

REVOLUTSIOON ATEROSKLEEROOSI RAVIS: LDL-KOLESTEROOI SISALDUSE MAKSIMAALNE VÄHENDAMINE BIOLOOGILISE RAVIGA

Äsja toimunud Ameerika Kardioloogide Kollegiumi 66. kongressil (Washington, 17.–19. märts) oli oodatuid arutlusteema äsja lõppenud uuringu FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) tulemused ja nende tõlgendamine.

See teedrajav ulatuslik kliiniline uuring aterosklerootilise kardiovaskulaarse (KV) haigusega patsientidel on radikaalselt muutmas ateroskleroosi ravi. Esimest korda näitas üks uuring, et inimese monokloonne antikeha evolokumab (Repatha) mitte ainult ei vähenda väga tugevalt LDL-kolesterooli sisaldust, vaid kahandab ka patsientide müokardiinfarkti (MI) ja insuldi tekkeriski. Juhuslikustatud kontrolluuringutes ei ole kunagi varem saavutatud LDL-kolesterooli nii madalaid tasemeid. Evolokumab vähendas aterosklerootiliste KV-haigustega patsientidel (MI-d või ajuinsulti põdenud, alajäsemete arterite ateroskleroosiga haiged) korduva MI ja insuldi ning KV-suremuse kombineeritud riski 20%.

Kaasaegne tunnustatuim kardioloogiakorüfee Eugene Braunwald Harvardi ülikoolist ütles: „See on justkui uus statiinide saabumise ajastu.” Nii nagu 1980ndatel kasutusele võetud statiinid, on ka uue klassi ravimite potentsiaal parandada miljonite südamehaigete tervist, teades, et südamehaigused vastutavad maailma suurima tapjana iga neljanda surma eest.

MIDA NÄITAS FOURIER-UURINGU?

Läbematult oodatud FOURIER-uuringu tulemus näitas, et PCSK9 (ingl *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) inhibiitor evolokumab vähendab platseeboga võrreldes

15% KV-surma, MI ja insuldi riski, hospitaliseerimisi ebastabiilse stenokardiaga ning koronaarrevaskularisatsiooni (uuringu esmane tulemusnäitaja).

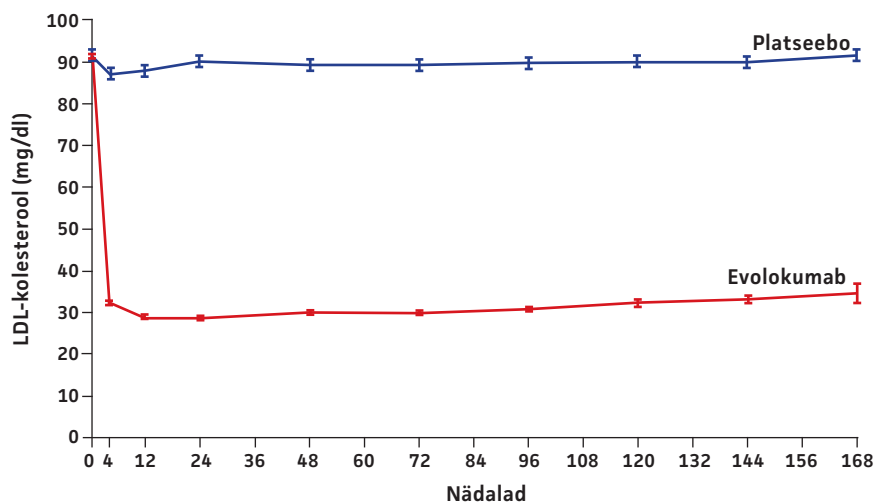
FOURIER-uuringusse juhuslikustati 27 564 patsienti KV-haigusega ja LDL-kolesterooli väärtusega > 1,8 mmol/l maksimaalse talutava statiini (ja/või esetiimiibi) tarvitamise foonil. Pea 70% patsientidest oli ravitud suures annuses statiiniga nagu atorvastatiin 40 kuni 80 mg või rosuvastatiin 20 kuni 40 mg ja 30% patsiente sai keskmises annuses statiinravi. Pisut üle 5% patsientidest sai raviks ka esetiimiibi.

Uuritavaid süstiti evolokumabiga annuses 140 mg iga 2 nädala järel, 420 mg kord kuus (ekvipotentsed annused) või platseeboga. Enam kui 80% patsientidest oli eelnevalt põdenud müokardiinfarkti. Keskmise kliiniline jälgimisperiod oli 26 kuud.

Evolokumab oli väga tõhus LDL-kolesterooli sisalduse vähendamisel. Lisades PCSK9 inhibiitori

optimaalsele statiinravile, vähenes LDL-kolesterooli sisaldus 59% (väärtuselt 2,4 mmol/l kuni 0,8 mmol/l). FOURIER-uuringus vähenes LDL-kolesterooli sisaldus rohkem kui üheski varasemas elulemusuuringus. Joonisel 1 on näha LDL-kolesterooli püsivalt väike sisaldus kogu uurin-guperioodi vältel. Triglytseriidide sisalduse vähenemine 15% ning lipoproteiin (a) 27% ja HDL-kolesterooli sisalduse suurenemine 8% toetavad evolokumabi positiivset toimet verelipiididele.

Esmane tulemusnäitaja evolokumabirühmas oli 9,8% võrreldes 11,3%-ga platseebogupis ($p < 0,001$). KV-surma, müokardiinfarkti või insuldi esines evolokumabirühmas 5,9% vs. 7,4% platseebogrupis ($p < 0,001$). Evolokumabi positiivne toime esines samaväärselt ka LDL-kolesterooli väikseima uuringueelse sisaldusega (mediaan 1,9 mmol/l) patsientide kvartiilis. Seega annab FOURIER-uuring kindla suunise, et praegune LDL-kolesterooli eesmärkväärtus KV-haigusega patsientidel 1,8 mmol/l ei ole piisav ning MI ja ajuinsuldi ennetamiseks on vaja LDL-kolesterooli sisaldust palju tõhusamalt vähendada.



Joonis 1. Evolokumabiraviga vähenes FOURIER-uuringus LDL-kolesterooli sisaldus stabiilselt keskmiselt 59%, kui evolokumab oli lisatud maksimaalses annuses statiinravile (1).

FOURIER-uuringu esmased ja teised tulemusnäitajad on esitatud joonisel 2.

On veel üks kliiniliselt oluline aspekt, milles FOURIER-uuring oli teedrajav. Esimest korda leiti ulatuslikus juhuslikustatud uuringus, et LDL-kolesterooli sisalduse agressiivne vähendamine annab positiivse tulemuse alajäsemete ateroskleroosiga haigetel ja ajuinsulti põdenud patsientidel.

FOURIER-uuringus osalesid aktiivselt ka Eesti 6 uuringukeskust. Kokku oli Eestist juhuslikustatud 164 patsienti ja uuringukvaliteet meie haigetel oli hea.

KAS SELLINE LDL-KOLESTEROOLI SISALDUSE EKSTREEMNE VÄHENDAMINE ON OHUTU?

FOURIER-uuringus vähenes evolokumabraviga LDL-kolesterooli

sisaldus 2,4 mmol/l-lt 0,8 mmol/l-ni. Neljandikul patsientidest olid LDL-kolesterooli väärtused püsivalt alla 0,6 mmol/l. Selliseid väärtusi ei ole me harjunud nägema ja see sunnib valvsusele kõrvaltoimete aspektist. Kas LDL-kolesterooli väga madal tase ei halvenda rasvlahustuvate vitamiinide ainevahetust raku tasemel?

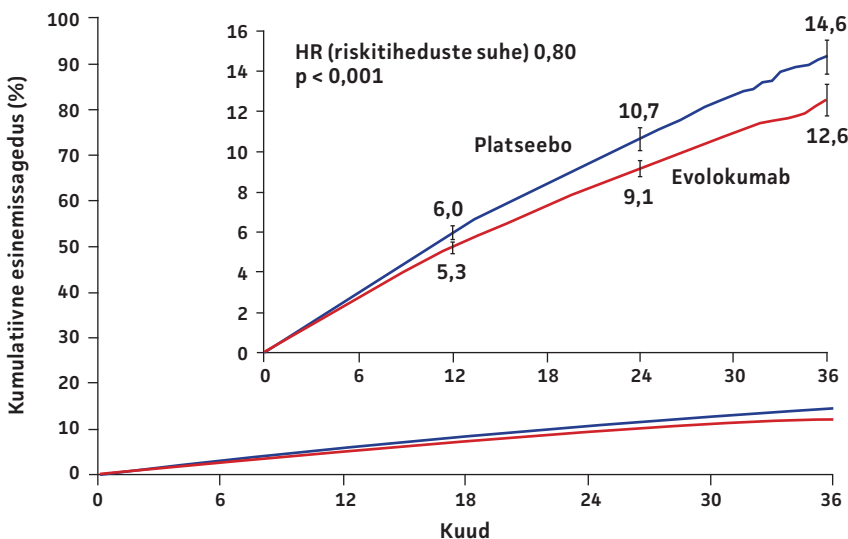
Kõige suuremad võimalikud probleemid LDL-kolesterooli sisalduse ekstreemsel vähendamisel on neurokognitiivsete häirete süvenemine ja 2. tüüpi diabeedi tekke soodustamine. FOURIER-uuringus ei näidanud evolokumab olulist kõrvaltoimete esinemist võrrelduna platseeboga. Kõrvaltoimeid kokku, raskeid kõrvaltoimeid ja uuringuravimi tarvitamise katkestamist nõudvaid kõrvaltoimeid oli platseebogrupis niisama palju kui evolokumabirühmas. Erinevus platseebogrupist leiti ainult süstekoha reaktsioonide veidi suuremas sageduses evolokumabi saanud haigetel (2,1% vs. 1,6%).

Mõnes varasemas uuringus on püstitatud hüpotees ja eeldatud osal patsientidel seost suures annuses statiinravi ja mäluhäirete vahel. FDA (USA Toidu- ja Ravimiamet) hakkas 2012. aastast nõudma, et statiinide ohutusinfos tuleb ära märkida mäluhäire või segasusseisundi võimalik teke. 2014. aastal leidis FDA arstlik ekspertide kogu siiski, et tõestus statiinide võimalikust kognitiivsest kõrvaltoimest on nõrk või olematu. Vaatamata sellele on nii FDA ja ka Euroopa Ravimiamet soovitanud PCSK9 inhibiitorite uurimist neurokognitiivsest aspektist.

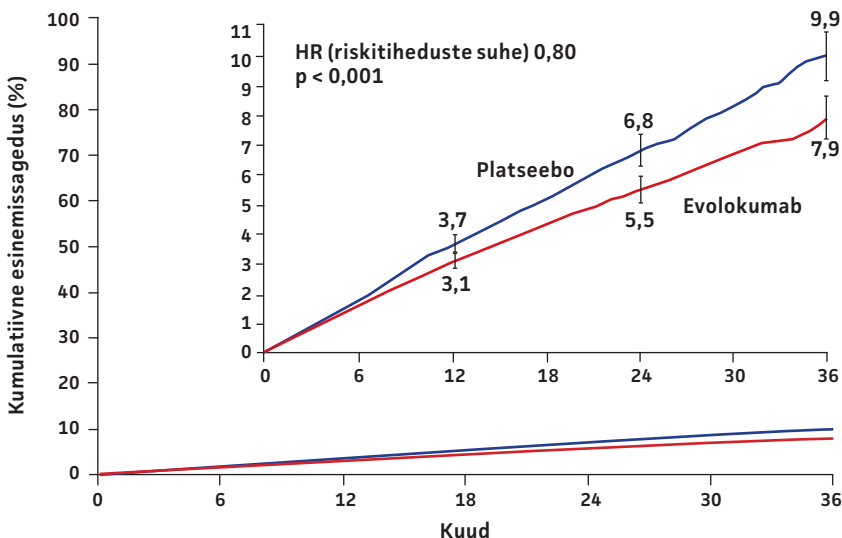
Kolesterool on vajalik aju ja mälu normaalseks funktsioneerimiseks. On oht, et aju võib jääda vajaliku kolesteroolita, kui ülemäära vähendada LDL-kolesterooli sisaldust. Samas on leitud, et aju ise toodab oma funktsioneerimiseks vajaminevat kolesterooli. Lisaks on teada, et PCSK9 inhibiitorid ei läbi hematootentsefaalset barjääri, kuna nende molekulid on selle läbimiseks liiga suured.

Äsja lõppenud Ameerika Kardiooloogide Kolleegiumi 66. kongressil

A. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja



B. Teisene efektiivsuse tulemusnäitaja



Joonis 2. FOURIER-uuringu esmased (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, südameinfarkt, insult, ebastabiilse stenokardiaga hospitaliseerimine, koronaarvaskularisatsioon) ning teised tulemusnäitajad (surm kardiovaskulaarsel põhjusel, südameinfarkt, insult) (1).

esitleti samuti suurima spetsiaalse uuringu EBBINGHAUS tulemusi. Selles uuringus otsiti vastust küsimusele, kas evolokumab lisatuna statiinravile põhjustab mälu- või kognitiivseid häireid (2).

EBBINGHAUSi 1974 uuringupatsienti olid keskmiselt 63aastased, 72% olid mehed, 75% eelnevalt põdenud müokardiinfarkti, 20% insulti ja 19%-l oli perifeerset arterite haigus. Kõik patsiendid said keskmises või suures annuses statiinravi. Uuringusse ei kaasatud dementseid, kognitiivsete häiretega või muude vaimsete või neuroloogiliste kõrvalekalletega patsiente. Uuringus osalesid ka Eesti keskuste patsiendid.

EBBINGHAUS-uuringus kasutati Cambridge'i Ülikoolis välja töötatud ja aastaid kasutusel olnud CANTAB-testi. Seda testi on kasutanud rohkem kui 160 kliinilises uuringus viimase 30 aasta jooksul. CANTAB-test on tundlik nii normaalse kognitiivse funktsiooniga isikutel kui ka oluliste kognitiivsete häiretega (skisofreenia, Alzheimeri tõbi) isikutel.

CANTAB-test kujutab endast kognitiivse soorituse hindamist puutetundlikul arvutiekraanil. Testid sooritati uuringu algul, 24, 48 ja 96 nädala pärast ning uuringu lõpus. Keskmise jälgimisaeg oli 19 kuud. Testidega hinnati nii tähelepanu, aja käsitlemist, ruumilist planeerimist, detailide äratundmist ja mäletamist kui ka töömälu, mälu-funktsiooni ning reaktsiooniaega.

Esmase tulemusnäitajana hinnati töömälu oleva infoga manipuleerimist SWM (*spatial working memory*) indeksi alusel. Patsiendid täitsid ka küsimustiku, kus hindasid oma igapäevast kognitiivset sooritust enne uuringut, uuringu ajal ja uuringu lõpus. SWM-indeksi keskmine muutus uuringu vältel platseebogrupil ja evolokumabi kasutajatel oli peaaegu sama. Uurijad ei leidnud võrdlusrühmadel olulist erinevust kognitiivse funktsiooni mõõtmisel, patsientide küsimustikes või arstlikus hinnangus kogni-

tiivsele funktsioonile. Ekspertid hindasid võrdlevalt ka patsientide LDL-kolesterooli sisaldust ning ei leidnud kognitiivses funktsioonis erinevusi isegi neil patsientidel, kelle LDL-kolesterool oli alla 0,6 mmol/l.

Nende andmete põhjal on arstidel palju kindlam lisada statiinravile evolokumab, ilma et nad peaksid muretsema patsiendi kognitiivse funktsiooni kahjustamise pärast. Pole mingit alust karta, et uus kolesteroolialandaja lisatuna statiinravile põhjustaks mälukaotust, halvendaks kognitiivseid võimeid või mõtlemist. Praegu võib uuringule veel ette heita, et jälgimisaeg oli keskmiselt 2 aastat, aga pikaaegne (5 aastat vältav) jälgimine uuringu alarühmas on käimas.

EBBINGHAUS-uuringu tulemused viitavad veel ühele kliinilises praktikas olulisele seigale. Nimelt ei erinenud pikka aega statiinravi saanud patsientide (selle uuringu kontrollrühm) neurokognitiivne tase vastava vanuserühma kontrollrühma keskmistest tulemustest, seejuures jälgiti kontrollrühma Cambridge'i Ülikoolis pikkade aastate jooksul CANTAB-testi abil. See tulemus kinnitab veel kord, et senine kartus statiinide kahjustava toime suhtes neurokognitiivsele funktsioonile ei ole tõestatud.

FOURIER-uuringus ei leitud ka mingit 2. tüüpi diabeedi tekkeriski suurenemist evolokumabi kasutamisel. Ekspertide arvates on statiiniuuringutes leitud 2. tüüpi diabeedi tekkeriski suurenemine seotud ensüümi hüdroksümetüülglutarüülkoensüüm A (HMG-CoA) reduktaasi inhibeerimisega maksas ja mitte LDL-kolesterooli sisalduse vähenemisega.

Meditsiin on konservatiivne ja patsiente igati kaitsev eriala. Põhimõte „*Primum nil nocere*“ on meie tegevuse alus. Sellest tulevalt peab ka pärast FOURIERi ja EBBINGHAUSi positiivseid tulemusi olema jätkuvalt valvas. Ehkki 26 kuu pikkune evolokumabravi ei näidanud olulisi kõrvaltoimeid, tuleb ravimi ulatuslikumal ja pikemaajalisemal

kasutamisel jätkata patsientide jälgimist neurokognitiivsete häirete ja 2. tüüpi diabeedi suhtes.

KAS FOURIER-UURING MUUDAB RAVIJUHENDEID?

On tõenäoline, et juba varsti muudetakse FOURIER-uuringu tulemuste põhjal ka rahvusvahelisi ravijuhendeid ning nii õpetatakse arste seda uut ja tõhusat ravimiklassi tõendus-põhiselt kasutama (3). Praeguseks on PCSK9 inhibiitorite kohta olemas kahe eduka juhulikustatud uuringu tulemused (FOURIER ja SPIRE-2). Kolmanda uuringu (ODYSSEY Outcomes) tulemuste avaldamise järel 2018. aasta algul (kui need on positiivsed) on olemas kõik alused, et kinnitada I soovitusklassi näidustus PCSK9 inhibiitoritele evolokumab ja alirokumab aterosklerootilise KV-haiguse raviks kõrgeima tõenduspõhisuse taseme A juures.

Vahetult pärast FOURIERi tulemuste avalikustamist oli USA erialaliidritest arstide hulgas äge diskussioon ja tehti üleskutse, et senised Ameerika ravijuhendid, kus ei ole LDL-kolesterooli eesmärkväärtust välja toodud, on vananenud ja neid peab kindlasti muutma.

Üheks kõige rohkem arutelusid põhjustavaks FOURIERi tulemuseks on paremus puudumine KV-suremuses. Evolokumabi paremus seisneb MI, insuldi ja revaskulariseerimiste vähenemises, erinevust ei leitud KV-suremuses.

Uuringu juht dr Marc Sabatine Harvardi Ülikoolist märkis, et ükski platseeborühmaga uuring, kus statiinidega ravitud patsientide ravimitele on lisatud LDL-kolesterooli sisaldust täiendavalt vähendav ravim, ei ole andnud suremuses paremust ja selle põhjuseks on kardiovaskulaarse ravi edusammud. Veel lisas ta, et statiinid maailmakaardile toonud „*Scandinavian Simvastatin Survival Study*“ (4S) avaldati 1994. aastal, mil infarkti- või insuldijärgne suremus oli 25%. Tänapäeval on see umbes 5%, mis on suur väljakutse näidata uuringutes veel väiksemat suremusmäära. FOURIER-uuringu platseeborühma patsiendid

said ju parimat tõenduspõhist ravi (statiinid, AKE inhibiitorid, beetablokaatorid, aspiriin jm).

Teiseks põhjuseks on FOURIER-uuringu suhteliselt lühike (26 kuud) kestus. Teoreetiliselt on tõenäone, et selle ajaga saavutatud 2% absoluutkasu kasvab 4%-ni 4 aastaga ning see võib juba olla mõõdetav väiksema suremusena. Haigete arterite tervemaks tegemine võtab rohkem aega kui 2 aastat.

Üks oluline takistus, mis aeglustab PCSK9 inhibiitorite kasutuselevõttu kliinilises praktikas, on nende ravimite hind. Aastane ravi evolokumabiga maksab USAs 14 100 dollarit ja alirokumabiga 14 600 dollarit ning seda olukorras, kus kõik statiinid on saadaval geneerilistena ja nende hind on vaid murdosa PCSK9 inhibiitorite maksumusest. Väga paljus sõltub edaspidine arstide, ravimiametite ja kindlustuskompaniide arvamusest.

Paljudes riikides kasutatakse evolokumabi ja alirokumabi juba päris laialdaselt. Nii on see näiteks ka Eestiga võrreldava majandusliku tasemega Sloveenias. Eestis on evolokumabi kuuajase ravi (üks 420 mg süste) hind 520 eurot, mis on pisut väiksem kui USAs, kuid ilmselgelt liiga palju täishinnaga ostmiseks. Me vajame neid ravimeid kindlasti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientide ravis, kellel maksimaalse statiinravi ja esetimiibi kombineerimisega ei õnnestu LDL-kolesterooli eesmärkväärtusi (< 2,6 mmol/l) saavutada. Lisaks vajame neid ravimeid KV-haiguse ülisuure riskiga patsientidel, kellel me ei suuda langetada statiinide ja esetimiibiga LDL-kolesterooli sisaldust alla 1,8 mmol/l.

Kindlasti suunavad FOURIER-uuringu tulemused kasutama KV-haigustega patsientidel senisest rohkem maksimumannuses statiini (atorvastatiin 80 mg, rosuvastatiin 40 mg) ja vajaduse korral lisama 10 mg esetimiibi. See on tõenduspõhine, efektiivne, ohutu ja suhteliselt odav ravi. Kahjuks kasutatakse Eestis praegu veel statiinide kesk-

misi annuseid ja esetimiibi lisatakse väga harva.

MIDA ÜTLEVAD TEISED UUED UURINGUD?

Lisaks evolokumabile on laialdastes kliinilistes uuringutes uuritud ka teisi PCSK9 inhibiitoreid: alirokumabi (Praluent) ja botsotsizumabi. Eriti oluline on käimasoleva ODYSSEY Outcomes'i uuringu oodatav tulemus, mis avaldatakse 2018. aasta alguskuudel. Selles alirokumabiga läbiviidavas suures 18 000 patsiendiga uuringus osalevad haiged kuni 1 aasta jooksul pärast ägedat koronaarsündroomi. Seega on uuritavad suurema riskiga ja ainult koronaarhaiged.

Kasutatavad statiinidoosid on ODYSSEY Outcomes'i uuringus suuremad kui FOURIER-uuringus (89% haigetest saab suuri statiinannuseid vs. 69% FOURIER-uuringus) ja samuti on uuringuperiood pikem. Kõik see annab alust loota, et see uuring annab tulemuseks ka kardiovaskulaarse suremuse vähenemise.

Äsja avaldati Ameerika Kardioloogide Kolleegiumi 66. kongressil ka SPIRE-1 ja SPIRE-2 uuringu tulemused botsotsizumabi kohta (4). SPIRE-2 uuringus osales 10 621 patsienti LDL-kolesterooli väärtusega üle 2,6 mmol/l, kes said keskmiselt 12 kuud botsotsizumabi või platseeboravimit lisaks statiinravile. Esmane tulemusnäitaja oli mittefataalne MI, mittefataalne insult, ebastabiilne stenokardia erakordse revaskulariseerimisvajadusega, kardiovaskulaarne surm. Vaatamata lühikesele uuringuperioodile leiti esmase tulemusnäitaja riski vähenemine 21% (179 vs. 224 KV-sündmust; riskitiheduste suhe (HR) 0,79; 95% usaldusvahemik (uv) 0,65–0,97).

Oluliselt väiksema KV-riskiga patsientidega SPIRE-1 uuringus, kuhu kaasati 16 817 patsienti LDL-kolesterooliga üle 1,8 mmol/l, ei leitud botsotsizumabil 7-kuulise jälgimisperioodi jooksul keskmiselt mingit positiivset toimet (HR 0,99; 95% uv 0,80–1,22).

Ootamatult lõpetas firma Pfizer kõik botsotsizumabi uuringud novembris 2016, kuna see ravim ei näidanud piisavat pikaajalist tõhusust ning põhjustas rohkem kõrvaltoimeid võrreldes evolokumabi ja alirokumabiga. Ravim kanti maha, sest 48%-l patsientidest tekkisid aastaga ravimivastased antikehad ja LDL-kolesterooli sisaldus hakkas uuesti suurenema. Kolesteroolisisalduse variaablus 52 ravinädala jooksul oli liiga suur ka neil patsientidel, kel ei tekkinud ravimivastaseid antikehasid. Oluliselt rohkem esines botsotsizumabi kasutamisel ka süstekoha reaktsioone.

Ekspertidid on botsotsizumabi probleemina rõhutanud tööka, et erinevalt evolokumabist ja alirokumabist ei olnud tegemist täispuhta inimese monokloonse antikehaga, vaid osa materjali pärines hiirtelt. Selgus, et humaniseeritud (> 90% on inimese antikehad, aga sisaldab ka hiire antikehasid) bioloogiline ravim on siiski immunogeenne ja tekitab neutraliseerivate antikehade teket. Selle tulemusena nõrgeneb pikaajalises ravil LDL-kolesterooli sisaldust vähendav toime (5).

Botsotsizumabi ebaõnnestunud kasutamine oli tingitud ravimi spetsiifikast ja see ei laiene teistele PCSK9 inhibiitoritele. Tuleb meeles pidada, et nii evolokumab kui ka alirokumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil valmistatud inimese monokloonsed antikehad. FOURIER-uuringus ei tekkinud ühelgi patsiendil neutraliseerivate antikehade teket. Samuti ei esinenud platseeborühmast enam allergilisi reaktsioone. Seega ei esine evolokumabil kui inimese monokloonsel antikehal immunogeensust.

Ameerika Kardioloogide Kolleegiumi 66. kongressil avaldati veel ühe olulise LDL-kolesterooli sisaldust vähendava II faasi uuringu ORION-1 tulemused (6). Tegemist on täiesti uuel mehhanismil rajaneva ravimi inkliisiraaniga, mis andis selles uuringus positiivse tulemuse, vähendades LDL-kolesterooli sisal-

dust oluliselt. Kahe 3kuulise vahega tehtud 300 mg inkliisiraani süstega saavutati 48%-l patsientidest LDL-kolesterooli sisalduse vähenemine alla 1,3 mmol/l.

KOKKUVÕTE

Äsja toimunud Ameerika Kardioloogide Kolleegiumi 66. kongressil (Washington, 17.–19. märts) oli oodatuid arutlusteema hiljuti lõppenud FOURIER-uuringu tulemused ja nende tõlgendamine. See teedrajav ulatuslik kliiniline uuring ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel on radikaalselt muutmas ateroskleroosi ravi. Evolokumab oli väga tõhus LDL-kolesterooli sisalduse vähendamisel. Lisades PCSK9 inhibiitori optimaalsele statiinravile, vähenes LDL-kolesterooli tase 59% (väärtuselt 2,4 mmol/l kuni 0,8 mmol/l). FOURIER-uuringus viidi LDL-kolesterooli tase madalamale kui üheski varasemas elulemusuuringus. See uuring näitas esimest korda, et inimese monokloonne antikeha evolokumab mitte ainult ei langeta väga tugevalt LDL-kolesterooli taset, vaid vähendab ka

patsientide müokardiinfarkti ja insuldi riski.

Selliseid üliväikseid LDL-kolesterooli väärtusi ei ole me harjunud nägema ja see sunnib valvsusele kõrvaltoimete aspektist. Kõige suuremad võimalikud probleemid on neurokognitiivsete häirete süvenemine ja 2. tüüpi diabeedi tekke soodustamine. FOURIER-uuringus ei leitud 2. tüüpi diabeedi tekkeriski suurenemist evolokumabi kasutamisel. Alauuringus EBBINGHAUS uuriti spetsiifiliselt neurokognitiivseid funktsioone LDL-kolesterooli väga väikeste tasemetel juures. Mingeid kahjustavaid toimeid ei leitud. See tulemus kinnitab, et senine kartus statiinide ja PCSK9 inhibiitorite kahjustava toime suhtes neurokognitiivsele funktsioonile ei ole tõestatud. Siiski peame olema valvsad ning jätkama evolokumabi ulatuslikumal ja pikemaajalisemal kasutamisel patsientide jälgimist neurokognitiivsete häirete ja 2. tüüpi diabeedi suhtes.

On tõenäoline, et juba varsti muudetakse FOURIER-uuringu tulemuste põhjal rahvusvahelisi ravijuhendeid, et õpetada arste seda uut

ja efektiivset ravimiklassi tõendus- põhiselt kasutama.

KIRJANDUS

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; Mar 17. NEJMoa1615664.
2. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Schneider J, et al. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy—a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol* 2017;40:59-65.
3. Dullaart RP. PCSK9 Inhibition to reduce cardiovascular events. *N Engl J Med* 2017; Mar 17. NEJM1703138.
4. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; Mar 17. NEJMoa1701488.
5. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017; Mar 17. NEJMoa1614062.
6. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017; Mar 17. NEJMoa1615758.



Margus Viigimaa – Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogia-keskus, Tallinna Tehnikaülikooli tervise- tehnoloogiate instituut