

# Alirokumabs un kardiovaskulārie iznākumi pacientiem pēc akūta koronāra sindroma: *ODYSSEY* pētījuma rezultāti

**Andrejs Ērglis,**

profesors, Dr.med., kardiologs, invazīvais kardiologs, radiologs diagnosts, P. Stradiņa KUS Latvijas Kardioloģijas centra vadītājs, LU profesors, Latvijas Kardiologu biedrības prezidents, LZA akadēmikis

**Ralfs Zuzāns,**

kardiologs, RSU Iekšķīgo slimību katedra, P. Stradiņa KUS, Veselības centru apvienība

**Iveta Mintāle,**

Dr.med., kardioloģe, klīniskā fizioloģe, P. Stradiņa KUS, Latvijas Kardioloģijas centra Ambulatorās un diagnostiskās nodaļas vadītāja

## Īsumā

Raksta mērķis ir sniegt jaunāko informāciju par iespējām mazināt kardiovaskulāro risku un notikumus, ietekmējot lipīdu profilu pacientiem ar akūtu koronāro sindromu (AKS) anamnēzē. Kardiovaskulāro slimību terapijas un profilakses iespējas arvien pilnveidojas, tomēr sirds un asinsvadu slimību problēmas mūsdienā kardioloģijā un medicīnā kopumā joprojām ir aktuālas. Sirds un asinsvadu slimību dēļ Eiropā ik gadu nomirst vairāk nekā 4 miljoni cilvēku, un vairāk mirst sievietes (2,2 miljoni jeb 55%) nekā vīrieši (1,8 miljoni jeb 45%), lai gan līdz 65 gadu vecumam kardiovaskulārās slimības biežāk ir nāves iemesls vīriešiem (490 000 salīdzinājumā ar 193 000). [1, 2]

Prevencija nozīmē koordinētu darbību kopumu populācijas līmeni vai individuāli ar mērķi izskauzt vai mazināt saslimstību ar sirds un asinsvadu slimībām un ar tām saistītās komplikācijas [1].

Lai gan ir uzlabojusies situācija kardiovaskulāro slimību jomā, tomēr sirds un asinsvadu slimības joprojām ir galvenais iedzīvotāju saslimstības un mirstības cēlonis visā pasaulē. Daudz vairāk pacientu piedzīvo savu pirmo kardiovaskulāras slimības notikumu, un viņiem ir augsts atkārtotu notikumu risks. Turklāt pieaug dažu riska faktoru, īpaši diabēta un aptaukošanās, sastopamība.

Tāpēc nav apstrīdama kardiovaskulāro slimību prevencijas nozīme, un tā jāveic dažādos līmenos:

- vispārējā populācijā jāveicina veselīgs dzīvesveids;
- indīvīda līmenī pacientiem ar vidēju vai augstu kardiovaskulāro risku vai pacientiem ar zināmu sirds un asinsvadu slimību jāpanāk dzīvesveida maiņa – jāveicina veselīgs uzturs, fiziskā aktivitāte, jāpanāk smēķēšanas atmešana –, tā samazinot kardiovaskulārā riska faktorus, piemēram, paaugstinātu lipīdu līmeni asinīs, normalizējot arteriālo asinsspiedienu [1, 3]. Prevencija ir efektīvākais līdzeklis kardiovaskulāro slimību sloga mazināšanai [1].

## Kopējais kardiovaskulārais risks

Kardiovaskulārais risks saistībā ar dislipidēmiju Eiropas vadlīniju kontekstā nozīmē iespējamību, ka personai noteiktā laika periodā attīstīsies fatāls vai nefatāls aterosklerotisks kardiovaskulārs notikums. Visas pašreizējās kardiovaskulāro slimību preventijas vadlīnijas klīniskajā praksē iesaka novērtēt kopējo kardiovaskulāro risku, jo aterosklerotiska sirds un asinsvadu slimība ir vairāku riska faktoru rezultāts un kardiovaskulāro slimību preventija konkrētai personai ir jāpielāgo viņas kopējam kardiovaskulārajam riskam: jo augstāks risks, jo intensīvākai jābūt darbībai. Ir pieejamas vairākas riska novērtēšanas sistēmas, tās ir pārskaitītas un ietver dažādus Framingemas riska noteikšanas modeļus, Sistēmiskā koronārā riska novērtējumu (*Systemic Coronary Risk Estimation – SCORE*), ASSIGN (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Q-Risk u.c. [1, 4, 5].

Raksta mērķis ir atspoguļot jaunākos kardiovaskulāro slimību preventijas un terapijas sasniegumus. Terapijas un preventijas stūrakmens ir statīnu grupas medikamenti, kuru efekts ir pierādīts daudzos kliniskos pētījumos. Ir pārliecinoši pierādīta zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) ietekme uz KVS attīstību, risku un recidīvu attīstību

un būtiska riska pazemināšanās, samazinot ZBL holesterīna līmeni. Ir pieejami dažādu grupu medikamenti ar dažādu darbības mehānismu, kas ietekmē ZBLH un pārējo lipīdu profilu. Piemēram, statīni, holesterīna absorbcijas inhibitori, žultskābju sekvestranti, nikotīnskābe, fibrāti [1, 6].

## PCSK9 inhibitori

Salīdzinoši nesen ir pieejama vēl viena jauna medikamentu grupa – PCSK9 inhibitori, kas iedarbojas uz ZBL receptoru kontrolē iesaistītu proteīnu – PCSK9. Palielināts šī proteīna līmenis/funkcija plazmā samazina ZBL receptoru ekspresiju, veicinot ZBL receptoru lizosomālo katabolismu un paaugstinot ZBL holesterīna koncentrāciju plazmā, un pretēji – zemāks PCSK9 līmenis/funkcija ir saistīts ar zemāku plazmas ZBLH koncentrāciju [1, 7].

Terapeitiskās darbības pamatā ir monoklonālās antivielas, kas neatkarīgi no citas lipīdus pazemēnošas terapijas samazina ZBLH līmeni par aptuveni 60%. Darbības mehānisms ir saistīts ar PCSK9 līmeņa samazināšanos plazmā, rezultātā PCSK9 nav iespējams saistīties ar ZBL receptoriem. Tāpēc palielinās ZBL receptoru intracelulārā noārdīšanās, un zemāks cirkulējošā PCSK9 līmenis veicina lielāku ZBL receptoru ekspresiju šūnu virsmā, tā samazinot cirkulējošā ZBLH līmeni [1, 8].

## Efektivitāte kliniskos pētījumos

Eiropas Zāļu aģentūra (*European Medicines Agency – EMA*) un ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (*US Food and Drug Administration – FDA*) salīdzinoši nesen ir reģistrējušas divas monoklonālās antivielas paaugstinātā ZBLH līmeņa kontrolei plazmā. Tās

samazina ZBLH par 50–70% neatkarīgi no citas lipīdus pazeminošas terapijas (statīni, ezetemībs u.c.) [1, 9, 10]. Ir zināmi prelimināri dati no 3. fāzes kliniskiem pētījumiem, kas liecina par kardiovaskulāro notikumu skaita samazināšanos un ZBLH līmeņa pazemināšanos [9, 10]. Nesen veikta metaanalīze apstiprināja šos datus [1, 11]. Nav ziņots par būtisku ietekmi uz ABLH vai plazmas triglicerīdiem [1].

Šajā rakstā vēlamies pastāstīt par vienu no lielākajiem un jaunākajiem kliniskajiem pētījumiem par PCSK9 inhibitoru lietošanu un efektivitāti – *ODYSSEY OUTCOMES* – (iznākumu pētījums), kā arī iepazīstināt ar pētījuma rezultātiem. Šajā pētījumā piedalījās arī Latvijas Kardioloģijas centrs profesora Andreja Ērgla vadībā. Pētījuma rezultāti publicēti *The New England Journal of Medicine* (NEJM) 2018. gada 7. novembrī. Pētījuma pamatojums – pacientiem ar akūtu koronāru sindromu anamnēzē ir augsts atkārtotu ishēmisko kardiovaskulāru notikumu risks. Pētījuma mērķis bija noteikt, vai cilvēka monoklonālā antiviela, kas ar augstu afinitāti saistās pie proproteīna 9. tipa konvertāžes subtilizīna/keksīna (PCSK9), alirokumabs uzlabo kardiovaskulāros iznākumus pacientiem, kuri pēc akūta koronāra sindroma saņem augstas intensitātes statīnu terapiju [12].

*ODYSSEY OUTCOMES* ir daudzcentru nejaušināts, dubultakls, placebo kontrolēts 3. fāzes kliniskais pētījums ar 18 924 pacientiem, kuriem 1–12 mēnešus pirms nejaušināšanas bijis akūts koronārs sindroms, ZBLH līmenis ir vismaz 70 mg/dl (1,8 mmol/L), ne-ABLH līmenis ir vismaz 100 mg/dl (2,6 mmol/L) vai apolipoproteīna B līmenis vismaz 80 mg/dl un kuri saņem liejas vai maksimāli panesamas statīnu devas. Pacienti tika nejaušināti atlasīti, lai subkutānu injekciju veidā ik pēc 2 nedēļām saņemtu 75 mg alirokumaba (9462 pacienti) vai atbilstošu placebo (9462 pacienti). Alirokumaba deva maskēti tika piešķiota mērķa ZBLH koncentrācijas (25–50 mg/dl jeb 0,6–1,3 mmol/L) sasniegšanai. Pētījuma kombinētais primārais mērķa kritērijs (*endpoint*) bija koronāras sirds slimības izraisīta nāve, nefatāls miokarda infarkts, fatāls vai nefatāls ishēmisks insults vai nestabila stenokardija, kad nepieciešama hospitalizācija [12].

Pētījuma laikā pacientu ZBLH līmenis bija jāuztur 25–50 mg/dl, izmantojot divas dažādas *Praluent* (alirokumabs) devas (75 mg un 150 mg). Pacienti sāka pētījumu ar

75 mg devu, ko saņema ik pēc 2 nedēļām. Ja ZBLH līmenis bija augstāks par 50 mg/dl, deva tika palielināta līdz 150 mg, ko saņema ik pēc 2 nedēļām (n = 2615) [13]. Ja pacienta ZBLH līmenis pazeminājās zem 25 mg/dl, deva tika pazemināta līdz 75 mg (n=805) [13].

## Rezultāti

Pētījumā *ODYSSEY OUTCOMES* vidējais kontroles (*follow-up*) ilgums bija 2,8 gadi. Pētījuma rezultāti apstiprina pētījumu programmas *ODYSSEY* laikā iegūtos datus par alirokumaba efektivitāti ZBLH līmeņa pazemināšanā pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku, kuri nespēj sasniegt optimālus ZBLH rādītājus ar maksimālām statīnu devām (samazinājums pēc 4 mēnešiem 62%, pēc 12 mēnešiem – 61%, pēc 48 mēnešiem – 54,7%, salīdzinot ar placebo).

Kādu no primārā kombinētā mērķa kritērija notikumiem konstatēja 903 (9,5%) pacientiem alirokumaba grupā un 1052 (11,1%) pacientiem placebo grupā (riska attiecība, 0,85; 95% ticamības intervāls (TI) 0,78–0,93; P<0,001). Nomira 334 (3,5%) pacienti alirokumaba grupā un 392 (4,1%) pacienti placebo grupā (riska attiecība, 0,85; 95% TI, 0,73–0,98).

Iepriekš nedefinētā analīzē labākos primārā mērķa kritērija rezultātus novēroja pacientu apakšgrupā ar visaugstāko sākotnējo ZBLH koncentrāciju – alirokumaba grupā primārā mērķa kritērija notikumus konstatēja par 3,4% retāk nekā placebo grupā ( $\geq 100$  mg/dl), p < 0,0001 [12]. Tas saskaņ ar metaanalīzes rezultātiem, kas parāda intensīvas ZBLH samazināšanas ietekmi uz dzīvīdzi tikai tiem pacientiem, kuriem ZBLH līmenis bija  $\geq 100$  mg/dl [14].

Nevēlamu notikumu incidence abās grupās bija līdzīga, izņemot lokālu reakciju injekcijas vietā (3,8% alirokumaba grupā salīdzinājumā ar 2,1% placebo grupā) [12].

## Secinājumi

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu anamnēzē, kuriem, saņemot augstas intensitātes statīnu terapiju vai maksimāli panesamas statīnu devas, saglabājas paaugstāti ZBLH rādītāji, kombinētais mērķis (*endpoint*), ko veido kardiovaskulāras slimības izraisīta nāve, nefatāls miokarda infarkts, ishēmisks insults un nestabila stenokardija ar hospitalizāciju, alirokumaba

terapijas rezultātā samazinājās par 1,6% (p < 0,001), salīdzinot ar placebo, bet pacientiem ar augstu sākotnējo ZBLH līmeni ( $\geq 100$  mg/dl) kombinētais primārais mērķa kritērijs samazinājās par 3,4% (p < 0,0001) [12].

Kliniskā pētījuma *ODYSSEY OUTCOME* mirstības dati tika prezentēti Amerikas Sirds asociācijas (*American Heart Association* – AHA) zinātniskajā sesijā 2018. gadā. Pacientiem ar AKS anamnēzē, kas liejoja *Praluent* (alirokumabs), retāk novēroja jebkura cēloņa nāves gadījumus; labākus rezultātus novēroja pacientiem, kas saņema terapiju vismaz 3 gadus, un tiem, kuriem sākotnējais ZBLH līmenis bija vismaz 100 mg/dl. Turklat jaunākā datu analīze liecina par saistību starp retākiem nefatāliem kardiovaskulāriem notikumiem un nekardiovaskulāras nāves gadījumu samazināšanos kliniskā pētījuma laikā [13]. Alirokumabs nozīmīgi samazināja būtisku nevēlamu sirds un asinsvadu notikumu (*major adverse cardiovascular events* – MACE) risku un bija saistīts ar zemāku jebkura cēloņa nāves risku [13].

Alirokumaba ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību šobrīd vēl tiek pārskatīta reglamentējošās iestādēs, un tā vēl pagaidām nav pilnībā izvērtēta. Kliniskā pētījuma *ODYSSEY OUTCOMES* dati ir ie sniegti ES un ASV zāļu aģentūrām, ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (FDA) lēmums gaidāms 2019. gada 28. aprīlī [13].

## Par *Praluent* (alirokumabs)

*Praluent* inhibē PCSK9 (proproteīna 9. tipa konvertāžes subtilizīna/keksīna) pie saistīti ZBL receptoriem, palielinot pieejamo ZBL receptoru skaitu aknu šūnu virsmā, lai noārdītu ZBL, kas samazina ZBLH līmeni asinīs.

*Praluent* ražo uzņēmumi Regeneron un Sanofi, balstoties uz globālu sadarbības lī gumu [13].

*Praluent* ir reģistrēts vairāk nekā 60 valstis visā pasaulē, tajā skaitā ASV, Japānā, Kanādā, Šveicē, Meksikā un Brazīlijā, kā arī ES. ASV *Praluent* ir reģistrēts lietošanai papildus diētai un maksimāli panesmai statīnu terapijai, lai ārstētu pieaugušos ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju vai klinisku aterosklerotisku KVS, kad nepieciešama papildu ZBLH pazemināšana. *Praluent* ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību šobrīd vēl nav definēta zāļu aprakstā [13].

## Secinājumi ar skatu uz nākotni

Balstoties uz *ODYSSEY OUTCOME* pētījuma datiem, Eiropas Kardiologu biedrības dislipidēmiju vadības 2016. gada vadlīnijas šīm zālēm paredz būtisku pozitīvu nozīmi kardiovaskulāro slimību ārstēšanā un profilaksē.

## Literatūra

1. Authors/Task Force Members: Alberico L, Catapano\* (Chairperson) (Italy), Ian Graham\* (Chairperson) (Ireland), Guy De Backer (Belgium) et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058.
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696–705.
3. Liu K, Davilug ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125: 996–1004.
4. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
6. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139–151.
7. Abifadel M, Varret M, Rabe's JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre' A, Ville'ger L, Farnier M, Beucleir I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissbachen J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
8. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54:273–293.
9. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raai FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raai FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–1509.
11. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;164:600–607.
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097–2107.
13. ODYSSEY OUTCOMES investigators highlight at AHA that Praluent® (alirocumab) Injection was associated with fewer deaths from any cause, PARIS and TARRYTOWN, N.Y., Nov. 11, 2018 /PRNewswire/ -- New analyses on mortality from the 18,924-patient ODYSSEY OUTCOMES trial were presented at the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2018. Press Release, source: Sanofi (EURONEXT: SAN)(NYSE:SNY)
14. Navarese EP et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 163, 40-51 (2015).
- ZBL receptoru ekspresiju. Šo medikamentu lietošanas kandidāti ir cilvēki ar ļoti augstu kopējo kardiovaskulāro risku, pacienti ar heterozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju (daži arī ar homozigotu formu) un pacienti ar pastāvīgi augsti ZBLH rādītājiem, kuri lieto maksimāli panesamas pirmās un otrsās rindas medikamentu devas vai nepanes statīnus [1].