



**14 - 17 Kasım 2020
ONLINE KONGRE**



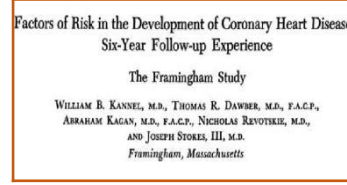
Sekonder Korunmada Antihiperlipidemik İlaç Seçimi

Dr.Meral KAYIKCIOGLU,
Ege Tıp F, Kardiyoloji AD, İzmir

 @MeralKayikcoglu
meral.kayikcioglu@gmail.com



1908-13
Kolesterolün
aterosklerozla
ilişkilendirilmesi ¹⁻²



1961
Kolesterolün KV
Risk faktörü
Kabulü ⁴



1987
İlk statinin
Onayı ⁶

1948
Framingham
Çalışmasının
başlaması ³



3 ayrı nesil katılımcı

1985
Nobel Tıp Ödülü
LDL reseptörü
keşfi ⁵



J. Goldstein ve M. Brown

**PCSK9
2007**

Yeni ilaçlar – yeni umutlar
2012

İlaç	Mekanizma	
PCSK9'a inh	LDL reseptör yıkımını inh	SC
Apo B antisense oligonukleotidler (mipomersen)	KC'de Apo-B içeren partikül sent inh	SC
Mikrozomal TG transfer protein inh (Lomitapide)	Nascent Apo B'nin VLDL ve şilomikronlara transferini inh	PO

1. Anitschkow, N., and Chalutow, S. (Translated by Mary Z. Pelias). 1913. Arteriosclerosis 3(2), 178—82 (Anichkov's Theory of
2. Konstantinov IE, et al. Texas Heart Inst J. 2006;33:417-423.
3. Framingham Heart Study. <https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/index.php>
4. Kannel WB, et al. Ann Intern Med. 1961;55:33-50.
5. Brown MS, Goldstein JL. Nobel lecture 1985.
6. Tobert JA. Nat Rev Drug Discov. 2003;2:517-526.

Kolesterolün düşürülmesi ile KV mortalite ↓↓

Risk faktörü tanımı

T. Kolesterol %10 ↓ sonucu

KAH mortalitesi %15 ↓

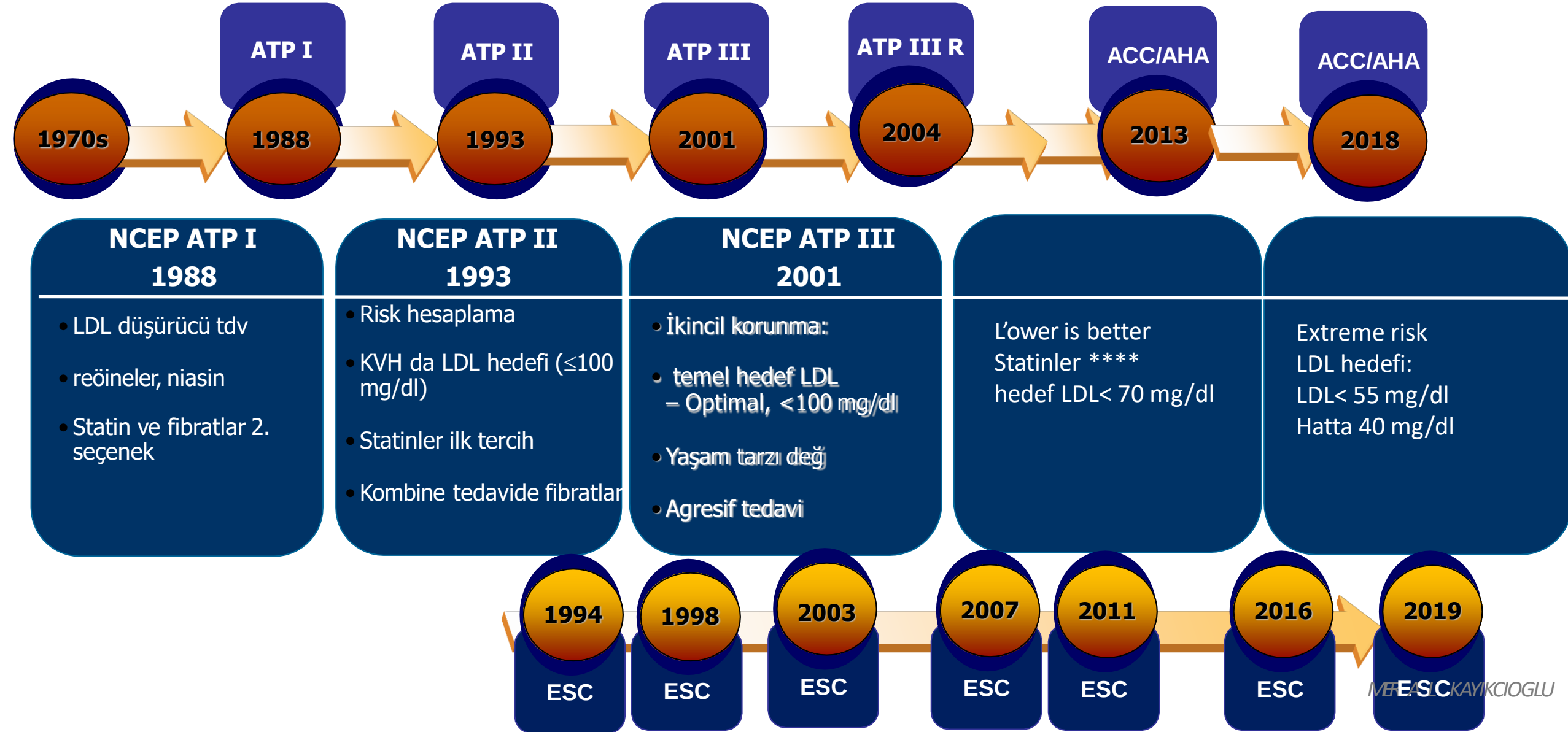
Toplam mortalite %10 ↓

LDL düşürücü yöntemler

- Diyet
- LDL aferezi
- İleal by-pass (POSCH çalışması)
- Anti lipid ajanlar (Statinler, PCSK9 inh, ezetimibe...)

**KV ölümdede azalma
sağlanıyor!**

Lipid kılavuzları



Lipidler ve KAH ilişkisi (kanıtlar)

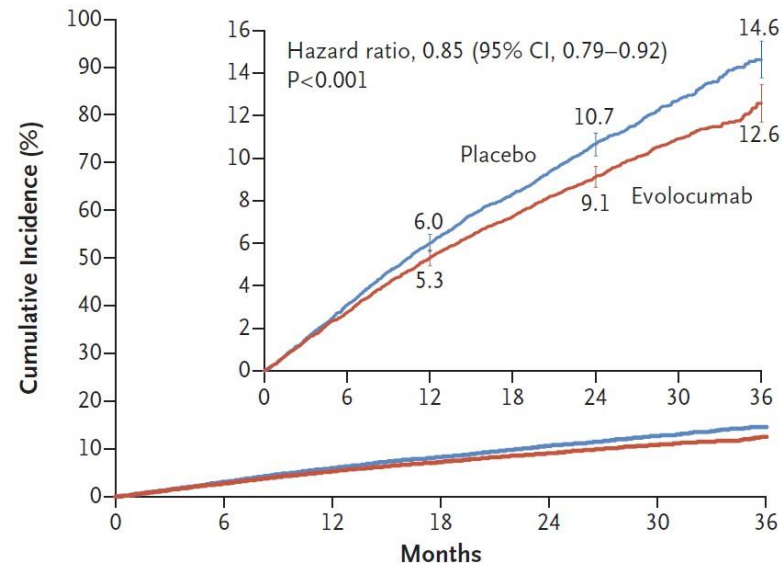
	LDL-K	TG	HDL-K
Epidemiyoloji	√	√	?
İnsan genetiği	√	√	-
Randomize çalışmalar	√	+	-

Daha düşük daha iyi kanıtları



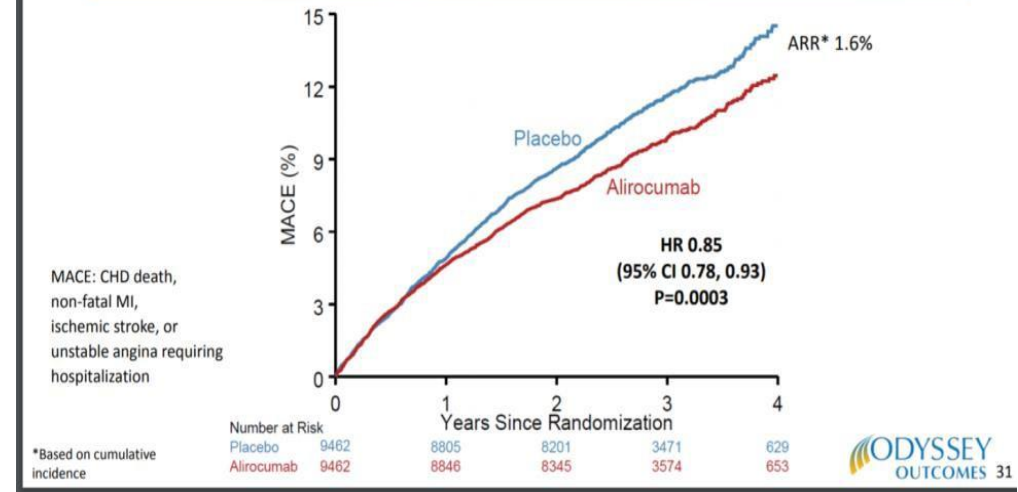
FOURIER

A Primary Efficacy End Point



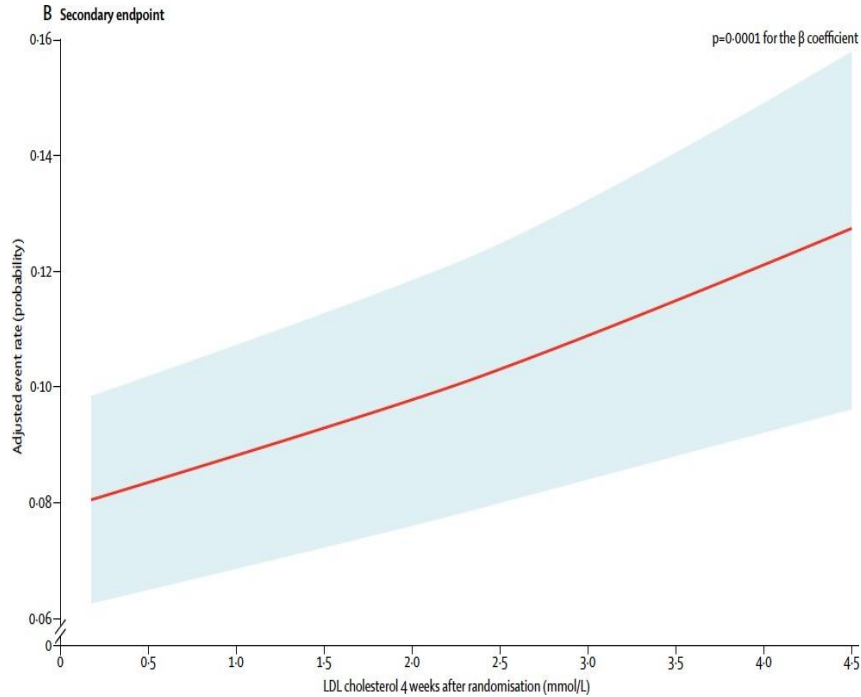
ODYSSEY Outcomes

Primary Efficacy Endpoint: MACE

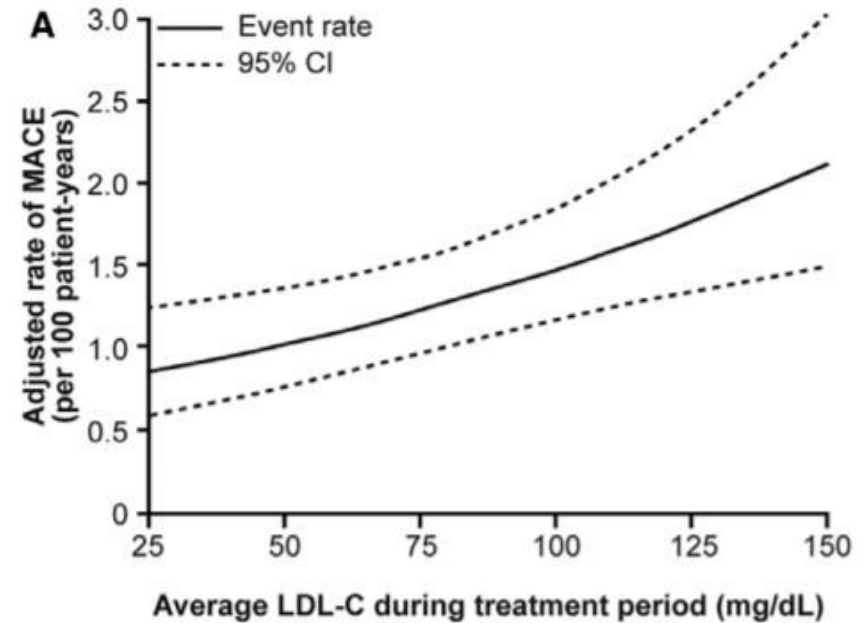


Çok düşük düzeyde bile risk azalması devam ediyor: Eşik yok, güvenli

FOURIER



ODYSSEY trials



Mendelian randomization çalışmaları

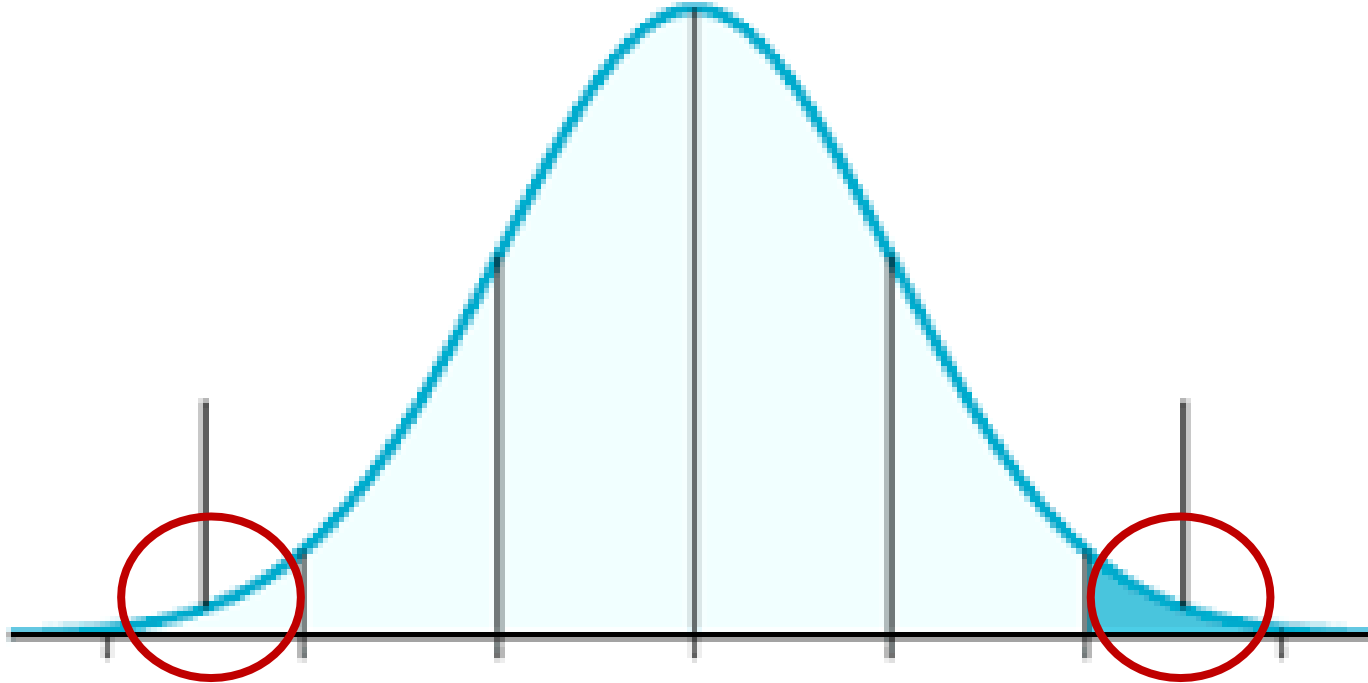
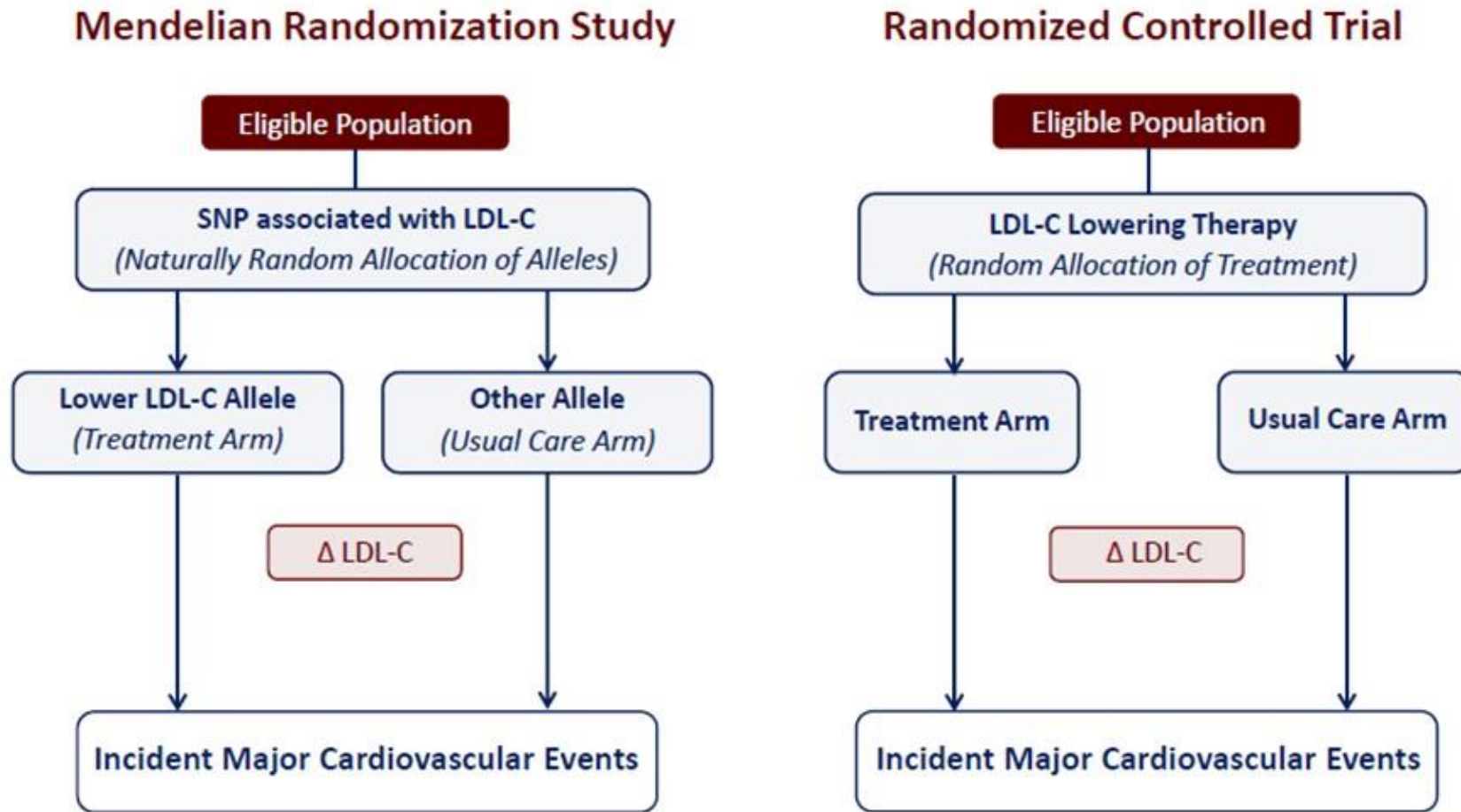


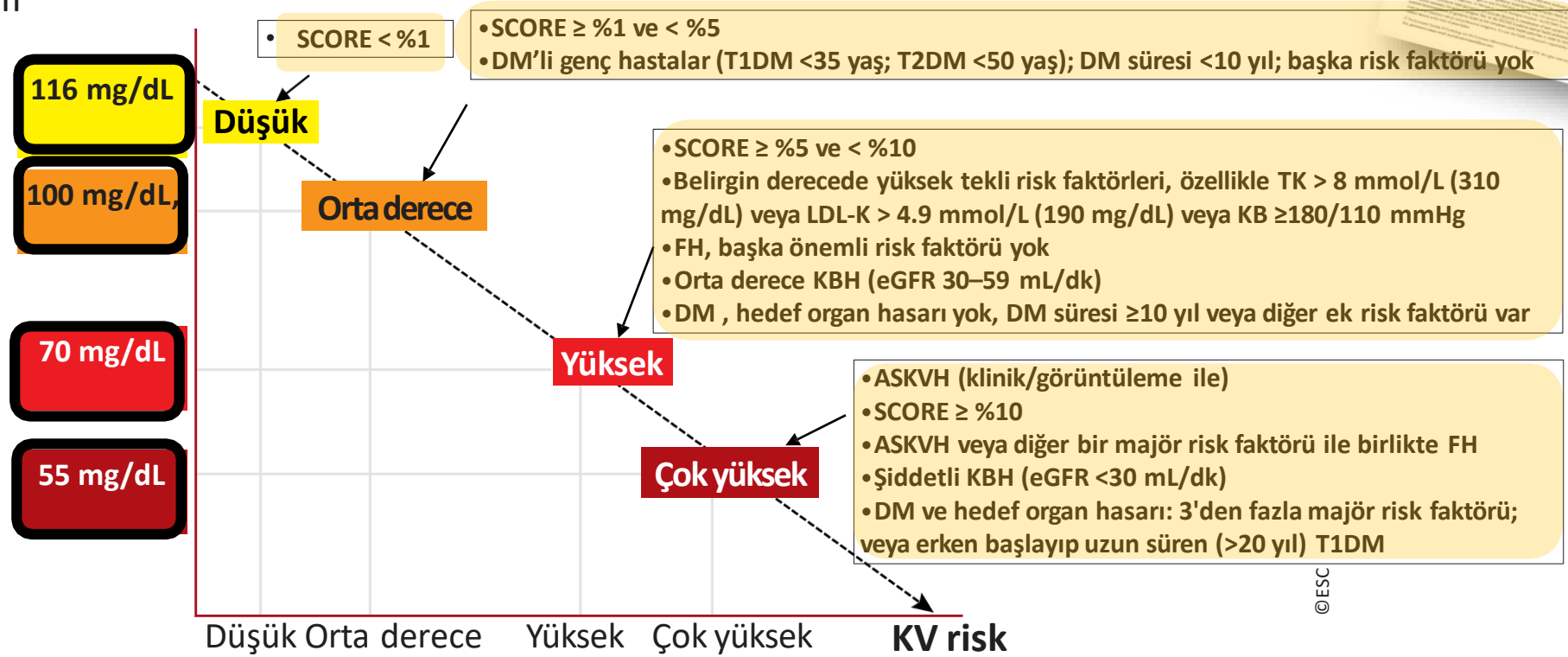
Figure: Analogy Between a Mendelian Randomization Study and a Randomized Trial



Bütünsel KVH riski kategorileri için LDL-K tedavi hedefleri

LDL-K için tedavi hedefi

Ve başlangıca göre ≥ 50 azalma



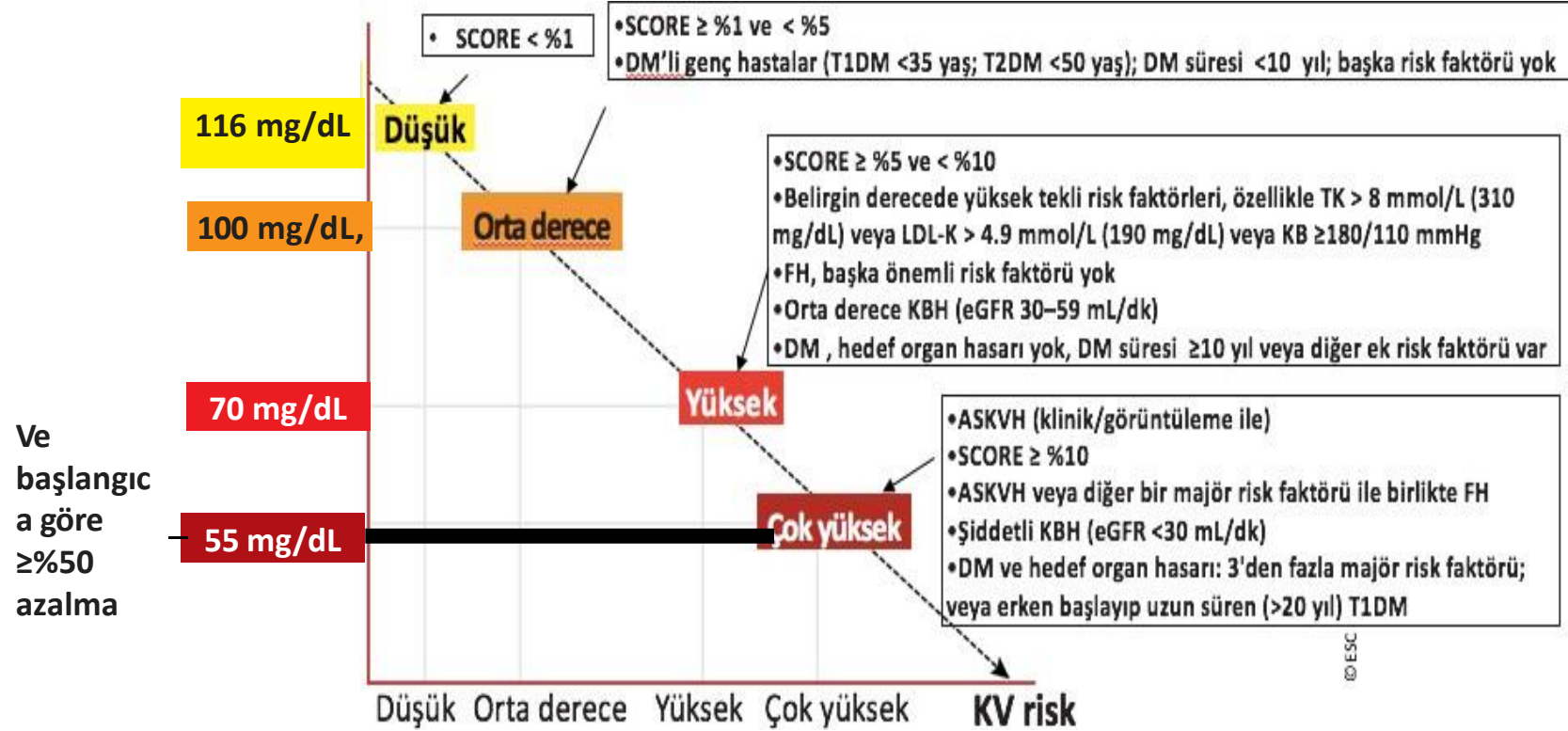
- 55 y Erkek KAH (+)
- Yeni tanı stabil KAH
- Erken aile KAH öyküsü
- Başka RF yok

T. Kol	250 mg/dl	6.2 mmol/l
TG	80 mg/dl	0.9 mmol/l
HDL-K	47 mg/dl	1.2 mmol/l
LDL-K	160 mg/dl	4.1 mmol/l

- Nasıl tedavi edelim?

Çok yüksek riskli-ikincil korunma

LdL tedavi hedefi



- 55 y Erkek
- CT – Agatson skoru 120
- Erken aile KAH öyküsü
- Başka RF yok

T. Kol	250 mg/dl	6.2 mmol/l
TG	80 mg/dl	0.9 mmol/l
HDL-K	47 mg/dl	1.2 mmol/l
LDL-K	160 mg/dl	4.1 mmol/l

- Nasıl tedavi edelim?

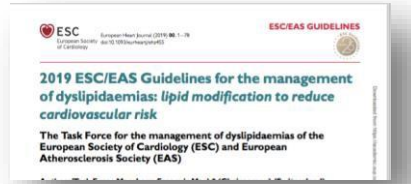
Sekonder korunma?

Risk puanlamasına gerek olmadan yüksek veya çok yüksek KVH riski altındadırlar:

1. belgelenmiş KVH,
2. diyabet,
3. Ailevi hiperkolesterolemi,
4. KBY
5. karotis veya femoral plakları, koroner arter kalsiyum (KAK) skoru > 100 veya aşırı Lp (a) yüksekliği olan hastalar

Aterosklerotik KV hastalığının risk değerlendirmesi için yapılan KV görüntülemeye yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzey
Ultrasonografide arteriyel (karotid ve/veya femoral) plak yükü, düşük veya orta riskli bireylerde risk değiştirici olarak düşünülmelidir.	IIa	B
BT ile yapılan KAK skor değerlendirmesi, düşük veya orta riskli asemptomatik bireylerin KV risk değerlendirmesinde risk değiştirici olarak düşünülmelidir.	IIa	B

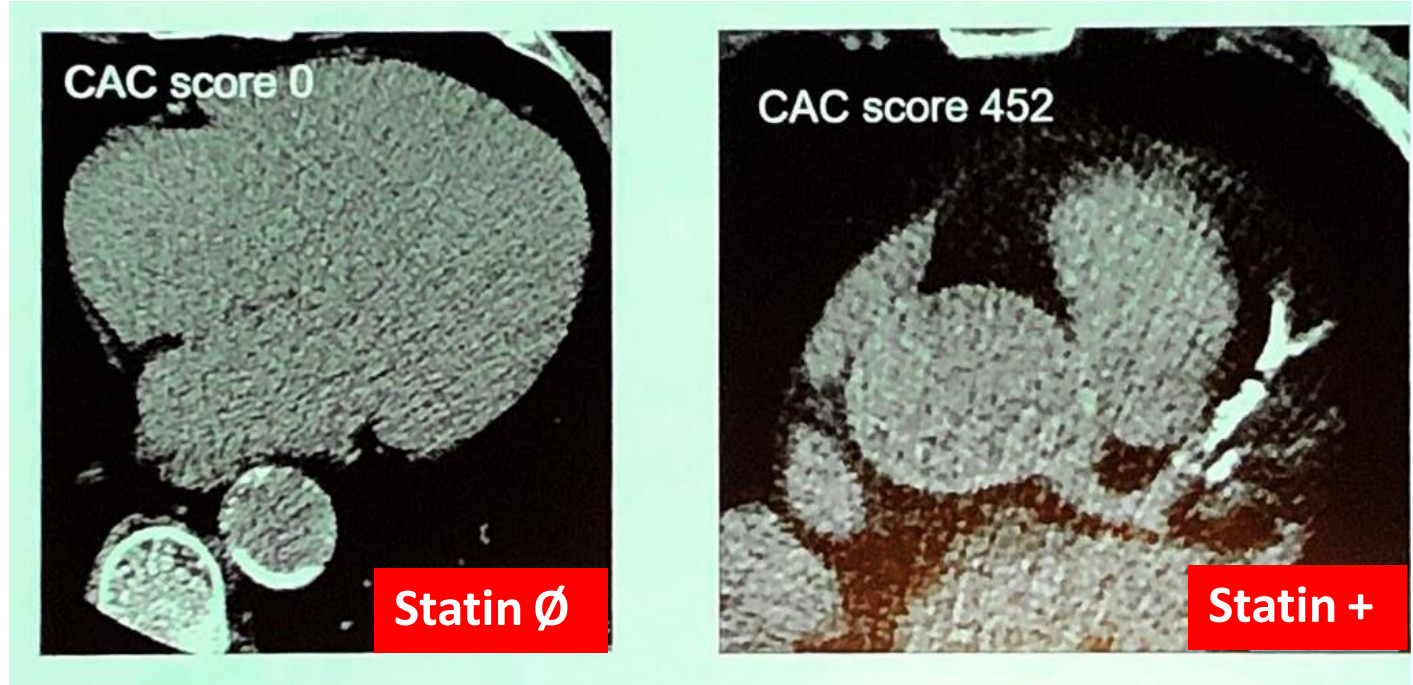


- 55 y Erkek
- Erken aile KAH öyküsü
- Başka RF yok

T. Kol	250 mg/dl	6.2 mmol/l
TG	80 mg/dl	0.9 mmol/l
HDL-K	47 mg/dl	1.2 mmol/l
LDL-K	160 mg/dl	4.1 mmol/l

- Nasıl tedavi edelim?

KAK değeri aynı risk düzeyinde statin başlamak için belirleyici



- 55 y Erkek KAH (+)

12 ay önce AKS ve halen yoğun etkili statin alırken

- Yeni tanı stabil KAH
- Erken aile KAH öyküsü
- Başka RF yok

T. Kol	250 mg/dl	6.2 mmol/l
TG	80 mg/dl	0.9 mmol/l
HDL-K	47 mg/dl	1.2 mmol/l
LDL-K	54 mg/dl	1.4 mmol/l

- Nasıl tedavi edelim?

Sekonder korunma



LDL hedefi için Öneriler

İkincil önlemede, çok yüksek risk altında olan^c hastalar için, LDL-K başlangıç seviyesinde^d en az %50 azalma ve LDL-K hedefi olarak <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) önerilir.

Maksimum tolere edilebilen statin tedavisi alırken 2 yıl içinde ikinci bir vasküler olay yaşayan (birinci olay ile aynı tip olmak zorunda değildir) ASKVH'li hastalar için, LDL-K hedefi olarak <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) düşünülebilir.

Sınıf

Düzye

I

A

IIb

B

- 55 y Erkek KAH (+)
- Yeni tanı stabil KAH
- Erken aile KAH öyküsü
- Başka RF yok

T. Kol	250 mg/dl	6.2 mmol/l
TG	80 mg/dl	0.9 mmol/l
HDL-K	47 mg/dl	1.2 mmol/l
LDL-K	160 mg/dl	4.1 mmol/l

- Nasıl tedavi edelim?

Çok yüksek riskli sekonder korunma

LDL düşürücü Farmakolojik tedavi Önerileri



Farmakolojik tedavi için Öneriler	Sınıf	Düzey
Belirli bir risk seviyesi için ortaya konmuş hedeflere ulaşmak için tolere edilebilen en yüksek doza kadar yüksek yoğunluklu statin verilmesi tavsiye edilir	I	A
Hedeflere ^c maksimum tolere edebilen statin dozu ile ulaşılamazsa, ezetimib ile kombinasyon önerilir.	I	B
İkincil önleme amacıyla, azami tolere edilebilen statin ve ezetimib dozu ile hedeflerine ^c ulaşamayan, çok yüksek risk altında olan hastalar için bir PCSK9 inhibitörü ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir.	I	A



Çok yüksek riskli AKS de lipit tedavisi

- 55 y erkek AKS
- Aile öyküsü
- Başka RF yok

T. Kol	290 mg/dl
TG	80 mg/dl
HDL-K	47 mg/dl
LDL-K	203 mg/dl

- Nasıl tedavi edelim?



Öneriler	Sınıf	Düzey
Herhangi bir kontrendikasyon belirtisi veya kesin bir intolerans öyküsü olmayan tüm AKS hastalarında, başlangıçtaki LDL-K değerlerinden bağımsız olarak, yüksek doz statinin mümkün olduğu kadar erken başlatılması veya sürdürülmesi önerilir.	I	A
LDL-K hedefinde <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) ve başlangıçtaki LDL-K değerlerinden en az %50'lik bir düşüşün elde edilip edilmediğini belirlemek için, AKS'den 4-6 hafta sonra , lipit seviyeleri yeniden değerlendirilmelidir. Eş zamanlı olarak, doz güvenliği ile ilgili konular ele alınmalı ve statin tedavi dozları bunlara uyacak şekilde ayarlanmalıdır.	Ila	C
Maksimum tolere edilebilen statin dozu ile LDL-K hedefine 4-6 hafta içinde ulaşılamazsa, ezetimib ile kombinasyon önerilir.	I	B
Maksimum tolere edilebilen statin dozu ve ezetimib ile LDL-K hedefine 4-6 hafta içinde ulaşılamazsa, tedaviye bir PCSK9 inhibitörünün eklenmesi önerilir.	I	B
AKS ile acile başvuran ve LDL-K seviyeleri zaten maksimum tolere edilmiş statin dozu ve ezetimib kullanılmasına rağmen hedefte olmayan hastalar için, olaydan hemen sonra bir PCSK9 inhibitörü eklenmesi (mümkünse, AKS olayı için hastaneye yatırılırken) düşünülmelidir.	Ila	C

Lipit düşürücü tedavinin gücü

Tedavi	LDL-K'deki ortalama azalma
Orta derecede güçlü statin	$\approx 30\%$
Yüksek güçlü statin	$\approx 50\%$
Yüksek güçlü statin + ezetimib	$\approx 65\%$
PCSK9 inh	$\approx 60\%$
PCSK9 inh + yüksek güçlü statin	$\approx 75\%$
PCSK9 inh + yüksek güçlü statin + ezetimib	$\approx 85\%$



TKD-KV risk faktörleri meta-analizi

Dislipidemi sıklığı ve Lipid verileri

Prevelans	LDL-Kolesterol > 130 mg/dL	HDL-kolesterol K 50, E 40 mg/dL sınırına göre	Trigliserid > 150 mg/dL
Toplam	%29,1 (%95 GA 23,6-35,0)	%46,1 (%95 GA 42,4-49,9)	%36,5 (%95 GA 30,6-42,5)
Kadın	%30,2 (%95 GA 24,7-36,1)	%50,7 (%95 GA 47,7-53,6)	%32,0 (%95 GA 26,6-37,8)
Erkek	%27,8 (%95 GA 22,3-33,6)	%41,1 (%95 GA 36,1-46,3)	%41,3 (%95 GA 34,9-47,8)

TKD-KV risk faktörleri meta-analizi

Dislipidemi sıklığı ve Lipid verileri

Her 10 kişiden 3'ünde Hiperkolesterolemi ($\text{LDL-K} > 130\text{mg/dl}$)



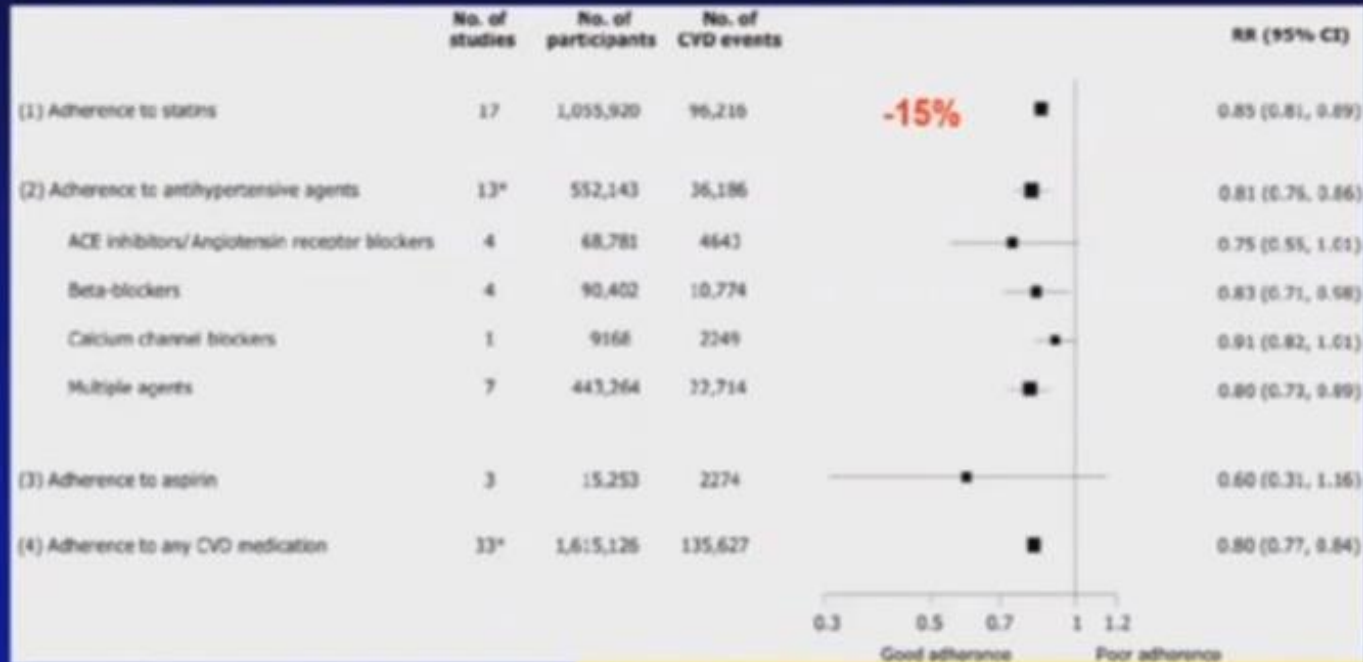
Her 2 kişiden 1'inde düşük HDL-K ($\text{K} \leq 50\text{mg/dl}$, $\text{E} \leq 40\text{mg/dl}$)



Her 3 kişiden 1'inde TG yüksekliği ($\text{TG} \geq 150\text{mg/dl}$)



Nonadherence is a modifiable risk factor : Relative risk for CVD in good vs poor adherence Meta-analysis of 44 studies, n= 1 978 919



Eur Heart J 2013;34:2940

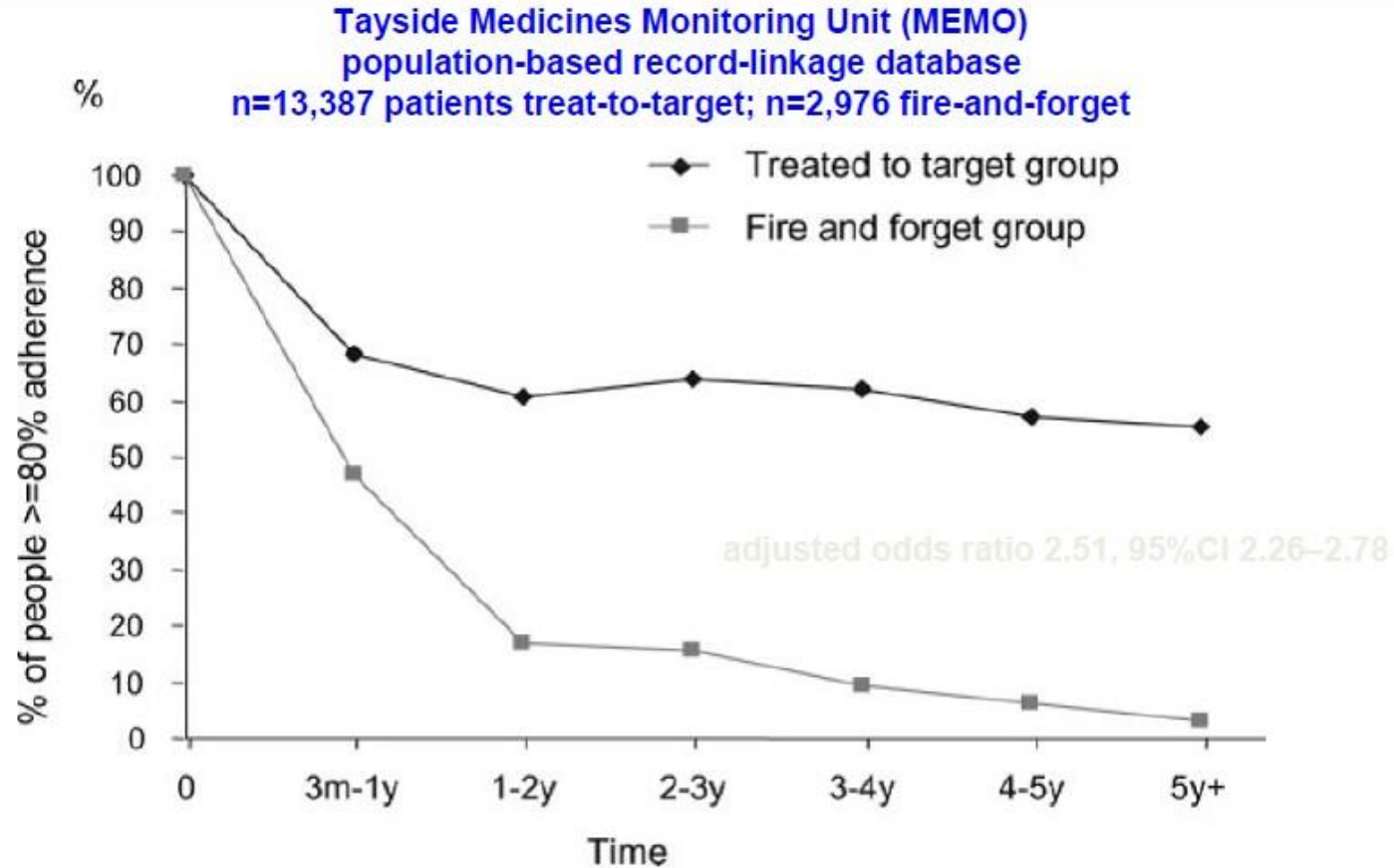
9% of all CVD events in Europe could be attributed to poor adherence to vascular medications alone

www.eas2020.com

Sn Lale Tokgozoglu'nun sunumundan

MERAL KAYIKCIOGLU

Tedavi devamlılığı



Wei et al., *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2007; 16: 385–92

Statin tedavisinin devamlılığı hayatta kalımı düzeltiyor

N = 229.918 on statin therapy, 1998 - 2006

Proportion of days covered with statin therapy during study period, %	Hazard ratio (95% CI), Primary-prevention cohort	Hazard ratio (95% CI), Secondary-prevention cohort
<10	1 (reference)	1 (reference)
10–19	1.35 (1.22–1.50)	1.28 (1.18–1.39)
50–59	0.77 (0.67–0.88)	0.69 (0.63–0.76)
>90	0.55 (0.49–0.61)	0.49 (0.46–0.53)

Shalev V et al. *Arch Intern Med* 2009; 169:260-8

COVID döneminde

Anti-lipid ilaç satışları artmış

Neden?

1. Hastalar karantina, evde hareketsizlik, beslenme vb de bozulma ile daha fazla ilaçlarını kullanmış olabilirler
2. Doğrudan eczaneden ilaç alındığından hekimlerin gereksiz ilaç kesimleri engellenmiş olabilir....

Statin v Placebo v No Treatment: n-of-1 Trial of Patient Symptoms The SAMSON Trial

Kasım 2020-AHA

CONCLUSION

- Patients really *do* get side-effects from statin tablets
- But 90% of their burden are elicited by placebo tablets, too
- An N-of-1 trial with no-tablet periods revealed this to patients clearly enough for 50% to successfully restart statins clinically
- **Side effects on statin tablets are mainly caused by the act of taking tablets, not what is in them.**

