

Derleme

Statin Dışı LDL Kolesterol Düşürücü Ajanlar

Dr. İrem Müge AKBULUT*, Prof. Dr. Adalet GÜRLEK*, Prof. Dr. Çetin EROL*

Öz

Düşük yoğunluklu lipoprotein yüksekliği, kardiyovasküler hastalıklar için en önde gelen risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların gerek primer, gerekse sekonder korunmasında en önemli ajanların başında statinler gelir. Öte yandan bazı durumlarda statin tedavisi, hedef LDL kolesterol düzeylerine ulaşmak için tek başına yeterli olamamaktadır. Statin intoleransı ve bazı yan etkiler ise, statin kullanımını kısıtlayarak hedef LDL kolesterol düzeylerine ulaşılmasını engelleyen durumlardır. Bu nedenle bazı durumlarda, etkin LDL kolesterol düşüşü sağlayabilmek için, statin dışı hipolipidemik ajanların kullanımı gerekli olabilmektedir. Bu yazıda, statin dışı LDL kolesterol düşürücü ajanlar gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: LDL kolesterol, Statin dışı ajan, Statin intoleransı

Non-Statın LDL Cholesterol Lowering Drugs

Abstract

High LDL cholesterol levels is one of the most important risk factors for cardiovascular diseases. As a result, statins are the leading agents for both primary and secondary prevention of the cardiovascular diseases. However, it is not always possible to reach the LDL cholesterol treatment goals with statin monotherapy. Statin intolerance and some side effects of statins also limit the use of statins, preventing to reach the LDL cholesterol treatment goals. As a result, in some situations, non-statin hypolipidemic agents may be necessary to ensure the effective LDL cholesterol fall. In this paper, non-statin hypolipidemic agents will be reviewed.

Keywords: LDL cholesterol, Non-statin agents, Statin intolerance

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: İrem Müge Akbulut, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara. e-posta: iremuge@yahoo.com

Geliş Tarihi: 15.08.2017 Kabul Tarihi: 20.09.2017

Giriş

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), karaciğerde sentezlenen ve periferik dokulara kolesterol taşınmasında rol oynayan bir lipoproteindir. LDL içeriğinde; apolipoprotein B-100, kolesterol, trigliseridler ve fosfolipidler yer alır. Bazı LDL partikülleri, apolipoprotein C-3 de taşıyabilir.¹ Başta LDL olmak üzere, apolipoprotein B-100 içeren lipoproteinlerin plazma konsantrasyonlarındaki artış, aterosklerozun gelişiminde rol oynar. Plazma LDL kolesterol düzeylerinde artışla seyreden ailesel dislipidemilerde, erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık sıklığında görülen artış da bu durumu desteklemektedir. Ayrıca hiperkolesterolemisi olan bireylerde hem primer hem de sekonder korumada, statinler ile plazma lipid düzeylerinde meydana gelen azalmanın sağkalım avantajı sağladığı pek çok çalışmada gösterilmiştir.

Öte yandan başta ailesel hiperlipidemiler olmak üzere bazı durumlarda, hedeflenen LDL kolesterol plazma

düzyelerine ulaşmak, tolere edilebilen maksimum statin dozlarına rağmen mümkün olamamaktadır. Bu durum, artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, hedeflenen plazma LDL kolesterol düzeylerine ulaşabilmek için, statinler ile statin dışı hipolipidemik ajanların kombinasyon tedavisi zaman zaman gerekli olmaktadır. Günümüzde LDL kolesterol düzeyini düşürmek amacıyla statinlerle kombine kullanılabilen pek çok ajan vardır. Bunlar; ezetimib, safra asit bağlayıcıları, proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri, mipomersan ve lomitapid'dir

1. Safra Asit Bağlayıcıları (Reçineler)

Safra asit bağlayıcıları, statinler piyasa sürülmeden önce kullanılmaya başlanmış olan kolesterol düşürücü ilaçlardır. 3 farklı safra asit bağlayıcı ajan mevcuttur: Kolestipol, kolestramin ve kolesevelam. Reçineler, büyük ve absorbe edilmeyen negatif yüklü polimerik moleküllerdir ve ince barsakta bulunan pozitif yüklü safra

asitlerine bağlanırlar. Bu sayede safra asitleri entero-hepatik sirkülasyondan kaçır ve fekal ekskresyonları artır.² Bunun sonucu olarak karaciğerde yeni safra asit sentezi artır ve LDLreseptör up-regülasyonu meydana gelerek dolaşımdaki LDL kolesterol miktarı azalır.

Safra asit bağlayıcılarının kullanımı ile kullanılan ajana ve dozuna bağlı olarak LDL kolesterol düzeyinde %5-30 oranında düşüş sağlanır.³ Gerek diğer hipolipidemik ajanlarla kombine kullanımda gerekse monoterapide, safra asit bağlayıcıları etkili bir LDL kolesterol düşüşü sağlar. HDL kolesterol düzeyleri üzerinde majör etkisi yoktur, bazı çalışmalarda %3-9'luk bir artış izlenmiştir.^{4,5} Öte yandan, reçineler trigliserid düzeyleri üzerinde olumsuz rol oynar. Plazma trigliserid düzeyi >400 mg/dL olan bireylerde, reçine kullanımı kontrendikedir. Safra asit bağlayıcılarının hipolipidemik etkilerinin yanı sıra başka olumlu metabolik etkileri de söz konusudur. Bunların en önemlisi; açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c düzeylerindeki azalmadır.⁶ Reçinelerin glikoz düşürücü etkilerinin mekanizması net olmamakla birlikte, inkretin hormonu olan glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1)'in glikoz aracılı salınımının artması gibi farklı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.^{7,8} Kolesevelam, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesi amacıyla kullanılmak üzere FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Safra asit bağlayıcılarının bir diğer olumlu etkisi ise CRP düzeyinde yol açtıkları azalmadır. Devaraj ve ark.'nın⁹ çalışmasında, kolesevelam kullanımı ile birlikte hs-CRP düzeylerinde plaseboya oranla %18'lik düşüş izlenmiştir.

Kolestramin ile plasebonun karşılaştırıldığı ve safra asit bağlayıcıları ile ilgili ilk büyük klinik sonlanım çalışması olan "The Lipid Research Clinics Coronary

Primary Prevention Trial (LRC-CPPT)", primer hiperkolesterolemisi olan 3.806 asemptomatik orta yaşlı erkek bireyde yürütülmüştür. 7.4 yıllık takibin sonunda kolestramin grubunda, plasebo ile kıyaslandığında LDL kolesterol düzeyinde %12,6, total kolesterol düzeyinde ise %8,5 düşüş izlenmiştir. Ayrıca kolestramin grubunda, plaseboya göre, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü %19 oranında azalmıştır.¹⁰ "The National Heart, Lung, and Blood Institute Type 2 Coronary Intervention Study" çalışmasında, kolestramin monoterapisinin koroner arterlerde ateroskleroz progresyonunu azalttığı ortaya konmuştur.¹¹ Öte yandan, tek başına statinler ile statinlerin safra asit bağlayıcıları ile kombine kullanımının karşılaştırıldığı bir klinik sonlanım çalışması yoktur.

Safra asit bağlayıcıları absorbe olmadıkları ve sistemik dolaşıma geçmedikleri için majör sistemik yan etkileri yoktur. Öte yandan, etki mekanizmaları ve yerleri itibarıyla, ciddi gastrointestinal yan etki profiline sahiptirler. Konstipasyon, şişkinlik, abdominal rahatsızlık hissi en sık görülen yan etkiler arasındadır.⁵ Bu yan etkiler, kolesevelamda en azdır. Öte yandan, statinlerde sıkça görülen karaciğer ve kas-iskelet sistemine ait yan etkiler, safra asit bağlayıcılarında izlenmez. Önceden var olan gastrointestinal sistem rahatsızlıkları olanlarda, yakın zamanda veya tekrarlayan intestinal obstrüksiyon öyküsü olanlarda veya plazma trigliserid düzeyi >400 mg/dL olanlarda, reçinelerin kullanımı kontrendikedir. Reçinelerin gebelik kategorisi B olup, gebelikte ve laktasyonda kullanılabilirler¹² (Tablo 1).

2. Ezetimib

Ezetimib, jejunumda yer alan intestinal hücrelerde bulunan, kolesterol ve fitosterol absorpsiyonunu sağlayan Niemann - Pick C1-benzeri 1 (NPC1L1) proteininin

Tablo 1: Safra asit bağlayıcılarının doz şemaları

	Günlük Doz&Kullanım Şekli	Kullanım önerileri
Kolesevelam	1x3,75 gr veya 2x1,875 g	- Yemeklerde birlikte alınmalı - Oral süspansiyon ve tablet formları mevcut
Kolestramin	- Başlangıçta: günde 1-2 kere 4 g/gün - ≥1 aylık aralıklarla idame doza geçilir: günde 2 doz şeklinde 8-16 g/gün - Maksimum doz:24 g/gün	- Yemeklerde birlikte alınmalı - Günde 2 kere kullanımı önerilmekle birlikte 1-6 doz şeklinde alınabilir
Kolestipol	- Granül formu; - Başlangıçta: günde 1-2 kere 5 g/gün, 1-2 aylık aralıklarla doz arttırılır, idame doz: günde 1-2 kere 5-30 g/gün - Tablet formu; - Başlangıçta: günde 1-2 kere 2 g/gün, 1-2 aylık aralıklarla doz arttırılır, idame doz: günde 1-2 kere 2-16 g/gün	- Yemeklerde birlikte alınmalı - Granül ve tablet formları mevcut

inhibisyonuna yol açarak ve bu sayede intestinal kolesterol absorpsiyonunu azaltarak etki gösterir.¹³ Hem diyet hem de safra kaynaklı kolesterol emilimini engellediği için, hipolipidemik etkisi diyetteki kolesterolden bağımsızdır. Enterositlerden kolesterol emiliminin azalmasına bağlı olarak şilomikron oluşumu ve salınımı azalır, bu sayede hepatic kolesterol miktarı da azalır. Bunun sonucu olarak, hepatositlerin yüzeylerinde bulunan LDL reseptörü sayısında artış meydana gelir. Bu sayede plazmada bulunan LDL kolesterol miktarı azalır.¹⁴ Ezetimib aynı zamanda, hepatic NPC1L1 proteinini de inhibe eder, böylece biliyer kolesterol absorpsiyonunu azaltarak, serum kolesterol düzeylerinin daha da azalmasını sağlar.¹⁵ Diyetle yer alan trigliserid ve yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonunu ise etkilemez.

Ezetimib kullanımı ile LDL kolesterol düzeyinde %15-20 oranında düşüş sağlanır. Bu sayede, statin intoleransı olan veya statin monoterapisine rağmen hedef LDL düzeylerine ulaşamayan hastalarda, gerek primer gerekse sekonder korumada kullanılabilir.¹⁶ Yapılan bir çalışmada ezetimib tedavisi ile LDL kolesterol düzeylerinde %15,1, non-HDL kolesterol düzeylerinde %13,5, trigliserid düzeylerinde %4,7, apolipoprotein B düzeylerinde %10,8 azalma izlenirken, HDL kolesterol düzeylerinde %1,6 artış izlenmiştir.¹⁷

Hafif-orta düzeyde aort darlığı olan ve lipid düşürücü tedavi endikasyonu olmayan 1.873 hastanın yer aldığı SEAS çalışmasında, hastalar ezetimib 10 mg/gün+simvastatin 40 mg/gün veya plasebo kollarına randomize edilmiştir. 4 yıllık takibin sonunda, primer sonlanım noktası olan majör kardiyovasküler olay gelişiminde azalma sağlanamamış olsa da, plasebo grubuna göre LDL kolesterol düzeyinde %61 azalma izlenmiştir.¹⁸ SHARP çalışmasında, daha önceden bilinen miyokard enfarktüsü veya koroner revaskülarizasyon öyküsü olmayan 9.270 kronik böbrek hastalığı olan hasta simvastatin 20 mg+plasebo veya simvastatin 20 mg+ezetimib 10 mg kollarına randomize edilmiştir. Simvastatin+ezetimib kolunda, majör aterosklerotik olaylarda %17'lik bir azalma ile ilişkili bir LDL kolesterol düşüşü izlenmiştir.¹⁹ Ezetimib ile ilgili yürütülmüş olan en büyük çalışmalardan biri olan IMPROVE-IT çalışmasında, 18.000'in üzerinde akut koroner sendromlu hasta, simvastatin 40 mg+ezetimib 10 mg veya simvastatin 40 mg+plasebo kollarına randomize edilmiştir. Tek başına simvastatin kullanan grupta LDL kolesterol düzeyi 70 mg/dL iken, statin+ezetimib kullanan grupta

bu değer 54 mg/dL olarak izlenmiştir. Statin+ezetimib olan grupta, majör kardiyovasküler olaylarda (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, koroner revaskülarizasyon, rehospitalizasyon gerektiren instabil angina) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmiştir.²⁰ IMPROVE-IT çalışması, statin tedavisine eklenen statin dışı bir ajanla, LDL kolesterol düzeylerinin daha da düşürülmesinin ek kardiyovasküler korunma sağladığını göstermesi açısından önemlidir.

Ezetimib, günde tek doz şeklinde ve 10 mg/gün dozunda kullanılır. Doz, yemeklerden bağımsız şekilde alınabilir. Renal yetmezlikte ve hafif karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. En sık görülen yan etkileri arasında; yorgunluk, gastrointestinal yan etkiler, serum transaminaz düzeylerinde artış, artralji ve kas ağrıları ve üst solunum yolu enfeksiyonu yer alır. Aktif karaciğer hastalığında ezetimib kullanımı kontrendikedir. Gebelik kategorisi ise C'dir.

3. Proprotein Konvertaz Subtilisin Keksini Tip 9 İnhibitörleri

Proprotein konvertaz subtilisin keksini tip 9, LDL metabolizmasında önemli rol oynayan bir serin proteazdır. LDL reseptörü, dolaşımdaki LDL partikülü ile bağlandıktan sonra meydana gelen kompleks, hepatositin içerisine alınır. Hepatosit içerisinde, LDL partikülü reseptörden ayrışır ve lizozomda elimine edilir. LDL partikülünden ayrışmış olan LDL reseptörü ise tekrar hepatosit yüzeyine gönderilir. Dolaşımda bulunan PCSK9'un LDL reseptörüne bağlanması sonucu ise, LDL reseptörünün bu geri dönüşümü engellenmiş olur ve yıkımı artar. Bunun sonucu olarak, dolaşımdan LDL partikülü uzaklaştırılması azalmış olur ve plazma LDL kolesterol düzeyi artar. PCSK9 inhibitörleri olan alirocumab ve evolocumab kullanımı sonucunda ise LDL reseptör yıkımı azalır.

Proprotein konvertaz subtilisin keksini tip 9 inhibitörleri ile yapılmış olan bir meta-analiz sonucunda; LDL kolesterol düzeyinde yaklaşık %50 azalma, HDL kolesterol düzeyinde ise %5-8 artış izlenmiştir. Ayrıca, diğer hipolipidemik ajanların aksine, PCSK9 inhibitörleri, lipoprotein(a) düzeylerinde de %25-30 düşüşe yol açmıştır.²¹

Proprotein konvertaz subtilisin keksini tip 9 inhibitörlerinin gerek monoterapide gerekse diğer ilaçlarla kombine kullanıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Evolocumab monoterapisinin ezetimib ile karşılaştırıldığı Mendel-2 çalışmasında, evolocumab alanlarda LDL kolesterol düzeyleri %57 oranında azalırken, ezetimib ko-

lunda bu azalma %18 civarında izlenmiştir.²² Alirocumab ile ezetimibin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, alirocumab non-HDL kolesterol düzeylerini %41 oranında azaltmıştır.²³ Tolere edilen maksimum statin dozu almakta olan hastaların ezetimib veya alirocumab kollarına randomize edildiği Odyssey Combo 2 çalışmasında, alirocumab kolunda LDL kolesterol düzeyi %51 oranında azalmıştır. Ezetimib kolunda ise bu azalma %21 oranında izlenmiştir.²⁴ Farklı statinlerin çeşitli dozlarda kullanıldığı Laplace-2 çalışmasında, statin tedavisine eklenen evolocumab, mevcut statin türünden ve dozundan bağımsız olarak yaklaşık %60 oranında ilave LDL kolesterol düşüşü sağlamıştır.²⁵ Aynı çalışmada, mevcut statin tedavisine eklenen ezetimib ise LDL kolesterol düzeyinde yaklaşık %20-25 oranında ilave düşüş sağlamıştır. Statin intoleransı, statin dışı hipolipidemik ajanların en sık kullanıldığı durumların başında gelir. Statin intoleransı olanlarda ezetimib ile PCSK9 inhibitörlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, PCSK9 inhibitörleri ezetimibe göre daha etkili bulunmuştur.²⁶ Hem alirocumab hem de evolocumab, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında test edilmiştir. Evolocumab, heterozigot ailesel hiperlipidemi hastalarında LDL kolesterol düzeyinde %60 civarında, trigliserid düzeyinde ise %22 oranında düşüşe yol açmıştır.²⁷ Odyssey FH1 ve FH2 çalışmalarında ise benzer şekilde, alirocumab alan heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında, LDL kolesterol düzeyi %55 civarında azalmıştır.^{28,29} Homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında ise, alta yatan mutasyona bağlı olarak, PCSK9 inhibitörlerine kısmi yanıt izlenebilir. Hiç LDL reseptörü bulunmayan hastalarda cevap izlenmezken, defektif reseptörleri olan hastalarda, plasebo ile kıyaslandığında evolocumab tedavisi ile LDL kolesterol düzeylerinde %31 düşüş izlenmiştir.²⁹ PCSK9 inhibitörleri ile ilgili yapılmış olan en yeni çalışmalardan bir tanesi olan FOURIER çalışmasında, yaşları 40 ile 85 arasında değişen, klinik olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan ve mevcut lipid

düşürücü tedaviye rağmen plazma lipid düzeyi >70 mg/dL olan bireyler, evolocumab veya plasebo kollarına randomize edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, evolocumab kolunda LDL kolesterol düzeyleri plasebo koluna göre %59 oranında azalmıştır. Mevcut statin tedavisine evolocumab eklenmesi, primer sonlanım noktası olan ölüm, miyokard enfarktüsü, inme, koroner revaskülizasyon veya instabil angina için rehospitalizasyonu %15 oranında azaltmıştır³⁰ (Tablo 2).

Protein konvertaz subtilisin keksin tip 9 inhibitörlerinin en sık görülen yan etkisi; enjeksiyon bölgesinde meydana gelen kızarıklık, kaşıntı, şişlik ve ağrı gibi lokal reaksiyonlardır. Hipersensitivite dışında bilinen kontraindikasyonu bulunmamaktadır.

4. Lomitapid

Lomitapid, selektif mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP) inhibitörüdür ve homozigot ailevi hiperkolesterolemili bireylerde kullanılmak üzere 2012 yılında onay almıştır.³¹

Mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTP), karaciğer ve ince barsak hücrelerinin endoplazmik retikulumlarında bulunan ve apolipoprotein B proteinlerine trigliserid transferini kolaylaştıran, bu sayede VLDL ve şilomikron oluşumunu sağlayan bir proteindir.³² MTP inhibisyonu sonucu, LDL oluşumu için gerekli olan kaynak (örn; VLDL,..) azalır ve bu sayede LDL reseptöründen bağımsız bir mekanizmayla LDL kolesterol düşüşü sağlanır.

Cuchel ve arkadaşlarının, lomitapid ile ilgili 2013 yılında yürüttükleri çalışmada; homozigot ailevi hiperlipidemi olan 29 hastaya 5 mg/gün dozunda başlanan lomitapid, tolerabilite ve karaciğer fonksiyon testleri sonuçlarına göre 60 mg/gün'e kadar titre edilmiş ve bu hastalar 78 hafta süreyle takip edilmiştir. LDL kolesterol düzeyi %50, apolipoprotein B düzeyi %39, trigliserid düzeyi %45, non-HDL kolesterol düzeyi %50, lipopro-

Tablo 2: Proprotein konvertaz subtilisin keksin tip 9 inhibitörlerinin doz şemaları

	Günlük Doz&Kullanım Şekli	Kullanım Önerileri
Alirocumab	- Her 2 haftada bir 75 mg (sc) VEYA - Her 4 haftada bir 300 mg (sc) - Doz her 2 haftada bir 150 mg'a yükseltilebilir	- Aktif cilt hastalığı veya hasarı olan bölgelerde (yanık, enflamasyon, cilt enfeksiyonları,..) kullanılmamalı
Evolocumab	- Her 2 haftada bir 140 mg (sc) VEYA - Ayda 1 kere 420 mg (sc) - Homozigot ailesel hiperlipidemi; ayda 1 kere 420 mg (sc)	- Aktif cilt hastalığı veya hasarı olan bölgelerde (yanık, enflamasyon, cilt enfeksiyonları,..) kullanılmamalı

tein(a) düzeyi ise %15 oranında azalmıştır. Öte yandan, HDL kolesterol düzeyinde %12, apolipoprotein A-1 düzeyinde ise %14 oranında azalma izlenmiştir.³³ Lomitapid ile ilgili yürütülmüş bir klinik sonlanım çalışması ise günümüzde henüz yoktur.

Lomitapid başlangıç dozu 5 mg/gün'dür, tolere edilebilirse doz maksimum 60 mg/gün'e kadar yükseltilebilir. Lomitapid esas olarak karaciğerde, CYP3A4 yoluyla metabolize olur. Bu nedenle, CYP3A4 yoluyla metabolize olan diğer ilaçların (örn; varfarin,..) plazma konsantrasyonlarında önemli değişikliklere yol açabilir. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C19 ise metabolizmada minör rol oynar. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 40 saattir ve %60 oranında idrar ile itrah edilir.

En sık görülen yan etkileri; göğüs ağrısı, yorgunluk, gastrointestinal sistem yan etkileri (%79), nazofarenjit, sırt ağrısı, hepatosteatoz, serum transaminaz düzeylerinde artış (≥ 3 kat artış, %34) ve influenza'dır. Gastrointestinal yan etkilerin, yüksek yağ içerikli öğünlerden sonra arttığı bildirilmiş olup, lomitapid kullanan hastaların diyetindeki yağ miktarı kısıtlanmalıdır. Yağda çözünen vitaminlerin ve esansiyel yağ asitlerinin emilimini azaltması sebebiyle, hastalara vitamin ve esansiyel yağ asidi takviyesi verilmelidir.³⁴ Lomitapid kontrendikasyonları arasında; gebelik, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımı ve orta-ciddi karaciğer hastalığı yer alır. Serum transaminaz düzeyleri, genellikle ilacın bırakılmasını takiben normale dönmektedir. Öte yandan, uzun süreli lomitapid tedavisinin, artmış karaciğer hastalığı gelişim riski ile ilişkili olup olmadığı net değildir. Ciddi hepatik komplikasyon riskinin yüksek olması sebebiyle, hastalar karaciğer toksisitesi açısından yakın takip edilmelidir. FDA; ALT, AST, alkalin fosfataz ve total bilirubin düzeylerinin tedavi başlamadan önce mutlaka ölçülmesini önermektedir. Tedavinin ilk yılında, karaciğer fonksiyon testleri aylık olarak veya her doz artışından önce monitörize edilmeli, ilk yılın sonunda ise, her doz artışından önce veya 3 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Lomitapidin sık görülen hepatik yan etkileri nedeniyle, emilim sonrası inaktif metabolitlerine katabolize olan ve bu sayede hepatik MTP'yi inhibe etmeyerek hepatik yan etkileri azaltması beklenen yeni bir MTP inhibitörü olan JTT-130 üzerinde çalışmalar devam etmektedir.³⁵

5. Mipomersen

Mipomersen, karaciğerde apoB100 proteininin mRNA'sını hedefleyen, 2. jenerasyon bir apolipoprotein

B'antisense' oligonükleotid'dir.³² 2013 yılında, 12 yaşın üzerindeki homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır.³⁶

"Antisense" oligonükleotidler (ASO'lar), mRNA stabilitesi üzerindeki etkileri sayesinde, protein transkripsiyonunda rol oynarlar. ApoB100 ise, VLDL, LDL ve lipoprotein(a) partiküllerinin içerisinde yer alan anahtar proteindir. Mipomersen, apolipoprotein B mRNA'sı ile eşleşerek, traslasyonuna engel olur.³⁶ Bu sayede, apolipoprotein B sentezi ve buna bağlı olarak hepatik VLDL üretimi azalır. Mipomersen de, LDL kolesterol düşürücü etkisini LDL reseptörlerinden bağımsız gerçekleştirdiği için, LDL reseptör fonksiyonunun bozuk olduğu homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastaları için iyi bir alternatiftir.

Raal ve arkadaşlarının çalışmasında; homozigot ailevi hiperkolesterolemisi olan tedavi altındaki 51 hasta, mipomersen ile ilave tedavi (n=34) ve plasebo (n=17) kollarına randomize edilmiş olup 26 hafta boyunca takip edilmiştir. Plaseboya kıyasla mipomersen, LDL kolesterol düzeyini %21, apolipoprotein B düzeyini ise %24 oranında azaltmıştır. Ayrıca, non-HDL kolesterol %21,6, trigliserid düzeyi %17, lipoprotein(a) düzeyi ise %23 oranında azalmıştır. HDL ve apolipoprotein A-1 düzeylerinde ise sırasıyla %11,2 ve %3,9'lük artış izlenmiştir.³⁷ Mipomersen, heterozigot ailevi hiperkolesterolemi ve non-spesifik hiperkolesterolemi hastalarında da denenmiş, plaseboya oranla LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüş sağlamıştır.^{38,39}

Mipomersen, haftada bir 200 mg sub-kutanöz enjeksiyon şeklinde uygulanır.³⁶ Klinik olarak anlamlı bir ilaç reaksiyonu bulunmamaktadır. En sık görülen yan etkisi; enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (%<75-98).³⁶ İnfluenza benzeri semptomlar, %30-50 hastada izlenebilir.³¹ En önemli yan etkilerinden biride; karaciğer toksisitesidir.³⁶ %5-20 hastada hepatosteatoz izlenir.³¹ %10-15 hastada ise serum transaminaz yüksekliği meydana gelebilir.³⁹ Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk ve hepatosteatoz, tedavinin bırakılmasıyla normale döner. FDA, potansiyel karaciğer toksisitesi riski açısından yakın takip önermektedir. Tedavinin ilk yılında aylık, ilk yılın ardından ise 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin ölçümü önerilmektedir.

Mipomersen kontrendikasyonları; karaciğer hastalığı, şiddetli böbrek hastalığı, gebelik ve laktasyondur.

Mipomersenin sık görülen hepatik yan etkileri nedeniyle, bir diğer ASO olan ve anjiyopoyetin-benzeri protein 3'ü (ANGPTL3) hedefleyen IONIS bileşiği ANGPTL3-LRx (NCT02709850) geliştirilmektedir. Mekanizması tam aydınlatılamamış olsa da, ANGPTL3 down-regülasyonunun artmış lipoprotein lipaz aktivitesine, lipolizin ve karaciğerden VLDL sekresyonunun inhibisyonuna yol açtığı düşünülmektedir.⁴⁰

6. Lipoprotein aferezi

Lipoprotein aferezi; LDL kolesterol ve lipoprotein (a) gibi aterojenik partiküllerin, tam kan veya plazmadan ekstra-korporeal olarak uzaklaştırılması işlemidir. Genellikle homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında tercih edilen bir metot olmasına rağmen, günümüzde statin tedavisine dirençli ve kardiyovasküler hastalığı bulunan heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında da giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır.

Lipoprotein aferezinde farklı yöntemler kullanılabilir. Bunlar; immünoadsorpsiyon, dekstran sülfat-selüloz adsorpsiyon, heparin ekstra-korporeal LDL presipitasyon sistemi, DFPP (çift filtrasyon plazmaferez)&termofiltrasyon plazmaferez ve hemoperfüzyondur.

Tüm metotlarda benzer oranda LDL kolesterol düşüşü sağlanırken, DFPP metodu ile diğerlerine oranla daha fazla HDL kolesterol düşüşü olduğu bilinmektedir.⁴¹ Metotlar arasında minör farklar olmakla birlikte, aferez

sonrası LDL kolesterol düzeyinde akut olarak ortalama %60 oranında düşüş sağlanmaktadır.⁴²

HEART-UK kılavuzlarında, LDL kolesterol aferez endikasyonları şu şekilde belirtilmiştir:

1) Homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında, ilaç tedavisine rağmen serum kolesterol düzeyinde %50 azalma sağlanamaması ve/veya serum kolesterol düzeyinin ≤ 350 mg/dL sağlanamaması,

2) Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında, koroner arter hastalığında belirgin progresyon ile birlikte, ilaç tedavisine rağmen LDL kolesterol düzeyinin >190 mg/dL olması veya LDL kolesterol düzeyinde <40 düşüş sağlanması,

3) Progresif koroner arter hastalığı olan ve ilaç tedavisine rağmen Lp(a) düzeyinin >600 mg/L olması.⁴¹

Literatürde, homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında lipoprotein aferezinin sağkalım üzerindeki olumlu etkisi pek çok farklı randomize klinik çalışmada gösterilmiştir.⁴³⁻⁴⁵ Öte yandan heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında, lipoprotein aferezinin olumlu kardiyovasküler etkilerinin (LDL kolesterol düzeyinde düşüş, kantitatif anjiyografide koroner lezyonlarda regresyon, koroner olay sıklığı) gösterildiği çalışmalar genellikle non-randomizedir.⁴⁶⁻⁴⁹

Kaynaklar

- Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002; 417(6890):750-4.
- Staels B, Kuipers F. Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67(10):1383-92.
- Aldridge MA, Ito MK. Colesevelam hydrochloride: a novel bile acid-binding resin. *Ann Pharmacother* 2001; 35(7-8):898-907.
- Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Colestipol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with hypercholesterolaemia. *Drugs* 1980;19(3):161-80.
- Insull WJ. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J* 2006; 99(3):257-73.
- Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(5):384-92.
- Beysen C, Murphy EJ, Deines K, et al. Effect of bile acid sequestrants on glucose metabolism, hepatic de novo lipogenesis, and cholesterol and bile acid kinetics in type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Diabetologia* 2012; 55:432-42.
- Goldberg RB, Fonseca VA, Truitt KE, Jones MR. Efficacy and safety of colesevelam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy. *Arch Intern Med* 2008;68:1531-40.
- Devaraj, SB, Autret B, Jialal I. Effects of colesevelam hydrochloride (WelChol) on biomarkers of inflammation in patients with mild hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006;98:641-3.
- No authors listed. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251(3):351-64.
- Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al. The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of NHLBI

- Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69(2):325-37.
12. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl):S38-45.
 13. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. *Genomics* 2005; 86:648-56
 14. Temel RE, Tang W, Ma Y, et al. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 2007;117:1968-78.
 15. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:8132-8137.
 16. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-S45.
 17. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99(5):673-80.
 18. Carabello BA. The SEAS trial. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12(2):122-4.
 19. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
 20. Christopher P, Cannon MD, Michael A, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
 21. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374):2024-31
 22. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 17;63(23):2531-40.
 23. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014; 176(1):55-61.
 24. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 4;36(19):1186-94.
 25. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1870-82.
 26. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23):2541-8.
 27. Rall FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40
 28. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 14;36(43):2996-3003.
 29. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.
 30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22.
 31. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014;129:1022-32
 32. Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J* 2015;39:87-94.
 33. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381:40-6
 34. Neef D, Berthold HK, Gouni-Berthold I. Lomitapide for use in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a narrative review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:655-63.
 35. Mera Y, Kawai T, Ogawa N, et al. JTT-130, a novel intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein, ameliorates lipid metabolism and attenuates atherosclerosis in hyperlipidemic animal models. *J Pharmacol Sci* 2015;129:169-76
 36. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mipomersen and lomitapide: Two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2015; 18:28-34.

37. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375:998-1006.
38. Stein EA, Dufour R, Gagne C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012;126:2283-92.
39. Santos RD, Duell PB, East Cet al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2015; 36(9):566-75.
40. Tikka A, Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine* 2016; 52:187-193.
41. Thompson GR, Lowenthal R, Myant R. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1975; 1208-11.
42. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif. Organs* 1993; 17:640-52 .
43. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated by plasma exchange. *Br. Med J* 1985;291;1671-3.
44. Keller C. LDL-apheresis in homozygous LDL-receptor-defective familial hypercholesterolemia: the Munich experience. *Atheroscler Suppl* 2009;10;21-6.
45. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:220-7.
46. Thompson GR, Maher VM, Matthews S et al. Familial hypercholesterolaemia regression study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995;345; 811-6.
47. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93;1826-35.
48. Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). *Atherosclerosis* 1999;144;409-17.
49. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler. Suppl* 2013;14:67-70.