

“心”研说

一年打两针,降血脂治疗迎来新篇章

● 本报记者 张思玮

近日,记者从北京大学第一医院获悉,该院心血管内科首席专家霍勇教授为患者开出全国首张英克司兰钠的处方单,这标志着我国心血管疾病治疗加速进入小核酸药物时代,开启了血脂管理的新篇章,成为中国血脂异常患者积累英克司兰钠使用真实世界经验的里程碑式开端。

此前,国家药品监督管理局(NMPA)于8月22日正式批准心血管领域首款小干扰RNA降胆固醇药物英克司兰钠注射液上市。

作为降脂类药物,它与日常心血管病患者使用的药物最大的不同是,英克司兰钠每年仅需注射两针,在成为成人原发性高胆固醇血症(杂合子型家族性和非家族性)或混合型血脂异常患者的降胆固醇治疗新选择的同时,极大地提升了患者的依从性,真切地改善了血脂达标率和患者生活质量,也有利于医生的科学诊疗和病患的自我管理。

长效的 PCSK9 抑制剂

心血管疾病是全球范围内威胁人类生命健康最主要的慢性非传染性疾病。以动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)为主的CVD(如缺血性心脏病和缺血性脑卒中等)是我国城乡居民第1位死亡原因,占死因构成的40%以上。

流行病学、遗传学和临床干预研究证据充分证实,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是ASCVD的致病性危险因素。

美国年龄标化冠心病死亡率自1968年出现下降拐点,1980年—2000年下降40%以上,控制危险因素的贡献占44%,其中贡献率最大的为总胆固醇(TC)水平的降低,权重为24%。

然而,资料显示我国居民TC、LDL-C、甘油三酯(TG)水平2012年较2002年明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显降低;18岁以上人群血脂异常患病率明显升高。而血脂异常的知晓率、治疗率和控制率均处

于较低水平。

因此,我国ASCVD疾病负担仍是持续上升趋势,血脂管理刻不容缓。

霍勇告诉记者,英克司兰钠对于高血脂患者而言是一个崭新的名字,但其作用机制对于大多数用过PCSK9药物的患者并不陌生。它是一款长效的PCSK9抑制剂,通过干扰PCSK9的合成,使低密度脂蛋白受体的降解减少,增加低密度脂蛋白受体的数量,从而使LDL-C的降解增多,达到降低LDL-C水平的目的。

“这与短效的PCSK9抑制剂机制相似。但与短效PCSK9抑制剂相比,它能够从源头上阻断前蛋白转化酶枯草溶菌素蛋白的合成,从而更长效地发挥降脂作用。”霍勇说。

ORION 系列研究证实其疗效

此前,英克司兰钠的临床研究(ORION系列研究)经历了漫长的过程。今年8月28日,欧洲心脏病学会在年会(ESC2023)上公布了英克司兰钠迄今为止最大规模的临床研究ORION-8的结果。

ORION-8研究聚焦ASCVD和ASCVD高危且LDL-C升高患者,证实一年两针英克司兰钠长期治疗有助于提高LDL-C长期达标率,且长期安全性及耐受性良好,从而进一步支持其可能降低心血管事件风险的临床获益。

之前发表的ORION-9、ORION-10、ORION-11三项研究的结果已证实,英克司兰钠每年仅需皮下注射两针即可长久平稳地降低LDL-C水平,降幅可达50%以上。

“但由于降脂治疗需长期进行,想要进入临床应用,必须高度关注英克司兰钠的长期疗效与安全性,本次公布的ORION-8研究通过Ⅲ期RCT的扩展研究对其进行深入探索,并给出了满意结果。”霍勇说。

据了解,ORION-8研究共纳入全球多个中心3274例受试者,其中2446例受试者完成了研究,在第1天、第90天和之后每180天接受英克司兰钠皮

下注射。主要临床终点为第1080天时LDL-C达标($<1.8\text{mmol/L}$ 或 $<2.6\text{mmol/L}$,基于ASCVD危险分层而定)的患者比例。其他评估终点包括LDL-C及其他血脂指标较基线的变化以及安全耐受性终点等。

结果显示,访视期结束时部分受试者最长接受了6年以上的英克司兰钠治疗,约80%的患者LDL-C达标,LDL-C水平自基线的平均降幅约50%;安全性与既往Ⅲ期研究相似,未发现新的安全性信号,充分证实了英克司兰钠具有非常好的长期疗效和安全性。

并且,ORION-8的结果与此前另一项前瞻性Ⅱ期开放标签的长期研究ORION-3结果一致。在ORION-3研究中,英克司兰钠已经显示出持续强效降低LDL-C水平的优势,5年内耐受性良好。而此次ESC2023公布的ORION-8研究,部分患者治疗超过6年,进一步证实了英克司兰钠长期治疗的有效性和安全性,提高患者的依从性,有助于LDL-C长期达标。

霍勇表示,充足的循证证据将进一步推动英克司兰钠的广泛应用,从而造福于我国3.3亿心血管病患者,在有效降脂的同时,还能有效降低急性心肌梗死等心血管病急症的发生率。

技术更迭最终为健康

毫无疑问,长效降脂药的上市对于心血管病医生和高血脂患者而言具有特殊意义。霍勇表示,半年一针的用药频率不仅仅提升医生的管理效率和患者的依从性,更重要的是增强了医患战胜心血管疾病的决心,为患者有尊严地回归健康的家庭生活打下了良好的基础。同时,它也为心血管疾病新药和器械研发注入了一针兴奋剂,刺激降压、降糖等心血管慢病领域的长效剂型的研发不断攻坚克难。

目前,糖尿病患者已经可以通过GLP-1受体激动剂进行相对长效的治疗(每周一针),更多新药研发公司正在寻求进一步突破。这对糖尿病患者



霍勇

半年一针的用药频率不仅仅提升医生的患者管理效率和患者的依从性,更重要的是增强了医患战胜心血管疾病的决心,为患者有尊严地回归健康的家庭生活打下了良好的基础。

无疑是重大利好。

与此同时,高血压的治疗也不断开辟新的思路。对于难治性高血压,联合用药对身体造成的负担较重。近年来,经导管去肾交感神经术(RDN)等介入治疗手段得到了广泛应用,它通过影响肾动脉周围的交感神经纤维,减少交感神经系统对肾脏的刺激,从而达到降低血压的目的。从近十年的临床研究来看,这项技术成为治疗难治性高血压的有效途径。

“科技发展的宗旨是为人民服务,医疗技术的进步亦是如此。作为一名心血管医生,同时也作为我国心血管科研团队的一分子,推动医疗技术发展、造福于每一位心血管病患者,让他们能够拥有一颗健康的的心脏是我们最大的心愿。”霍勇相信,随着越来越多新器械、新药物、新技术、新方法的研发和应用,心血管病患者将开启一扇新的大门,我国心血管疾病的防治将焕发新的希望。