Klinická štúdia FOURIER

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Dnes sa do klinickej praxe dostáva nová skupina hypolipidemických látok, tzv. inhibítory proteínu PCSK9, nakoľko aj u liečených statínmi ostáva naďalej vysoké kardiovaskulárne reziduálne riziko. Štúdia FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition subjects with Elevated Risk) je prvou „príhodovou“ štúdiou, ktorá preukázala, že evolokumab (protilátka voči proteínu PCSK9) významne ďalej redukuje sérový LDL-cholesterol a následne aj kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu: (a) kompozitný primárny cieľ (kardiovaskulárnu mortalitu, výskyt infarktov, cievnych mozgových príhod, hospitalizácií pre nestabilnú anginu pectoris, koronárnych revaskularizácií) o 15 % ($p < 0,001$), (b) druhotný cieľ (kardiovaskulárnu mortalitu, výskyt infarktov a mozgových cievnych príhod) o 20 % ($p < 0,001$), (c) efekt liečby narastal s dĺžkou trvania liečby a (d) liečba bola bezpečná. Teda štúdia potvrdila, že ďalšia redukcia sérového LDL-cholesterolu pomocou evolokumabu významne redukuje výskyt kardiovaskulárnych príhod u rizikových chorých. Túto liečbu potrebujú hlavne tí kardiovaskulárne najrizikovejší.

Kľúčové slová: ateroskleróza – evolokumab – kardiovaskulárne ochorenia – LDL-cholesterol – PCSK9 inhibítory

Clinical study FOURIER

Summary

A new group of hypolipidemic substances, i.e. PCSK9 protein inhibitors, is now coming into use in clinical practice, to what extent a high residual cardiovascular risk remains also in patients treated with statins. The FOURIER study (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition subjects with Elevated Risk) is the first “event” study which has shown that evolocumab (PCSK9 antibody) further significantly reduces serum LDL cholesterol and subsequently also cardiovascular morbidity and mortality: (a) composite primary goal (cardiovascular mortality, incidence of heart attacks, strokes, hospitalizations for unstable angina, coronary revascularization) by 15 % ($p < 0.001$), (b) secondary goal (cardiovascular mortality, incidence of heart attacks, strokes) by 20 % ($p < 0.001$), (c) the treatment effect increased with length of treatment, and (d) the treatment was safe. The study has therefore confirmed that further reduction of serum LDL cholesterol by means of evolocumab significantly reduces incidence of cardiovascular events in patients with elevated risk. This treatment is primarily needed for individuals with elevated cardiovascular risk.

Key words: atherosclerosis – evolocumab – cardiovascular diseases – LDL cholesterol – PCSK9 inhibitors

Úvod

LDL-cholesterol (LDL-C) je známym a modifikovateľným rizikovým faktorom kardiovaskulárneho (KV) ochorenia. Monoklonálne protilátky, inhibujúce proprotein konvertázu subtilizín – kexin typ 9 (PCSK9), sú novou triedou liekov, ktoré vynikajúco redukovávajú sérové hladiny LDL-C [1]. Evolokumab, jeden zo zástupcov tejto novej triedy liekov, je plnou humánnou monoklonálnou protilátkou a redukuje sérový LDL-C asi o 60 % [2,3].

Genetické práce [4,5] preukázali, že nositelia mutovaného génu PCSK9 „so stratou funkcie jeho alel“ majú nižšie sérové hladiny LDL-C a spolu s tým majú redukované aj riziko vzniku infarktu myokardu. Údaje z klinických štúdií vo fázach 2 a 3 s PCSK9 inhibítormi preukázali, že ak sa predĺžilo sledovanie chorých, tak u týchto pacientov zaznamenali významnú redukciu vý-

skytu KV príhod [6,7], avšak príhod bolo málo (celkovo < 100 príhod).

Preto naplánovali a zahájili dlhodobú „prípadovú štúdiu“ FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition subjects with Elevated Risk), ktorá analyzovala klinickú účinnosť a bezpečnosť evolokumabu pri jeho pridaní k statínovej liečbe (statín s vysokou alebo stredne silnou intenzitou pôsobenia) u chorých, ktorí trpeli zrejším aterosklerotickým KV-ochorením [8].

Dizajn štúdie

FOURIER štúdia [8] je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná a počtom zaradených pacientov aj veľká (1 242 centier, 49 krajín) štúdia. Sponzor (Amgen) zodpovedal za zber údajov, tie sa posunuli

pracovnej skupine TIMI (the Thrombolysis In Myocardial Infarction) v Bostone, ktorej členovia vykonali analýzu štúdie a jej údajov.

Pacienti: vek 40–85 rokov, klinicky zrejma prítomnosť aterosklerotického KV ochorenia, t. j. prekonaný infarkt myokardu, prekonaná nonhemoragická mozgová príhoda či prítomné symptomatické periférne arteriálne ochorenie, ale potrebné pre zaradenie chorého boli i ďalšie charakteristiky chorých, aby išlo o osoby s vyšším KV rizikom. Nasledovalo vyšetrenie séra nalačno s preukázaním LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l či non-HDL-C $\geq 2,6$ mmol/l pri dobrej/optimálnej hypolipidemickej liečbe (obvykle statín vysokej intenzity – aspoň atorvastatín v dávke 20 mg denne či jeho ekvivalent) s (ne)pridaním ezetimibu podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára. Chorí boli potom randomizovaní v pomere 1 : 1 k liečbe evolokumabom (buď 140 mg každé 2 týždne alebo 420 mg raz mesačne subkutánne, pričom pacient si mohol vybrať) alebo placebo (ale títo chorí užívali dobrú dávku silného statínu).

Analýzované klinické príhody (end-pointy):

- primárny endpoint (kompozitný): KV úmrtie, myokardiálny infarkt, cievna mozgová príhoda, hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris, koronárna revaskularizácia
- hlavný sekundárny endpoint (kompozitný): KV úmrtie, myokardiálny infarkt a mozgová cievna príhoda

Tab. 1. Vstupné charakteristiky chorých

demografia	
priemerný vek	63 rokov
zastúpenie žien	24,6 %
rizikové faktory (zastúpenie v %)	
hypertenzia	80,0 %
diabetes	37,0 %
fajčenie	28,0 %
KV ochorenia (zastúpenie v %)	
stav po AIM	81,1 %
stav po nhNCMP	19,4 %
prítomné PAO	13,7 %
liečba (zastúpenie v %)	
silný statín a dobrá dávka	69,3 %
stredne silný statín	30,4 %
ezetimib	5,2 %
zmena hypolipidemickej liečby	9,8 %
antiagreganciá	92,3 %
betablokátory	75,6 %
RAAS blokátory	78,2 %

r – roky KV – kardiovaskulárny AIM – akútny infarkt myokardu nhNCMP – nehemoragická náhla cievna mozgová príhoda PAO – symptomatické periférne artériové ochorenie RAAS – renín-angiotenzín-aldosterónový systém

Bezpečnosť liečby sa hodnotila zbieraním nežiaducich účinkov liečby a laboratórnym sledovaním istých parametrov v krvi. Endpointy hodnotila komisia expertov (bez znalosti o skúmanej liečbe chorých).

Štatistická analýza: Ako je obvyklé v podobných štúdiách, analyzovali výskyt príhod v oboch ramenách liečby (potrebný bol výskyt 1 630 príhod, aby sa s 90% štatistickou silou mohla preukázať efektívnosť liečby evolokumabom, t. j. 15% relatívna redukcia rizika výskytu príhod oproti ich výskytu v placebovom rameni liečby), použili tzv. Coxov model (Cox proportional hazards model so stratifikačnými kovariátnymi faktormi) a hodnoty P boli kalkulované použitím log-rank testov.

Výsledky štúdie FOURIER

Štúdia začala náborom pacientov vo februári roku 2013 a skončila ho v júni roku 2015, pričom sa nazbieralo spolu 27 564 pacientov: v ramene evolokumabom bolo 13 784 pacientov a v placebovom ramene bolo 13 780 pacientov. Vstupné charakteristiky chorých boli podobné v oboch ramenách liečby (tab. 1). Predčasné vyradenie chorých zo štúdie sa dotýkalo 12,5 % pacientov (5,7 %/rok), odobratie informovaného súhlasu sa dotklo 0,7 % (0,3 %/rok) chorých a „stratených pacientov“ bolo < 0,1 % (0,03 %/rok), a to podobne v oboch ramenách štúdie. Medián trvania štúdie bol 26 mesiacov, čo znamenalo 59 865 paciento-rokov sledovania. Overenie primárneho endpointu bolo skompletizované u 99,5 % potenciálnych paciento-rokov sledovania.

Údaje o sérových lipidoch

Medián hodnoty sérového LDL-C vstupne bol 2,4 mmol/l. V 48. týždni štúdie bola prítomná redukcia sérového LDL-C v ramene liečby evolokumabom (oproti liečbe placebo) o 59 % výraznejšie (výsledok bol štatisticky významný s $p < 0,001$), stredná absolútna redukcia LDL-C bola 1,45 mmol/l a medián LDL-C v evolokumabovom ramene bol 0,78 mmol/l. Dôležitým zistením bolo, že sa táto LDL-C redukcia udržala po celý čas štúdie. Na 48. týždeň liečby sa v ramene evolokumabom dostalo pod hodnotu sérového LDL-C < 1,8 mmol až 87 % pacientov (v placebovom ramene len 18 % pacientov), pod hodnotu LDL-C < 1,0 mmol/l až 67 % pacientov (v placebovom ramene len 0,5 % pacientov) a pod hodnotu < 0,65 mmol/l až 42 % pacientov (v placebovom ramene menej ako 0,1 % pacientov), všetko štatisticky významné rozdiely v liečbe. Evolokumab v porovnaní s placebo významne redukoval v 48. týždni liečby aj non-HDL-C o 52 % a apolipoprotein B o 49 %, opäť štatisticky významne s $p < 0,001$.

Ovplyvnenie KV príhod

Evolokumab významne redukoval riziko výskytu primárneho endpointu (KV mortality, výskytu infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody, hospitalizácií pre nestabilnú anginu pectoris, koronárnych revaskularizácií): v tomto ramene sa tieto príhody vyskytli u 1 344 pacientov (9,8 %) oproti ich výskytu u 1 563 pacientov (11,3 %) v placebovom ramene liečby s relatív-

ným rizikom (hazard ratio) 0,85 ($p < 0,001$). Podobne bol úspešne liečbou evolokumabom redukovaný aj kľúčový sekundárny endpoint (KV mortalita, infarkt myokardu, mozgová cievna príhoda), prítomný u 816 pacientov (5,9 %) v ramene liečby evolokumabom vs u 1 013 pacientov (7,4 %) v placebovom ramene liečby, s relatívnym rizikom 0,80 ($p < 0,001$). Dôležitou skutočnosťou je však aj pozorovanie, že redukcia rizika KV príhod liečbou evolokumabom stúpala u primárneho endpointu v čase – z 12 % v 1. roku liečby na 19 % v neskorších rokoch liečby a sledovania. Podobne tomu bolo aj s kľúčovým sekundárnym endpointom – relatívne riziko redukcie bolo v 1. roku 16 %, ale v ďalších rokoch už 25 %.

Iné príhody

Evolokumab nemal efekt na KV mortalitu, redukoval však riziko výskytu infarktu myokardu (o 27 %, významne s $p < 0,001$), výskytu mozgových cievnych príhod (o 21 %, s $p < 0,001$) – dominantne ischemických príhod (o 25 %) a výskyt revaskularizácií tiež poklesol významne (o 22 %, $p < 0,001$). Evolokumab ale neovplyvnil výskyt hospitalizácií pre nestabilnú anginu pectoris, neovplyvnil hospitalizáciu pre zhoršenie srdcového zlyhávania a ani celkovú mortalitu. Spomínané benefity evolokumabu pri primárnom endpointe i pri kľúčovom sekundárnom endpointe boli prítomné aj v hlavných (veľkých) podskupinách pacientov – pri zohľadnení veku, pohlavia a aj typu KV ochorenia. Benefit bol pri každej úrovni vstupného sérového LDL-C, t. j. v hornom kvartile pacientov, v ktorom bol vstupne LDL-C 3,3 mmol/l, ale aj v dolnom kvartile, v ktorom bol vstupne LDL-C len 1,9 mmol/l. Intenzita statínovej liečby benefit neovplyvnila, ten bol prítomný vo všetkých skupinách statínovej liečby (teda bez ohľadu na intenzitu statínovej liečby). Obe dávky evolokumabu boli podobne úspešné.

Bezpečnosť liečby

Neboli preukázané významné rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov liečby medzi oboma spôsobmi liečby (ani vážne nežiaduce účinky, ani prerušenia liečby pre nežiaduce účinky). Medzi oboma ramenami liečby neboli rozdiely vo výskyte myalgii či myopatií, vo výskyte katarakt, vo výskyte porúch kognície ani vo výskyte hemoragických mozgových príhod. Výskyt kožných reakcií v mieste vpichov bol veľmi nízky, ale častejší v ramene liečby evolokumabom (2,1 % vs 1,6 %), pričom > 90 % týchto reakcií bola hodnotená ako mierna (len 0,1 % pacientov v každom ramene liečby túto liečbu ukončilo z tohto dôvodu). Liečba evolokumabom nezvýšila výskyt diabetu (RR: 1,05, NS), výskyt alergických reakcií bol podobný (3,1 % evolokumab vs 2,9 % placebo). Výskyt nových protilátok voči evolokumabu sa dotkol 43 pacientov (0,3 %) a išlo o viažuce sa protilátky, a nie o blokujúce protilátky.

Čo štúdia FOURIER priniesla a čo nám pre klinickú prax odkazuje?

Evolokumab, pridaný k statínovej liečbe, redukuje sérový LDL-C o 59 % z jeho bazálnej (vstupnej) hodnoty (z mediánu LDL-C 2,4 mmol/l na medián LDL-C

0,78 mmol/l) – toto je ohromný benefit a tento stav bol trvalý v priebehu štúdie. Z hľadiska výskytu KV príhod došlo práve preto liečbou evolokumabom k 15% redukcii výskytu primárneho endpointu (KV mortality, výskytu infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod, hospitalizácií pre nestabilnú anginu pectoris a koronárnych revaskularizácií) a k 20% redukcii hlavného sekundárneho endpointu (KV mortality, infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod).

V priebehu 26 mesiacov sledovania chorých (medián) neboli prítomné v ramene liečby evolokumabom žiadne nežiaduce účinky s výnimkou lokálnych kožných reakcií v mieste podávania lieku.

Novou skutočnosťou štúdie FOURIER je, že evolokumab redukoval priemerné hodnoty sérového LDL-C o mnoho viac než bola schopná preukázať iná hypolipidemická liečba. Predošlé štúdie, napr. štúdia PROVE IT-TIMI 22 a štúdia TNT štúdia, preukázali tiež vyššiu redukcii výskytu KV príhod v ramene liečby, v ktorej sa dosiahla väčšia redukcia sérového LDL-C [9,10] – obvykle silnejším statínom vs slabším statínom alebo použitím vyššej a nižšej dávky v daných ramenách liečby – porovnaním ramena liečby s dosiahnutím LDL-C v sére 2,6 mmol/l vs 1,8 mmol/l. Nedávno túto istú skutočnosť potvrdila aj štúdia IMPROVE-IT (rameno liečby s LDL-C 1,8 mmol/l vs s LDL-C 1,4 mmol/l, v druhom ramene bolo menej KV príhod) [11]. A tento koncept, t. j. „mať nižšiu sérovú hladinu LDL-C je lepšie (nakoľko to redukuje aj výskyt KV príhod)“, potvrdila elegantne a jasne i štúdia FOURIER. Výsledky štúdie FOURIER dobre ladia aj so štúdiou GLAGOV, ktorá preukázala, že pri nízkej hladine sérového LDL-C nastáva regresia koronárnej aterosklerózy (teda regresia veľkosti/objemov plakov, hodnotená metódou intrakoronárneho ultrazvuku – IVUS) [12]. Ukazuje sa, že benefit nízkej sérovej hladiny LDL-C je prítomný i pri veľmi nízkej jeho sérovej hladine, t. j. v úrovni až 0,52–0,65 mmol/l [13,14].

Aj v štúdii FOURIER sa potvrdili skúsenosti s inými hypolipidemickými prístupmi (statíny, ezetimib, kombinácie), že efekt KV protekcie sa časom zlepšuje, napr. v prípade kľúčového sekundárneho endpointu (výskyt KV mortality, výskyt infarktov myokardu a mozgových príhod) bol redukovaný v 1. roku liečby o 16 %, ale v 2. roku a ďalšom období to už bolo o 25 % (ohromné, však!). Aj tu sa potvrdilo (ako v predošlých štúdiách s i inými liekmi), že ďalšia redukcia sérového LDL-C neovplyvnila KV mortalitu [15]. Ohromne dobrá liečba, nielen evolokumabom, pomohla redukovat výskyt KV príhod v štúdii FOURIER na len tretinu výskytu týchto príhod v známej a dávnej štúdii 4S [16].

Štúdia FOURIER znova potvrdila, že redukcia KV príhod nastáva dlhodobou a výraznou redukcii sérového LDL-C, zvykne sa to prepočítavať na pokles LDL-C o 1,0 mmol/l, pri ktorom redukcia KV príhod býva okolo 21–22 % [17].

Liečba evolokumabom bola i bezpečná, a aj lokálne „vpichové“ problémy sú ľahko znesiteľné pri ohromnom KV benefite. Výskyt diabetu liečbou nestúpol. Neurokognitívne nežiaduce účinky, i pri nízkych hladinách sé-

rového LDL-C, sa neobjavili. Výskyt protilátok voči evolokumabu bol nízky a tieto protilátky neblokovali efekt liečby.

Ako jediná limitáciu štúdie niektorí pokladajú „krátke trvanie štúdie“, keďže štúdie s inými hypolipidemikami trvali oveľa dlhšie, až okolo 5 rokov. Tu sa plánovalo trvanie štúdie na 4 roky, ale výskyt príhod dovolil štúdiu ukončiť oveľa skôr.

Odkaz štúdie je teda celkom jasný. Bude treba uvažovať, ktorým pacientom túto liečbu dať. Bude to kompromis medzi hľadáním týchto rizikových osôb a finančnou náročnosťou liečby. Treba sa však s tým zapodievať. Benefit je totiž ohromný.

Záver

Štúdia FOURIER potvrdila platnosť konceptu, že „nižšia sérová hladina LDL-C u KV chorého redukuje výskyt KV príhod“, a tento benefit narastá s trvaním liečby. Liečbou evolokumabom sa tiež dosiahla výraznejšia redukcia sérového LDL-C ako liečbou len statínmi, čo pridalo KV benefit. Liečba bola bezpečná. Treba ju odporúčať najrizikovejším chorým.

Literatúra

- Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(24): 2636–2651. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.006>>.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809–1819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>>.
- 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>>.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264–1272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054013>>.
- Karhiresan S. [Myocardial Infarction Genetics Consortium]. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358(21): 2299–2300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0707445>>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500–1509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>>.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. [ODYSSEY LONG TERM Investigators]. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>>.
- 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>>.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495–1504. Erratum in *N Engl J Med*. 2006; 354(7): 778. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040583>>.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425–1435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050461>>.
- 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>>.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect 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>>.
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(1): 92–125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.519>>.
- Landmesser U, Chapman JM, Farnier M et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016. pii: ehw480. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw480>>.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration]. 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](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
- [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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5)>.
- Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12): 1289–1297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13985>>.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakce 26. 4. 2017

Přijato po recenzi 1. 6. 2017