

Non-Statin LDL Düşürücü Tedaviler: Güncel Yaklaşım ve Klinik Pratikte Dönüşüm

Dr. Çağrı Yayla

Non-Statin LDL Düşürücü Tedaviler: Güncel Yaklaşım ve Klinik Pratikte Dönüşüm

Dr. Çağrı Yayla

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), günümüzde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu sürecin merkezinde yer alan LDL-kolesterol (LDL-K), yalnızca bir biyokimyasal parametre değil, aynı zamanda doğrudan hedeflenmesi gereken temel bir patofizyolojik belirteçtir. Son yıllarda yayınlanan kılavuzlar, LDL-K düzeylerinin mümkün olduğunca erken dönemde ve mümkün olduğunca düşük seviyelere indirilmesinin yaşam boyu kardiyovasküler riskte belirgin azalma sağladığını açık bir şekilde ortaya koymuştur.

Bununla birlikte, klinik pratikte önemli bir hasta grubunun maksimum tolere edilebilir statin tedavisine rağmen hedef LDL düzeylerine ulaşamadığı görülmektedir. Ayrıca statin intoleransı, özellikle kas semptomları ve nadiren rabdomyoliz gibi yan etkiler nedeniyle, tedavi sürekliliğini sınırlayan önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Gerçek yaşam verileri, hastaların yaklaşık %10'unda statin tedavisinin sürdürülemediğini göstermektedir. Bu durum, non-statin lipid düşürücü tedavilerin önemini giderek artırmış ve bu ajanları modern lipid yönetiminin ayrılmaz bir parçası haline getirmiştir. Güncel kılavuzlar, özellikle çok yüksek riskli hastalarda LDL-K hedefinin <55 mg/dL olması gerektiğini vurgulamakta ve "daha erken, daha düşük ve daha agresif tedavi" yaklaşımını ön plana çıkarmaktadır. Bu yaklaşım doğrultusunda, statin tedavisi temel taş olmaya devam etmekle birlikte, hedefe ulaşılamayan durumlarda non-statin ajanların erken dönemde tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Artık lipid yönetimi, tek ajanlı basamaklı bir modelden ziyade, erken dönemde kombine tedavilerin kullanıldığı bir stratejiye doğru evrilmiştir.

Non-statin tedaviler içerisinde ilk sırada yer alan ezetimib, intestinal kolesterol emilimini inhibe ederek etki gösterir ve statin tedavisine eklendiğinde LDL-K düzeylerinde yaklaşık %25 oranında ek düşüş sağlar. IMPROVE-IT çalışması ile kardiyovasküler olaylarda sağladığı anlamlı azalma gösterilmiş olan ezetimib, günümüzde statin sonrası ilk tercih edilen ek tedavi olarak konumlanmıştır. Bu özellikleri ile hem primer hem de sekonder korunmada yaygın olarak kullanılmaktadır.

PCSK9 inhibitörleri, lipid düşürücü tedavide önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. Alirocumab ve evolocumab gibi ajanlar, LDL reseptör yıkımını engelleyerek LDL-K klirensini belirgin şekilde artırmakta ve statin tedavisine eklendiklerinde %50–60 oranında ek LDL düşüşü sağlamaktadır. FOURIER ve ODYSSEY OUTCOMES çalışmaları, bu ajanların yalnızca biyokimyasal düzelme sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda kardiyovasküler olayları da anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Bu nedenle, özellikle çok yüksek riskli hastalarda statin ve ezetimib kombinasyonuna rağmen hedefe ulaşılmadığında PCSK9 inhibitörleri güçlü ve etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Son yıllarda klinik pratiğe giren inklisiran ise tamamen farklı bir mekanizma ile etki gösteren yenilikçi bir tedavidir. RNA interferans teknolojisi ile PCSK9 sentezini baskılayan bu ajan, yılda yalnızca iki kez uygulanması sayesinde hasta uyumunu önemli ölçüde artırmaktadır. ORION çalışmaları, inklisiranın LDL-K düzeylerinde yaklaşık %50 oranında kalıcı bir azalma sağladığını ortaya koymuştur. Özellikle tedaviye uyum problemi olan hastalarda inklisiran, "aşı benzeri" uygulama şemasıyla dikkat çekici bir avantaj sunmaktadır.

Bempedoik asit, non-statin lipid düşürücü tedaviler arasında özellikle statin intoleransı olan hastalarda öne çıkan oral bir ajandır. ATP sitrat liyaz inhibisyonu yoluyla hepatik kolesterol sentezini azaltır ve LDL-kolesterol düzeylerinde yaklaşık %15–20 düşüş sağlar; ezetimib ile birlikte bu etki daha da artabilir. Sadece karaciğerde aktif hale gelmesi nedeniyle kas yan etkilerinin düşük olması önemli bir avantajdır. CLEAR Outcomes çalışması, LDL düşüşüne ek olarak kardiyovasküler olaylarda da azalma sağladığını göstermiştir. Klinik pratikte, statin kullanamayan veya ek LDL düşüşüne ihtiyaç duyan ancak enjeksiyon tedavisi tercih etmeyen hastalarda etkili bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Bempedoik asit, ürik asit salgılanmasını azaltarak ürik asit seviyelerinde geri dönüşümlü artışa ve gut insidansında artışa neden olabilir.

Bunlara ek olarak ANGPTL3 inhibitörleri ve Lp(a) hedefli tedaviler gibi yeni nesil ajanlar da lipid yönetiminde giderek daha fazla yer bulmaktadır. Özellikle rezidüel kardiyovasküler riskin yönetiminde bu ajanların önümüzdeki dönemde daha geniş kullanım alanı bulması beklenmektedir.

Günümüzde lipid tedavisinde paradigma belirgin şekilde değişmiştir. Artık tedavi yaklaşımı, statin monoterapisi ile hedefe ulaşmayı beklemek yerine, erken dönemde kombinasyon tedavilerinin devreye sokulmasını içermektedir. Statin ile başlanıp, kısa sürede ezetimib ve gerektiğinde PCSK9 inhibitörü, bempedoik asit veya inklisiran eklenmesi, özellikle çok yüksek riskli hastalarda önerilen standart yaklaşım haline gelmiştir.

Sonuç olarak, non-statin LDL düşürücü tedaviler artık yalnızca alternatif seçenekler değil, modern kardiyovasküler risk yönetiminin temel bileşenleridir. Klinik yaklaşım, "ne kadar düşük LDL, o kadar iyi" anlayışından "ne kadar erken ve ne kadar etkili düşürülürse, o kadar fazla yaşam boyu fayda sağlanır" noktasına evrilmiştir. Bu doğrultuda kombinasyon tedavileri, günümüz lipid yönetiminin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir.

