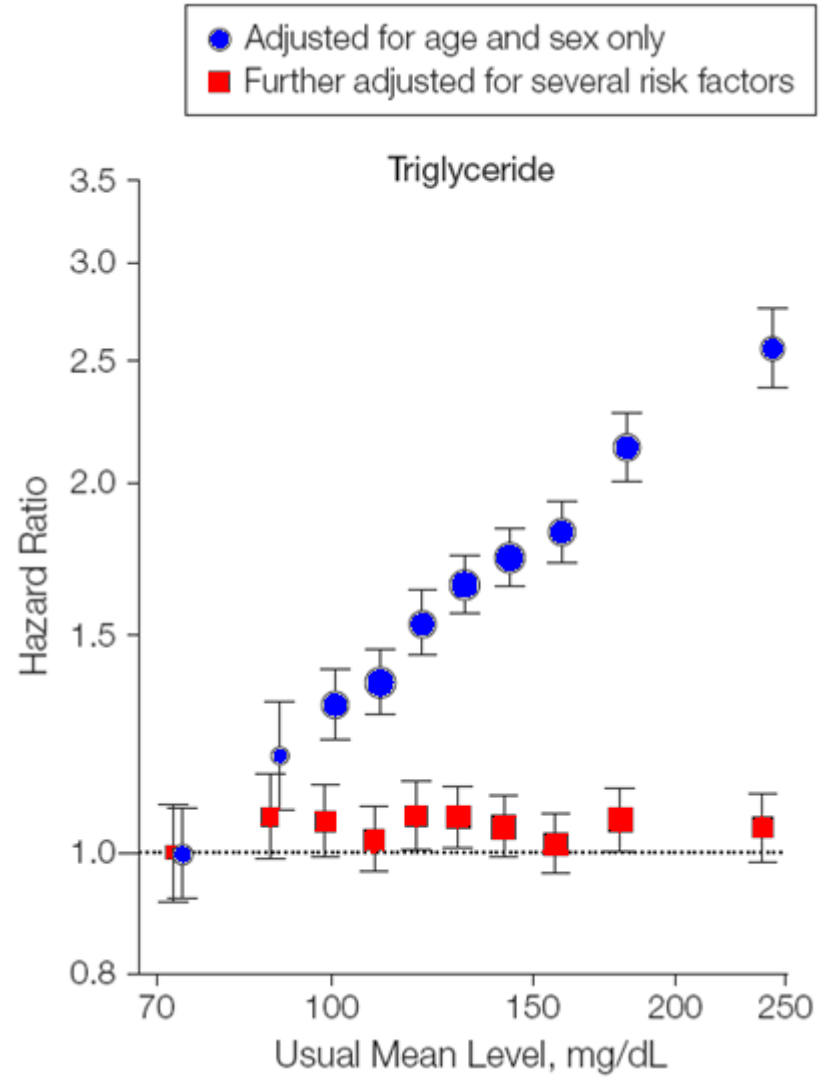




# HPS2-THRIVE: Niacin+Laropiprant vs. Placebo over Simvastatin Treatment



# Trigliseridler ve KKH Riski



# Ateroskleroz Derneği

## Eve Servis Mesajlar

- Aterojenik kolesterol LDL-C veya non HDL-C'dir.
- Primer koruma için, tedaviye kardiyovaskuler risk rehberlik etmelidir.
- Sekonder koruma için optimal LDL-K < 70 mg/dL (1.8 mmol/L) (veya non-HDL-C of < 100 mg/dL [2.6 mmol/L]) alınır ve çoğu hastada maksimal statin tedavisi gerekir (IAS).
- Statin problemleri araştırılarak tedavi edilmelidir.
- Azami yaşam tarzı değişiklikleri ihmal edilmemelidir.
- Hiperlipidemi tedavisinde ümit veren yeni tedaviler vardır, fakat henüz çalışmalar yetersizdir.