proLékaře.cz | 22.11.2026

Výsledky štúdie FOURIER – začiatok novej éry v prevencii kardiovaskulárnych ochorení?

Results of FOURIER study – beginning of the new era in cardiovascular disease prevention?

Daniel Pella

I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

✉ **prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.** | pellad@stonline.sk | www.upjs.sk

Kľúčové slová/Klíčová slova
kardiovaskulárne choroby
PCSK9-inhibítory
statíny
štúdia FOURIER

Key words
cardiovascular disease
PCSK9 inhibitors
statins
FOURIER study

Abstrakt
Zvýšené hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) predstavujú závažný rizikový faktor v patogenéze aterosklerózy a jej komplikácií. Od objavu statínov (s výnimkou ezetimibu) sa nepodarilo nájsť účinnejšie spôsoby pre dosiahnutie cieľových hladín pre LDL-C u väčšiny pacientov. Napriek využívaniu najvyšších dávok najúčinnejších statínov (často aj v kombinácii s ezetimibom) veľký počet pacientov vo vysokom a veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku cieľové hodnoty pre LDL-C nedosahuje. Objav PCSK9-inhibítorov (inhibítory proproteín konvertázy subtilizín kexín typu 9) priniesol zásadnú zmenu v tejto oblasti, pretože prináša ďalší pokles LDL-C približne o 60 % (bez ohľadu na to, či pacienti statíny užívajú, alebo nie). Veľká väčšina pacientov dosahuje cieľové hodnoty pre LDL-C a ako ukázala štúdia GLAGOV, dokonca u nich dochádza aj k regresii aterosklerózy. Multicentrická, randomizovaná, dvojito-zaslepená štúdia FOURIER priniesla najviac očakávaný dôkaz, že evolokumab oproti placebu, obidva použité v kombinácii so statínmi, signifikantne redukoval preddefinované primárne a kľúčové sekundárne endpointy u pacientov s dokumentovanou aterosklerózou. Z tohto pohľadu možno výsledky štúdie považovať za začiatok novej éry v prevencii kardiovaskulárnych ochorení.

Abstract
Increased levels of LDL-cholesterol (LDL-C) represent serious risk factor in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. There were no new approaches how to reach target levels of LDL-C easier from the time when statins were discovered (the only exception is ezetimibe) in majority of patients. Despite use of the most potent statins and prescribed in the highest doses (frequently administered in combination with ezetimibe) a large number of patients in high or very high cardiovascular risk will never reach target levels of LDL-C. Discovery of PCSK9 inhibitors (proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors dramatically changed this situation due to their ability to cause additional decrease in LDL-C levels approximately about 60 % (irrespective, whether patients are treated with statins or not). Majority from PCSK9 inhibitors treated patients are able to reach target levels of LDL-C and moreover, like it was shown in GLAGOV trial, this decrease of LDL-C is accompanied usually with atherosclerosis regression. Multicenter, randomized, double-blind study FOURIER confirmed awaiting evidence that evolocumab in comparison to placebo in statin treated patients with documented atherosclerosis significantly reduced predefined primary and secondary key endpoints. Thus, we could consider FOURIER study results for the beginning of the new era in the prevention of cardiovascular disease.

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
2. 5. 2017
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
22. 5. 2017

proLékaře.cz | 22.11.2026

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) sú v rebríčkoch úmrtnosti celosvetovo stále na prvom mieste. Podľa štatistík z roku 2013 ročne zomiera na celom svete na KVO 17,3 milióna ľudí, čo predstavuje 31,5 % z celkovej ročnej mortality a zároveň tvorí viac ako dvojnásobok mortality v porovnaní s onkologickými ochoreniami. V roku 1990 zomrelo v Európe na KVO 12,3 milióna ľudí, kým v roku 2013 to boli už „len" 4 milióny ľudí. Navzdory tomuto poklesu je potrebné zdôrazniť, že spomedzi nich zomiera 1,4 milióna predčasne (teda pred 75. rokom života), teda ide o preventabilné úmrtia [1].

Podľa najnovších štatistík z Európy za rok 2016 mortalita na KVO zostáva zhruba rovnaká, predstavuje okolo 4 miliónov úmrtí ročne a podieľa sa 45 % na celkovej mortalite [2]. Najväčšou mierou sa na mortalite z kardiovaskulárnych (KV) príčin podieľa koronárna choroba srdca (1,8 mil.) a cerebrovaskulárne choroby (1,0 milión). Mortalita z KV-príčin u žien dosahuje 49 % z celkovej mortality, kým u mužov je to len 40 %. Ďalšie zaujímavé údaje hovoria o rozdieloch v úmrtnosti v jednotlivých krajinách Európy. V pôvodných zakladajúcich 15 krajinách Európskej únie (EÚ) (pred jej veľkým rozšírením v roku 2004) je úmrtnosť na KVO 33% (1,3 miliónov), pri pohľade na EÚ s 28 krajinami predstavuje úmrtnosť na KVO 38 % (1,8 miliónov), pričom v krajinách mimo EÚ je mortalita dokonca až na úrovni 54 % (2,1 miliónov).

Rozdiely sú aj v rámci krajín EÚ – najnižšiu mortalitu majú muži a ženy vo Francúzsku, najvyššiu muži vo Fínsku a ženy v Grécku („stará európska pätnástka" – EÚ 15). Po prijatí nových členov EÚ (EÚ 28) spomedzi nich mala najnižšiu KV-mortalitu Malta (aj u mužov aj u žien) a najvyššiu takisto aj u mužov a žien Bulharsko. Pre ilustráciu, napríklad vo Francúzsku zomiera na KVO na 100 000 obyvateľov ročne 275 mužov, v Bulharsku je to 1 300 mužov (na Slovensku 1 048 mužov). Ročná KV-mortalita u žien na 100 000 obyvateľov je vo Francúzsku 174, v Bulharsku 959 a na Slovensku 390 žien. Najhoršia situácia v Európe je u mužov na Ukrajine, kde je to 1 545/100 000 obyvateľov a u žien je to Kirgizsko, kde predstavuje 1 087/100 000 obyvateľov [2].

Východiská štúdie FOURIER

Dnes prakticky nikto nepochybuje o rizikovosti zvýšených hladín LDL-C, a naopak o prospešnosti ich znižovania [3]. V posledných desaťročiach najúčinnejšou farmakologickou možnosťou ako znížiť LDL-C bola liečba statínmi. Avšak navzdory použitiu najúčinnejších statínov podávaných pacientom dokonca dlhodobo v najvyšších dávkach sa nám nikdy nedarilo dostatočne kontrolovať ich LDL-C, a teda pretrvávala u nich i napriek aplikovanej liečbe istá miera reziduálneho rizika.

Nedávno bola objavená nová skupina hypolipidemík – tzv. PCSK9-inhibítory. Ide o skupinu monoklonových protilátok, ktoré majú schopnosť veľmi intenzívne znižovať LDL-C. V experimentálnych a klinických štúdiách boli pozorované viaceré z nich [4]. V klinickej praxi máme v súčasnosti dve takéto protilátky – alirokumab a evolokumab.

Evolokumab bol testovaný vo viacerých klinických štúdiách, pričom znižoval hladinu LDL-C zhruba o 60 % [5,6,7,8,9]. Program klinického výskumu evolokumabu je rozsiahly, a preto neprekvapuje, že po viacerých úspešných štúdiách, ktoré boli zamerané na efektivitu znižovania LDL-C a/alebo bezpečnosť evolokumabu v rôznych subpopuláciách pacientov, tak v monoterapii, ako aj v kombináciách, bola navrhnutá aj morbiditno-mortalitná štúdia s tzv. „tvrdými" endpointmi, teda kardiovaskulárnymi príhodami a kardiovaskulárnou mortalitou. Výsledky štúdie **FOURIER** (Further cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk), boli prvýkrát prezentované na 66. kongrese American College of Cardiology vo Washingtone 17. marca 2017 a v ten istý deň aj publikované v New England Journal of Medicine [10].

Štúdia FOURIER – dizajn, metódy, dôvody pre štúdiu

Štúdia FOURIER bola medzinárodnou, multicentrickou, randomizovanou dvojito-slepou klinickou štúdiou, ktorá zahrnula celkom 27 564 pacientov v 1 242 centrách v 49 krajinách.

Pacienti boli vo veku od 40 do 85 rokov a podmienkou zaradenia do štúdie bola dokumentácia aterosklerózy. Tá mohla byť lokalizovaná buď v koronárnom alebo v cerebrovaskulárnom riečisku (anamnéza prekonaného infarktu myokardu, alebo nehemoragickej cievnej mozgovej príhody), alebo dokázaná ako symptomatické periférne artériové ochorenie. Pacienti museli spĺňať kritériá veľmi vysokého KV-rizika a ich LDL-C musel byť vyšší ako 1,8 mmol/l, alebo ich non-HDL-cholesterol musel byť vyšší ako 2,6 mmol/l pri súčasne užívanej optimálnej hypolipidemickej liečbe definovanej preferenčne ako vysokodávkovaná statínová terapia.

Naopak, najnižšia prípustná dávka statínu musela odpovedať aspoň 20 mg atorvastatínu (alebo jeho ekvivalentu) podávaného spolu s ezetimibom, alebo bez neho. Dizajn štúdie je na schéme (spracované voľne podľa [10]).

Všetci pacienti spĺňajúci inklúzne kritériá štúdie boli randomizovaní v pomere 1 : 1 a bol im podávaný buď evolokumab (v dávke 140 mg každé 2 týždne, alebo 420 mg 1-krát mesačne v podobe subkutánnej injekcie – podľa preferencie pacienta) alebo identicky vyzerajúce placebo podávané rovnakou formou.

Primárny endpoint bol kompozitný, zahŕňal veľké KV-príhody definované ako úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu (IM), cievna mozgová príhoda (CMP), hospitalizácia pre nestabilnú angínu pektoris alebo potreba koronárnej revaskularizácie.

Kľúčové sekundárne endpointy boli takisto kompozitné – zložené z úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody.

proLékaře.cz | 22.11.2026

Bolo definovaných viacero ďalších sekundárnych endpointov a boli sledované všetky nežiaduce účinky so špecifickým záujmom o novovzniknutý diabetes mellitus 2. typu, bola realizovaná podštúdia zameraná na kognitívne funkcie a nebola vynechaná ani analýza svalových a hepatálnych nežiaducich účinkov.

Je dôležité na tomto mieste povedať, že sa očakávalo, že trvanie štúdie bude dlhšie. Išlo o endpointovú štúdiu. V takýchto štúdiách je ukončenie štúdie možné buď po dosiahnutí plánovaného počtu endpointov alebo pri dosiahnutí potrebnej štatistickej významnosti, ktorá bola naplánovaná tak, že 1 630 primárnych endpointov malo zaručiť 90% silu pre 15% zníženie rizika KV-príhod pri liečbe evolokumabom oproti liečbe placebom. Metodológia štúdie FOURIER je podrobne analyzovaná v originálnej publikácii [10].

Výsledky štúdie FOURIER

Vstupná charakteristika pacientov

Do štúdie FOURIER bolo inkludovaných v priebehu niečo viac ako 2 rokov celkom 27 564 pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej evolokumabom (n = 13 784 pac.) alebo placebom (n = 13 780 pac.). Priemerný vek pacientov bol 63 rokov, 75,4 % spomedzi celkového počtu tvorili muži. Viac ako 81,1 % pacientov malo anamnézu infarktu myokardu, 19,4 % anamnézu prekonanej nehemoragickej cievnej mozgovej príhody a 13,3 % symptomatickú chorobu periférnych artérií.

Z pohľadu bazálnej statínovej liečby – 69,3 % pacientov užívalo vysokodávkovanú statínovú terapiu, 30,4 % pacientov stredne dávkované statíny a 5,2 % pacientov súčasne užívalo aj ezetimib (len u 9,8 % pacientov došlo k úprave hypolipidemickej liečby v priebehu štúdie).

Pacienti v štúdie FOURIER boli zároveň výborne liečení aj z pohľadu ostatnej sekundárne-preventívnej liečby – 92,3 % z nich užívalo protidoštičkovú liečbu, 75,6 % užívalo betablokátory a 78,2 % užívalo inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo inhibítory angiotenzínu II na AT_1 receptore (tzv. sartany) alebo aldosterónové antagonisty, prípadne oboje pri vstupe do štúdie.

Lipidové dáta

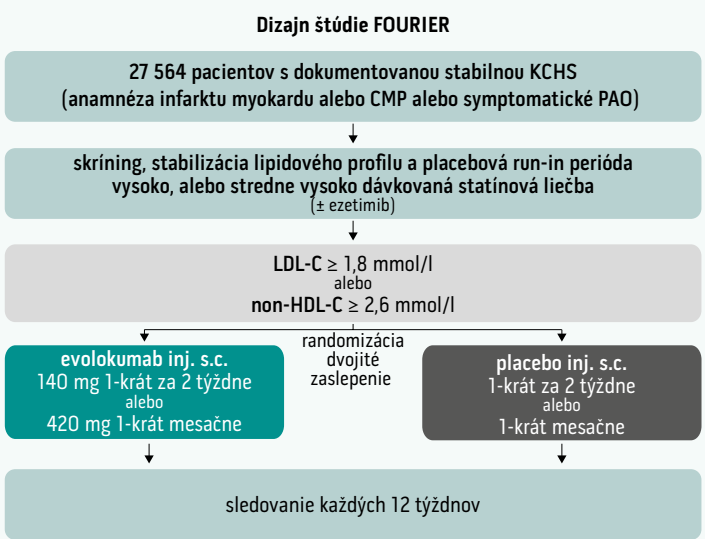
Zaujímavý je pohľad na lipidové dáta, ktoré sú opäť podrobne analyzované v originálnej publikácii [10]. Z pohľadu tohto prehľadu je najdôležitejšia priemerná vstupná hladina LDL-C – 2,4 mmol/l (interkvartilový rozsah od 2,1 do 2,8 mmol/l). Po 48 týždňoch došlo ku priemernému poklesu LDL-C o 59 % u pacientov liečených evolokumabom, čo v absolútnych číslach predstavuje priemerný pokles o 1,45 mmol/l, teda ku poklesu na hodnotu 0,78 mmol/l (interkvartilový rozsah od 0,49 mmol/l do 1,2 mmol/l). Hodnotu LDL-C < 1,8 mmol/l dosiahlo 87 % pacientov, hodnotu LDL-C < 1,0 mmol/l 67 % pacientov, a < 0,65 mmol/l dokonca 42 % pacientov. V placebovej skupine to bolo 18 %, 0,5 %, resp. menej ako 0,1 %, čo potvrdzuje priam ohromujúci lipidy znižujúci potenciál evolokumabu.

Evolokumab podobne redukoval aj non-HDL-C (o 52 %) a podobne aj hladinu apolipoproteínu B o 49 % ($p < 0,001$ pre obidva parametre).

Ukazovatele účinnosti –morbiditno-mortalitné dáta

Primárny kompozitný endpoint (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, hospitalizácia pre nestabilnú angínu pektoris a potreba koronárnej revaskularizácie) bol signifikantne viac znížený

Schéma. Dizajn štúdie FOURIER



CMP – cievna mozgová príhoda **inj. s.c.** – subkutánne injekcie **KCHS** – koronárna choroba srdca **PAO** – ateroskleróza periférnych artérií

proLékaře.cz | 22.11.2026

v skupine evolokumabu. Bol zaznamenaný celkom u 1 344 pacientov v skupine evolokumabu (9,8 %) a u 1 563 pacientov (11,3 %) v placebovej skupine – graf 1.

Kľúčové sekundárne endpointy (KV úmrtie, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) sa objavili u 816 pacientov liečených evolokumabom (5,9 %) a u 1 013 pacientov v placebovej skupine (7,4 %) – graf 2.

Za veľmi dôležitú skutočnosť vzhľadom ku krátkemu trvaniu štúdie je potrebné považovať fakt, že percentuálny výskyt primárneho endpointu (redukcia rizika) sa v priebehu trvania štúdie zvyšoval – v 1. roku štúdie to bolo 12 %, v 2. roku došlo k navýšeniu na 19% redukciu rizika. Podobne aj u sekundárneho endpointu sa redukcia rizika zvýšila oproti prvému roku, kedy bola na úrovni 16 % a vzrástla v druhom roku na 25 %.

Bezpečnostné ukazovatele

Neboli pozorované žiadne signifikantné rozdiely tak vo výskyte celkových (všetkých) nežiaducich účinkov, ako ani vo výskyte závažných nežiaducich účinkov (SAE – serious adverse events). Frekvencia nežiaducich účinkov spojených so svalmi, výskyt katarakty, výskyt neurokognitívnych porúch sa nelíšil signifikantne medzi obomi skupinami. Neurokognitívne funkcie a ich pokles bol často zmieňovaný v súvislosti s liečbou statínmi, ale doposiaľ jednoznačne potvrdený nebol, preto v rámci štúdie FOURIER bola realizovaná podštúdia EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence On Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects), ktorá bola prezentovaná v rámci 66. kongresu American College of Cardiology 18. marca 2017 vo Washingtone dr. Robertom P. Giuglianom. Žiadne negatívne vplyvy evolokumabu na neurokognitívne funkcie neboli potvrdené [11,12].

Reakcie v mieste injekčnej aplikácie evolokumabu alebo placeba boli veľmi zriedkavé, o niečo frekventnejšie v evolokumabovej skupine (2,1 % vs 1,6 %). Väčšina týchto reakcií bola veľmi mierna a len 0,1 % pacientov prerušilo liečbu kvôli tomuto nežiaducemu účinku, pritom porovnateľne v oboch skupinách. Nelíšil sa ani výskyt novovzniknutého diabetu 2. typu medzi obomi skupinami. Frekvencia alergických reakcií sa medzi jednotlivými skupinami nelíšila. Rovnako tak sa počas celej štúdie nepotvrdila tvorba tzv. neutralizujúcich protilátok, ktoré by znižovali účinnosť evolokumabu v priebehu trvania štúdie. Pokles LDL-C bol kontinuálny a nemenný počas celej štúdie.

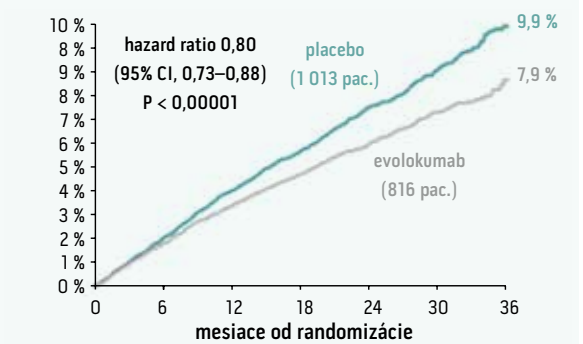
Čo prináša štúdia FOURIER pre najbližšiu budúcnosť liečby dyslipidémií

PCSK9-inhibítor, menovite evolokumab, po pridaní ku statínovej liečbe, dokázal znížiť hladiny LDL-C o ďalších 59 % z priemernej vstupnej hodnoty 2,4 mmol/l až na hodnotu 0,78 mmol/l, ktorá je hlboko pod súčasnými odporúčanými cieľovými hodnotami pre hladinu LDL-C u veľmi vysoko rizikových pacientov (1,8 mmol) [13]. Tento efekt na hladinu LDL-C pretrvával počas celej štúdie, teda nedošlo k tvorbe autoprotilátok, ktoré by následne znižovali jeho účinnosť, čo bol pred časom prípad bokocizumabu, ktorého ďalší klinický výskum bol prerušený [14].

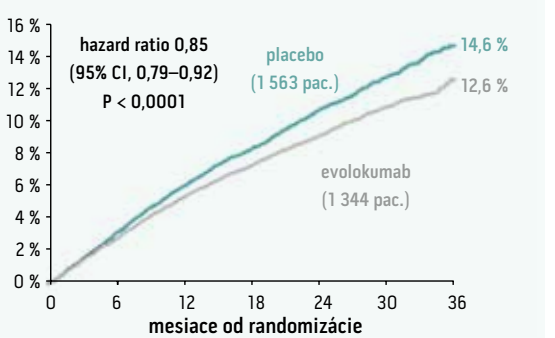
V štúdii FOURIER došlo ku signifikantnému zníženiu rizika KV-príhod definovaných v kompozitnom primárnom endpointe štúdie o 15 %, a dokonca ku 20% zníženiu rizika v prípade kľúčových sekundárnych endpointov (KV-úmrtie, IM, CMP). Naviac počas celého trvania štúdie sa nevyskytli žiadne nové bezpečnostné riziká, čím sa potvrdil výborný profil evolokumabu ako účinného a efektívneho hypolipidemika.

Podobne ako v predchádzajúcich štúdiách, ktoré porovnávali intenzívne liečených pacientov oproti štandardnej hypolipidemickej liečbe sa potvrdilo, že každé ďalšie zníženie LDL-C je spojené s aditívnym klinickým benefitom pre pacienta. V tomto kontexte sú zaujímavé viaceré štúdie. Štúdia, ktorá porovnávala účinnosť atorvastatínu 80 mg oproti pravastatínu 40 mg (PROVE IT – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), ďalej štúdia TNT (Treating to New Targets) porovnávajúca atorvastatín 80 mg vs. atorvastatín 10 mg a napokon nedávno ukončená štúdia IMPROVE-IT (Improved Reduction

Graf 1. Primárny kompozitný endpoint (KV-úmrtie, IM, CMP, hospitalizácia pre NAP, potreba koronárnej revaskularizácie) – porovnanie evolokumabu a placeba. Upravené podľa [10]



Graf 2. Kľúčové sekundárne endpointy (KV úmrtie, IM, CMP). Upravené podľa [10]



proLékaře.cz | 22.11.2026

of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) porovnávajúca simvastatín 40 mg podávaný spolu s ezetimibom 10 mg oproti samotnému simvastatínu 40 mg [15,16,17].

Dôležité je pri tomto konštatovaní pripomenúť, že len 9,8 % pacientov malo v priebehu štúdie FOURIER upravovanú hypolipidemickú liečbu, teda efekt evolokumabu, resp. placeba je možné tým pádom považovať za nespochybniteľný.

Plný klinický benefit znižovania LDL-C sa neprejavuje okamžite. Potvrdilo sa to významne aj v štúdii FOURIER, pretože primárny endpoint v 1. roku štúdie znamenal zníženie KV-rizika o 15 %, kým v 2. roku to bolo už 20 %. Ešte významnejšie sa to prejavilo pri kľúčových sekundárnych endpointoch, u ktorých sa pokles KV-rizika zvýšil zo 16 % až na 25 % v 2. roku trvania štúdie.

Prečo teda autori „nechceli" dlhšie trvanie štúdie? V skutočnosti bola štúdia dizajnovaná a naplánovaná tak, že bude trvať 43 mesiacov. Keďže išlo o endpointovú štúdiu, bol urobený odhad frekvencie výskytu endpointov vzhľadom ku charakteristike inkludovaných pacientov. Teda, aby štúdia mala potrebnú štatistickú silu bolo potrebných aspoň 1 630 endpointov. Tie však prišli podstatne skôr, a to už po 2,2 roka jej trvania (teda nie po 4 rokoch ako to bolo pôvodne plánované) a keďže zároveň došlo ku naplneniu primárneho i kľúčových sekundárnych endopintov, musela byť z etických dôvodov ukončená vzhľadom ku jednoznačnému benefitu evolokumabu. Je celkom evidentné aj z pohľadu na výsledky iných štúdií, že ak by bola štúdia trvala dlhšie, benefit evolokumabu by bol zrejme podstatne výraznejší oproti placebu.

Ďalším významným faktorom, ktorý hovorí o veľkom terapeutickom potenciáli evolokumabu je úroveň ostatnej tzv. sekundárne preventívnej liečby. Tak napríklad pri porovnaní so známou štúdiou 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) bola 3-krát intenzívnejšia a pochopiteľne vzhľadom k rôznym obdobiam realizácie štúdií aj modernejšia a efektívnejšia [18]. O to ťažšie je dosiahnuť signifikantný výsledok ďalšieho pridaného lieku, ktorým bol v danom prípade evolokumab.

Zohľadniac všetky tieto skutočnosti, môžeme celkom jednoznačne konštatovať, že benefity navodené evolokumabom (pokles rizika vzniku koronárnych príhod, cievnych mozgových príhod a potreby revaskularizácií je široko konzistentný, a teda porovnateľný s benefitmi statínov pri využití modelu hodnotení na báze poklesov LDL-C („per mmol/l zníženia LDL-C"). Všetky tieto závery sú v súzvuku s metaanalýzami z klinických štúdií využívajúcich rôzne hypolipidemické režimy a hodnotiace jednotlivé farmaká na báze kvantity poklesu LDL-C [19].

Naviac aj nedávno realizovaná mendelovská randomizovaná štúdia, v ktorej boli hodnotené varianty PCSK9 a varianty HMGCR (hydroxy metyl glutaryl koenzým A reduktázy) potvrdili takmer identické zníženie kardiovaskulárnych príhod na báze jednotkových poklesov LDL-C [20]. Dalo by sa teda obrazne povedať – „výsledok nie daný žiadnou pleiotropiou, ale púhym znížením LDL-C záver – aj napriek tomu, že doposiaľ nebola v prípade evolokumabu potvrdená indukcia tvorby autoprotilátok, ktoré by postupne znižovali jeho účinnosť – bolo by možné do istej miery ešte zaujímať zdržanlivé stanovisko, keďže štúdia trvala len niečo viac ako 2 roky. Avšak zrejme ani to nie je namieste, pretože v štúdii the Open Label Study of Long-Term Evaluation (OSLER 1) sú pacienti sledovaní už aj 4 roky a efektivita evolokumabu sa nemenila ani počas tohto dlhšieho obdobia [21].

Záver

Štúdia FOURIER dopadla jednoznačne pozitívne. Je možné diskutovať o rozsahu benefitu liečby evolokumabom, ale nie o samotnom benefite. Ten je evidentný a konzistentný. „Väčšie čísla" (štatisticky signifikantnejšie) by zrejme boli dosiahnuté, keby štúdia netrvala len niečo vyše 2 rokov, ale napríklad ako štúdia IMPROVE IT až 7 rokov. Každopádne štúdie s hypolipidemikami zvyčajne trvali aspoň 4–5 rokov a aj štúdia FOURIER bola plánovaná na 4 roky (avšak incidencia endpointov bola o 50 % vyššia oproti predpokladom, čo bolo zrejme prekvapením). Tým bolo vynútené predčasné ukončenie štúdie a „čísla" ostali „len také" aké boli prejudikované štatistikmi. Môžeme len špekulovať, či pri dlhšom trvaní štúdie by boli pomyselné „štúdiové nožnice" otvorené ešte viac.

O to však podľa môjho názoru vôbec nejde. Doposiaľ sa neobjavili žiadne bezpečnostné riziká, ktoré by zásadným spôsobom limitovali indikovanie evolokumabu veľmi vysoko a vysoko rizikovým pacientom nedosahujúcim cieľové hladiny LDL-cholesterolu z akýchkoľvek dôvodov. Dáta o vysokom, ak nie najvyššom potenciáli znižovania LDL-cholesterolu dnes už máme dostatočné. A čo je, hádam, najdôležitejšie, disponujeme už aj dátami založenými na tzv. „tvrdých endpointoch", máme teda bezpochyby aj medicínu založenú na dôkazoch.

Ostáva veriť, že aj regulátori poskytovania zdravotnej starostlivosti si čo najskôr „všimnú" tento potenciál (tak ako sa už stalo vo viacerých krajinách EÚ) a pomôžu zlepšiť neradostnú situáciu našich pacientov, spomínanú v úvode tohto prehľadového článku.

Literatúra

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R et al. [GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators]. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 385(9963): 117–171. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(14)61682–2>.

2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016; 37(42): 3232–3245.

3. Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P et al. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. J Clin Lipidol 2012; 6(4): 303–309. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2012.05.004>.

proLékaře.cz | 22.11.2026

4. Giugliano RP, Sabatini MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field ? J Am Coll Cardiol 2015; 65(24): 2638–2651. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.001>.

5. Blom DJ, Hala T, Bolognese M et al. A 52 week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Eng J Med 2014; 370(19): 1809–1819. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>.

6. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA 2014; 311(18): 1870–1882. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4030>.

7. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014; 63(23): 2531–2540. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.018>.

8. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014; 63(23): 2541–2548. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.019>.

9. Raal FJ, Stein EA, Dufour R et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385(9965): 331–340. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(14)61399–4>.

10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.

11. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K 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(2): 59–65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22678>.

12. Giugliano RP. Ebbinghaus: No Effect on Neurocognition With Evolucumab. 66th Annual Scientific Session and Expo American College of Cardiology. Washington, March 18th, 2017.

13. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [Authors/Task Force Members; Additional Contributor]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058.

14. Pfizer discontinues global development of bococizumab, its investigational PCSK9 inhibitor. Press release from Pfizer, New York, Nov 1st, 2016. Dostupné z WWW: <http://www.pfizer.com/news/press-release/>

15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Eng J Med 2004; 350(15): 1495–1504. Erratum in N Engl J Med 2006; 354(7): 778.

16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Eng J Med 2005; 352(14): 1425–1435.

17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Eng J Med 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.

18. [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group]. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344(8934):1383–1389.

19. Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016; 316(12): 1289–1297. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.

20. Ference BA, Robinson JG, Brook RD et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. N Eng J Med 2016; 375(22): 2144–2153.

21. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study. JAMA Cardiol 2017 Mar 14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0747>.