

CLEAR Outcomes trial

Obezite Hastalarında Bempedoik Asit Etkili

2024 EAS kongresinde 24 Haziranda sunulan çalışmanın Theheart.ogg Medscape [https://: medscape/cardiology/](https://medscape/cardiology/)'den Liam Davenport tarafından sunulan makaleden derlenmiştir

CLEAR Outcomes çalışmasından elde edilen verilerin önceden belirlenmiş bir analizine göre, Bempedoik asit (Nexletol) obezite sorunu olan kişiler için güvenlidir ve lipid seviyelerini ve majör kardiyovasküler olay oranlarını düşürmede etkilidir.

Avrupa Ateroskleroz Derneği 2024'te sunulan araştırma, obezitesi olan yaklaşık 6200 kişide adenozin trifosfat-sitrat liyaz inhibitörünün (triphosphate-citrate lyase inhibitor), plaseboya kıyasla dört bileşenli majör olumsuz kardiyovasküler olay bileşik son noktasında %23 daha fazla azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Sonuçlar bunun yüksek riskli hastalarda, nasıl yaparsa yapsın, yoğun lipid düşürücü tedavinin önemini pekiştirdiği düşünülüyor.

Vücut kitle indeksi (VKİ) > 30 kg/m² olan hastaları özel ilgiyi hak ettiği düşünülen yüksek riskli bir gruptur.

Her hastada LDL [düşük yoğunluklu lipoprotein] kolesterolün en az %50 oranında düşürülmesi gereken bir döneme doğru ilerleniyor. Bazı hastalarda sadece statinle bu sonuca ulaşılabilir bazı hastalarda ise kombinasyonlara ihtiyacı vardır.

LDL'yi düşürmek

Bempedoik asit, proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri ve şu anda geliştirilmekte olan çeşitli diğer ilaçlarla, hastaların hedefe ulaşması için birçok yol olacaktır. Bu gelişmeler belki de günün sonunda, lipid düşürme konusundaki mevcut yaklaşımın yeniden düşünülmesine yol açacaktır: Herkesin yüksek yoğunluklu statinle tedavi edilmesi gerekir mi? Obeziteli hastalar obez olmayan hastalara kıyasla daha yüksek risk altındadır ve eşlik eden hastalıklar (komorbidler), tedavinin olumsuz etkileri ve hatta tedavinin etkili olup olmadığıyla ilgili sorunlar yaşayabilirler.

- Bempedoik asidin primer son noktayı azaltmanın yanı sıra LDL kolesterolü ve bir inflamasyon markerini azaltma ile de ilişkili olduğu gösterildi ve obez olmayan hastalarda görülenlerin ötesinde "hiçbir güvenlik sorunu yoktu.
- Bu bileşiği obezite hastalarında kullanabileceği düşüncesi güven verici bulunmuştur. **Bempedoik asit statinlerin üstünde veya intoleransı durumunda düşünülebilir.**

- Bempedoik asit, "statinlerin hedefi olan hidroksimetilglutaril-CoA redüktaz ile aynı karaciğer kolesterol sentez yolunda etki etmesine rağmen, onu in vivo olarak

harekete geçiren ([switch on] açan, çalıştıran) faktör iskelet kasında değil karaciğerdedir ve bu nedenle bempedoik asit, yaygın olarak reçete edilen kolesterol düşürücü ilaçların öncesinde (upstream) etki eder.

- Bu ajanla, yüksek dozda statinlerle tedavi edilen hastalar sıklıkla karşılaşılan **kas ağrıları ve sızıları olmadan** lipid düşürme potansiyeline sahip
- CLEAR Outcomes, bempedoik asidin LDL kolesterolü %21 oranında düşürdüğünü ve **kardiyovasküler ölüm, ölümcül- olmayan miyokard enfarktüsü (MI), ölümcül- olmayan inme ve koroner revaskülarizasyondan** oluşan dört bileşenli majör olumsuz bileşik birincil sonlanım noktasını %13 oranında azalttığını gösterdi.
- İlaç, statin alamayan veya almak istemeyen primer ve sekonder korunma hastalarından oluşan karışık popülasyonda da iyi tolere edildi.

Çalışma Hastaları ve Yöntem

- Mevcut önceden belirlenmiş analiz için araştırmacılar, başlangıçta obezite sorunu yaşayan CLEAR Sonuçları'na katılan 6179 (%44,2) hastada bempedoik asidin etkisini inceledi; 3075 (%49,8) hasta çalışma ilacı alırken, 3104 (%50,2) hasta plasebo aldı.
 - Obezite, ≥ 30 kg/m² vücut-kilo-indeksi (VKİ) olarak tanımlandı ve bu hasta alt grubundaki ortalama VKİ 34 kg/m² idi. Hastaların %68,0'ında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü tespit edildi ve %56,0'ında diabetes mellitus vardı.

Bulgular

- Çalışma boyunca, bempedoik asidin bu obez alt grupta plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha düşük oranda dört bileşenli majör yan etki ile ilişkilendirildiği (%11,6'ya karşı %14,8) ve 0,77'lik bir hazard ratio [HR]'ye sahip olduğu görüldü (95% CI, 0,67-0,89); Bunlar: Kardiyovasküler ölüm, ölümcül- olmayan MI ve ölümcül- olmayan inmeden oluşan üç bileşenli olumsuz olaylarda 0,73'lük bir HR ile (95% CI, 0,62-0,86) önemli bir azalmaya yol açtı (**Tablo**).

Tablo. Plaseboya karşı Bampedoik asid ile Obeziteli Hastalarda

Kardiyovasküler Olaylarda Azalmalar

Olay	Hazard ratio	95% CI
Öldürücü veya öldürücü olmayan Miyokart infarktüsü	0.68	0.53-0.86
Koroner revaskülarizasyon	0.76	0.63-0.92
Öldürücü veya öldürücü olmayan inme	0.64	0.45-0.89

Neticede İlacın, obezite hastalarında bireysel kardiyovasküler sonlanım noktalarının oranlarında anlamlı bir azalma ile ilişkilendirildiği görüldü.

- 6. ayda bempedoik asitle LDL kolesterol düzeylerinde plaseboya göre %22,5 daha fazla azalma, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein düzeylerinde ise %23,2 daha fazla azalma görüldü.
- Her iki çalışma grubu da çalışma süresince kilo kaybı yaşadı, ancak bempedoik asit grubunda bunun biraz daha fazla olabileceği ima edildi, çalışma katılımcılarının "muhtemelen kendilerine daha iyi baktıkları gerçeğini yansıtıyor. Bu grupta iyi bir güvenlik ve tolerans görüldü, olumsuz olayların genel çalışma popülasyonundakine benzer bir sıklıkta meydana geldiği belirtildi.
- Bunlar arasında bempedoik asitle plaseboya kıyasla biraz daha yüksek oranda ***karaciğer enzimlerinde yükselme*** (2,2% - 0,9%) ve başlangıç seviyesinden 6 aya kadar ***kreatinin*** seviyelerinde ortalama daha yüksek bir artış (6,2% - 2,4%) yer almaktadır.