proLékaře.cz | 1.11.2026

Studie Fourier: Přinesla málo nebo moc? Nebo jen nenaplnila přehnaná očekávání?

Fourier Study: Has it brought little or a lot of good? Or has it just failed to reach exaggerated expectations?

Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie, III. Interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

✉ **prof. MUDr. Richard Češka, CSc.** | richard.ceska@vfn.cz | www.vfn.cz

Kľúčové slová
evolokumab (Repatha)
LDL-cholesterol
LDL-princip
PCSK9-inhibitory
studie Fourier

Key words
evolocumab (Repatha)
PCSK9-inhibitors
LDL-principle
LDL-cholesterol
Fourier Study

Abstrakt
V současné době jsou schváleny ke klinickému použití léky zcela nové třídy hypolipidemik, tzv. PCSK9-inhibitory. V mnoha zemích EU, včetně Slovenska, jsou tyto léky rovněž dostupné pro klinickou praxi. Protože je tato „biologická léčba" přeci jen nákladná, podléhá jejich podávání restrikcím, které se v jednotlivých zemích liší. Ze dvou molekul PCSK9-inhibitorů (evolokumab a alirokumab) se v tomto sdělení zaměříme především na evolokumab, a potom především na studii Fourier. Studie Fourier prezentována na sjezdu American College of Cardiology v březnu 2017. Jedná se o skutečně „megastudii", do které bylo zařazeno více než 27 500 nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, kteří byli léčeni statiny a navzdory maximální tolerované hypolipidemické léčbě měli LDL-C > 1,8 mmol/l, případně non HDL-C > 2,6 mmol/l. Současně měli další významný kardiovaskulární rizikový faktor. Užívali pak dále maximální statinovou (+ ezetimib) hypolipidemickou léčbu v kombinaci s evolokumabem nebo s placebem. Výsledky studie byly jednoznačně pozitivní. Primární cílový ukazatel se snížil o 15 %, sekundární (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) byl redukován o 20 %. Oba výsledky byly statisticky významné, došlo k výraznému poklesu LDL-C o téměř 60 %. Léčba byla dobře tolerována a byla prakticky bez nežádoucích účinků. Navzdory velmi pozitivním výsledkům sledujeme poměrně časté diskuse o dostatečnosti, respektive dostatečně průkaznosti dosažených výsledků. Tento článek odpovídá na tyto otázky jednoznačně: ANO. Léčba evolokumabem vedla ke statisticky a klinicky významné redukci kardiovaskulárních příhod. To, že nebylo dosaženo výsledků historických studií se statiny (např. „4S"), není těžké vysvětlit. Je třeba přiznat, že někteří z nás, pravděpodobně pod vlivem opravdu mimořádných účinků PCSK9-inhibitorů, očekávali spíše zázrak než „pouze" velmi pozitivní výsledek.

Abstract
The drugs of a novel class of hypolipidemic agents, PCSK9-inhibitors, are now approved for clinical use. In many EU countries, including Slovakia, these drugs are also available in clinical practice. Since this "biological therapy" is admittedly costly, their administration is subject to restrictions that vary by country. Of the two molecules of PCSK9-inhibitors (evolocumab and alirocumab), we shall first focus on evolocumab and then in particular on the Fourier study. The Fourier study was presented at the congress of the American College of Cardiology in March 2017 It is truly a "mega-study" which involved more than 27 500 patients with a proven cardiovascular disease, who had been treated with statins and in spite of a maximum tolerated hypolipidemic therapy they had had LDL-C over 1.8 mmol/l or non-HDL-C over 2.6 mmol/l. They also had another significant

proLékaře.cz | 1.11.2026

cardiovascular risk factor. Further on they received a maximum statin (+ ezetimib) hypolipidemic therapy in combination with evolocumab or placebo. The results of the study were clearly positive. The primary target indicator decreased by 15%, the secondary (cardiovascular death, myocardial infarction and stroke) was reduced by 20%. Both the results were statistically significant. A marked decrease in LDL-C by almost 60% was recorded. The treatment was well tolerated and practically without adverse effects. Despite very favourable results we quite frequently see discussions to consider whether the achieved results are sufficient, or rather sufficiently convincing. This paper answers these questions clearly: YES. The therapy with evolocumab led to statistically and clinically significant reduction of cardiovascular events. The fact that the results equivalent to the historical studies with statins (e.g. "4S") have not been reached is not difficult to explain. It also needs to be admitted that some of us, probably under the influence of really extraordinary effects of PCSK9-inhibitors, expected a miracle rather than a very positive outcome.

Doručené do redakcie/
Received 28. 8. 2017
Prijaté po recenzii/
Accepted 14. 9. 2017

Úvod

Zvýšená koncentrace cholesterolu, především jeho LDL frakce (LDL-C), představuje nejvýznamnější rizikový faktor (RF) pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Účinná hypolipidemická léčba je dnes považována za velmi účinný postup v preventivní kardiologii. V současné době jsou pilířem léčby poruch tukového metabolizmu statiny, jejichž podávání je podloženo velmi robustními daty z kontrolovaných klinických studií, která potvrzují nejen snížení KVO, ale v některých studiích i celkové mortality.

V současné době jsou schváleny ke klinickému použití léky zcela nové třídy hypolipidemik. V mnoha zemích EU, včetně Slovenska, jsou tyto léky rovněž dostupné pro klinickou praxi. Evolokumab, Repatha, patří do této nové skupiny hypolipidemik, monoklonálních protilátek (MAB – monoclonal antibodies) proti enzymu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin kexin 9), nazývaných také PCSK9-inhibitory. V současné době již jsou k dispozici data, která prokazují nejen mohutný hypolipidemický účinek této léčby, ale dokonce i data klinická. O ovlivnění LDL-C se popsalo již mnoho stran odborného tisku, stejně jako byl zmiňován pozitivní účinek PCSK9-inhibitorů na hladinu Lp(a). Nyní již přibyla i data z klinických studií. Ze studie GLAGOV víme, že snížení LDL-C je provázeno zmenšením objemu aterosklerotického plátu (stabilizací plátu?). I když jistě PCSK9-inhibitory nebudou lékem první volby, představují významné rozšíření našeho armamentária hypolipidemických přípravků pro nejrizikovější nemocné. Jistě nechceme zastírat, že nová, „biologická" léčba není levná. I proto je třeba analyzovat data, zejména data z randomizovaných klinických studií. A tímto prizmatem se podívejme na výsledky studie Fourier.

Studie Fourier

Studie Fourier byla prezentována na sjezdu American College of Cardiology a její výsledky jsou stále velmi často diskutovány. Jedná se o skutečně „megastudii", do které bylo zařazeno více než 27 500 nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, kteří byli léčeni statiny a navzdory maximální tolerované hypolipidemické léčbě měli LDL-C > 1,8 mmol/l, případně non HDL-C > 2,6 mmol/l. Současně měli další významný kardiovaskulární rizikový faktor. Užívali pak dále maximální statinovou (+ ezetimib) hypolipidemickou léčbu v kombinaci s evolokumabem nebo s placebem.

Výsledky

Výsledky studie Fourier byly již publikovány a opakovaně prezentovány a nebudu zacházet do detailů. Lze je ale shrnout jako výsledky jednoznačně pozitivní. Nikoho asi nepřekvapí, že došlo k výraznému, samozřejmě statisticky i klinicky významnému poklesu LDL-C o téměř 60 % (graf 1). Z klinického hlediska byl však nejvíce očekáván dopad na KVO. Shrňme si výsledky. Primární cílový ukazatel (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a nutnost revaskularizace) se snížil o 15 %. Sekundární cílový ukazatel (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) byl redukován o 20 % (graf 2). Samozřejmě, že oba výsledky byly statisticky významné. Léčba byla dobře tolerována a byla prakticky bez nežádoucích účinků.

Přinesla studie Fourier opravdu jednoznačný výsledek?

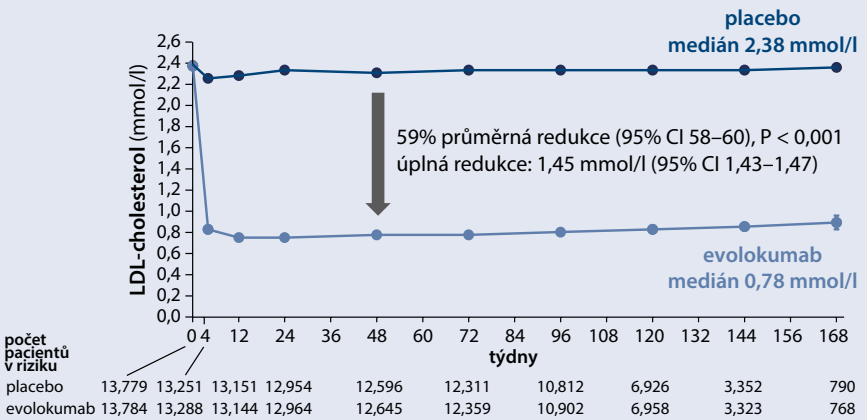
Navzdory opravdu velmi pozitivním výsledkům sledujeme poměrně časté diskuse, zda jsou dosažené výsledky dostatečné, respektive dostatečně průkazné. Tento článek odpovídá na tyto otázky jednoznačně: ANO. Léčba evolokumabem vedla ke statisticky a klinicky významné redukci kardiovaskulárních příhod. To, že nebylo dosaženo výsledků historických studií se statiny (např. „4S"), není těžké vysvětlit. V 90. letech byla populace nesrovnatelně rizikovější a nebyla zdaleka tak dobře předléčena. Jednalo se o léčbu vs placebo. Vstupní hodnoty LDL-C ve studii „4S" byly prakticky dvojnásobné ve srovnání s populací studie Fourier (180 mg/dl proti 92 mg/dl). A další, velmi významný faktor je čas. Délka sledování nemocných ve studii Fourier byla jen něco přes 2 roky. Velké statinové

proLékaře.cz | 1.11.2026

studie trvaly většinou přibližně 6 let a po 2 letech sice již byly patrné pozitivní trendy, nicméně výsledky byly zásadně vzdáleny od výsledku na konci studie. Podívejme se v prvé řadě na graf z již citované studie 4S (graf 3). Ano, snížení KV-úmrtí a IM dosáhlo 34 %, ale po 6 letech. Samozřejmě byl sledován také účinek léčby v čase. U pacientů, kteří byli ve studii 36 měsíců, byl prokázán pokles infarktů myokardu a cévních mozkových příhod o 33 %. Ve srovnání s tím byl pokles po 1 roce o 19 % opravdu významně nižší (graf 4). Je prostě jednoznačně prokázáno, že nejen „čím níže, tím lépe", ale stejně tak platí „čím déle, tím lépe". A pak opravdu není překvapení, že výsledek po 2 letech léčby je vyjádřen 20% poklesem. V některých studiích (například REVEAL) se křivky aktivní léčby a podávání placeba začaly rozcházet teprve po 2 letech!!!

Opravdu nelze srovnávat studie, které nejsou „head to head". Na druhé straně je ale možné srovnávat jejich interpretaci a využití výsledků v klinické praxi. Pokud je ve studii IMPROVE IT pokles KV-příhod o 6,4 % za 8 let považován za statisticky i klinicky významný, asi se nemůžeme pozastavovat nad „jen průměrným" poklesem KV-příhod o 15 nebo 20 % ve studii Fourier za 2,2 roku.

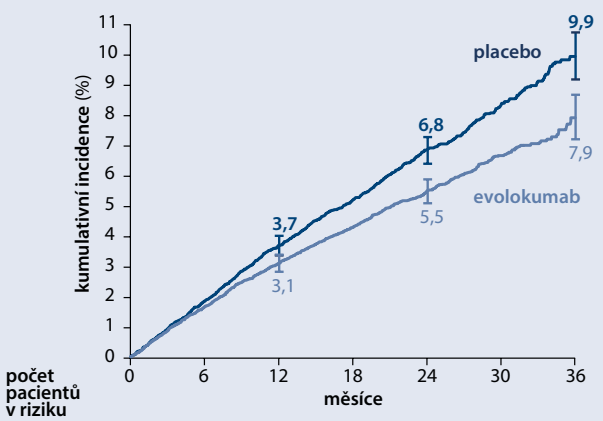
Graf 1 | Medián LDL-C v čase. Upraveno podle [1]



Hladina LDL-C byla významně snížena ve skupině s evolukumabem (medián 0,78 mmol/l) včetně 42 % pacientů, kteří dosáhli hladin ≤ 0,65 mmol/l vs < 0,1 % v placebové skupině

Uvedená data vyjadřují medián hodnot s 95% konfidenčním intervalem v obou větvích; ITT [1]

Graf 2 | KV-úmrtí, IM a CMP. Upraveno podle [1]



HR 0,80 (95% CI 0,73–0,88); **P < 0,001** **-20%**

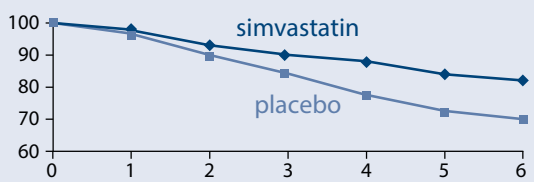
proLékaře.cz | 1.11.2026

To není vůbec nic proti ezetimibu ani proti výsledku studie IMPROVE IT.

Již jsem zmínil další studii REVEAL. Jedná se o další hypolipidemickou studii, která zařadila 30 tisíc nemocných s KV-onemocněním, kteří byli po 4 roky léčeni anacetrapibem. Pokles KV-příhod o 9 % byl statisticky významný. Jak se nám ale ve světle této studie jeví výsledek studie Fourier? Jednoznačně pozitivně.

V každém případě je v současné době považováno za pozitivní výsledek dosažení „non-inferiority" nové léčby v porovnání s léčbou standardní. Nová léčba pak obvykle přináší určité nové benefity, jako jsou bezpečnost, snadnější podávání a podobně. To vše nabízí léčba evolokumabem rovněž. Například: I když je problém statinové myopatie podle mého názoru v současnosti nadhodnocován (hlavně v laických mediích), jistě je možno uvést i pozitivní výsledky s evolokumabem u nemocných, kteří netolerují statiny. Ale opravdu hlavní a zásadní je redukce KV-příhod po krátké době podávání.

Graf 3 | Studie 4S – redukce KV-úmrtí a IM (srovnání po 2 a 6 letech). Upraveno podle [16]



srovnání výsledů	%	p
po 2 letech	statisticky nevýznamné	statisticky nevýznamné
po 6 letech	-34	0,0001

Jestliže chceme hledat příčiny toho, že se někteří kolegové stále ptají, zda je studie Fourier opravdu tak velkým přínosem, musíme hledat příčinu i sami u sebe. Upřímně řečeno, někteří z nás, pravděpodobně pod vlivem opravdu mimořádných účinků PCSK9-inhibitorů, očekávali spíše zázrak než „pouze" velmi pozitivní výsledek. A přišel „jen" ten vysoce pozitivní výsledek.

Závěr

Celkově můžeme shrnout, že **výsledek studie Fourier**:

- plně odpovídá realitě
- plně odpovídá reálnému očekávání
- je v souladu s analýzou CTTC (metanalýza statinových studií)
- je statisticky, ale i klinicky významný
- ve srovnání s „lipidovými" studiemi z poslední doby je to výsledek více než pozitivní

Studie Fourier tedy prokázala:

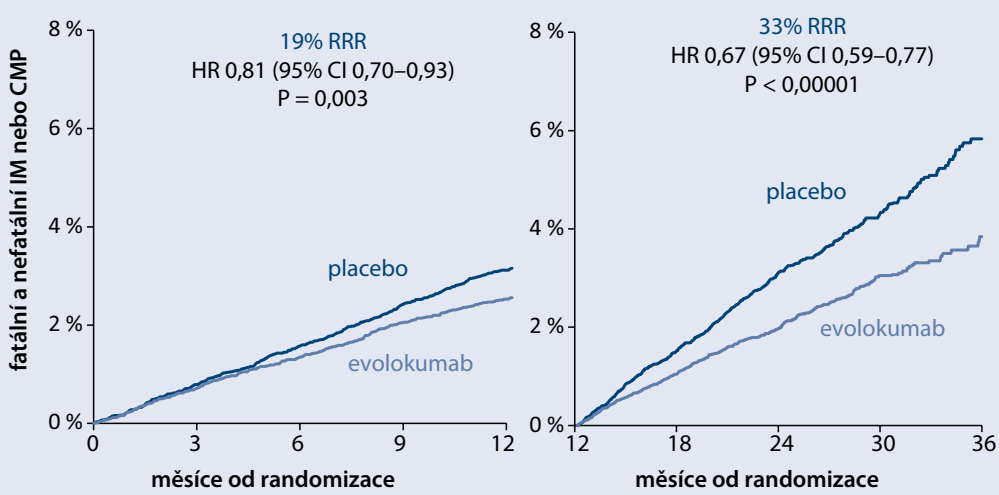
- účinnou redukci KV-příhod inhibicí PCSK9
- platnost LDL-principu
- pozitivní lipidové účinky léčby evolokumabu a jeho bezpečnost
- dobrou toleranci

Studie FOURIER s evolokumabem představuje obrovský milník a zásadní přelom v prevenci KVO, v preventivní kardiologii, v léčbě HLP a DLP, podobně jako před více než 20 lety studie „4S".

Literatura

1. 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>.

Graf 4 | Fatální či nefatální IM nebo CMP – vyhodnocení srovnání po 12 a po 36 měsících. Upraveno podle [21]



RRR – redukce relativního rizika (relative risk reduction)

proLékaře.cz | 1.11.2026

2. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al. Evaluation of cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med 2017; 377: 633–643. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>.

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

4. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. Baseline LDL-C and clinical outcomes with addition of ezetimibe to statin in 18,144 patients post ACS. J Am Coll Cardiol 2015; 65(Suppl 10): A4. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735–1097(15)60004–3>.

5. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Eff ect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016; 316(22): 2373–2384. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.

6. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058.

7. Češka R (ed) et al. Familiární hypercholesterolémie. Triton: Praha 2015. ISBN 978–80–7387–843–6.

8. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. Clin Ther 2013, 35(8): 1082–1098. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.019>.

9. Češka R, Vrablík M. The authors of lipid guidelines are at odds with their own recommendations. Cor Vasa 2017; 59(4):e416–e417. Dostupné na WWW: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017300218>.

10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists Collaborators]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(10)61350–5>.

11. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. J Clin Lipidol 2015; 9(2): 129–169. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.02.003>.

12. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. J Clin Lipidol 2015; 9 (6 Suppl): S1-S122.e121. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.09.002>. Erratum in J Clin Lipidol 2016; 10(1): 211.

13. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol 2014; 64(5): 485–494. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.

14. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and effi cacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. J Am Coll Cardiol 2005; 46(8): 1411–1416. Erratum in J Am Coll Cardiol 2006 Jan 17;47(2): 472.

15. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA et al. Long-term safety and effi cacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecifi ed analysis of the IMPROVE-IT trial. JAMA Cardiol 2017; 2(5): 547–555. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0083>.

16. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344(8934): 1383–1389.

17. [Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study Group]. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339(19): 1349–1357.

18. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ et al. Update on the use of PCSK9-inhibitors in adults: recommendations from an expert panel of the National Lipid Association. J Clin Lipidol 2017; 11(4):880–890. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.001>.

19. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J 2016; 37(6): 536–545. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv563>.

20. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering effi cacy, 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; 2(6): 598–607. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0747>.

21. Sabatine MS, et al. American College of Cardiology – 66th Annual Scientific Session Late-Breaking Clinical Trial. Washington, D.C. March 17, 2017. Oral presentation.