

Preskripce statinů v ordinaci praktického lékaře

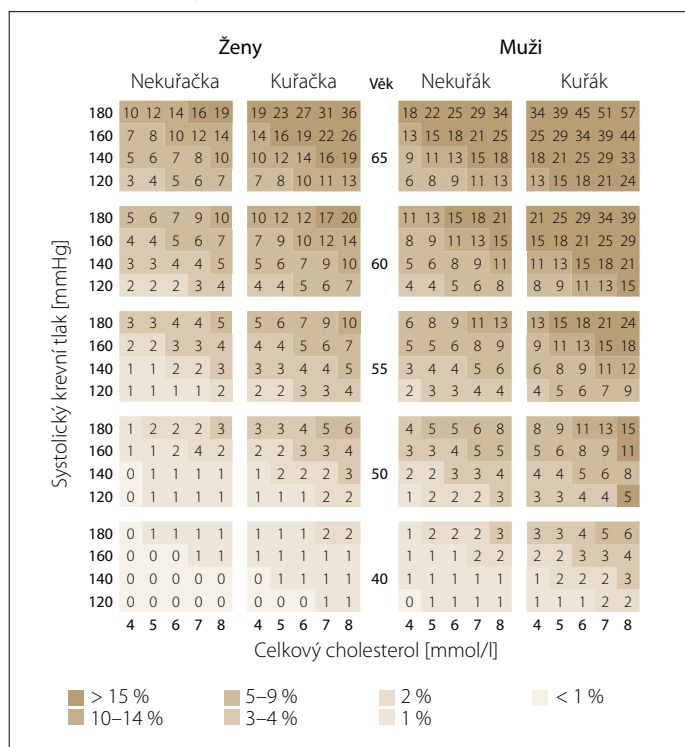
MUDr. Eva Tůmová, Ph.D. | doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn: Statiny jsou hlavní skupinou hypolipidemik, které indikujeme v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Jedná se o inhibitory hydroxymethyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktázy, tedy jednoho z klíčových enzymů syntézy cholesterolu v játrech, jejichž účinkem dochází k poklesu celkového, potažmo LDL-cholesterolu (LDL-c). V klinické praxi je pro nás ovšem zásadní vliv terapie statiny na kardiovaskulární (KV) zdraví pacientů, ne pouze sledování laboratorních hodnot. Korelace poklesu koncentrace LDL-c a rizika KV příhod byla potvrzena mnoha studiemi a vede nás k důsledné léčbě všech pacientů se zvýšeným individuálním KV rizikem. V posledních letech jsou stále častěji prokazovány benefity velice nízkých hladin LDL-c v rámci prevence KVO, proto bychom se v rámci péče o rizikové pacienty měli snažit o intenzivní léčbu s co možná nejnižšími cílovými koncentracemi LDL-c [1, 2]. Touto terapií jsme schopni významně zlepšit prognózu pacienta a snížit jeho KV i celkovou mortalitu.
Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, statiny, studie, hladina LDL-c, dávkování, bezpečnost

Při volbě léčebné strategie je v první řadě nezbytné stanovit individuální KV riziko pacienta a cíl, kterého chceme terapií dosáhnout. Při vstupním vyšetření pacienta určíme podle tabulek SCORE [3] (obr. 1), anamnestických údajů a fyzikálního vyšetření jeho KV riziko – kategorie KV rizika, jejich příčiny a příklady (tab. 1).

Primárním léčebným cílem, pomocí kterého hodnotíme efekt terapie, je hladina LDL-c. Na základě určení individuálního KV rizika indikujeme takovou hypolipidemickou léčbu, abychom dosáhli adekvátních cílových hodnot LDL-c (tab. 2).

Obrázek 1 Tabulky SCORE.



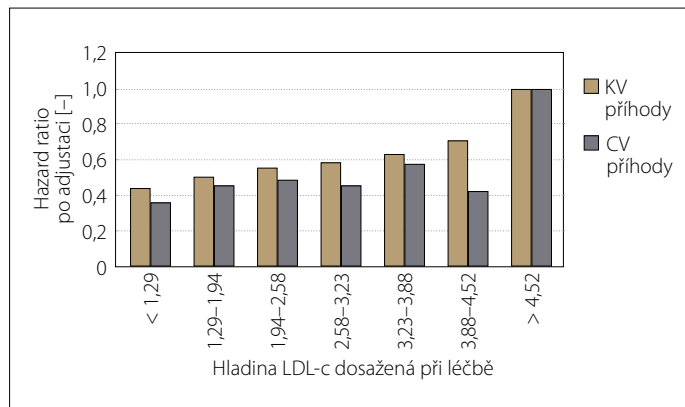
Tabulka 1 Kategorie kardiovaskulárního (KV) rizika podle [4].

Výše KV rizika	Příčina	Příklad
Velmi vysoké	Manifestní kardiovaskulární onemocnění	Ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, anamnéza revaskularizace, aneurysma abdominální aorty apod.
	DM 2. typu s alespoň jedním RF, DM 1. typu s mikroalbuminurií	Subklinická ateroskleróza (pláty karotid)
	Chronické onemocnění ledvin stupně 3 a více	
	SCORE > 10 %	
Vysoké	Významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru aterosklerózy	Familiární hypercholesterolemie, těžká arteriální hypertenze
	DM 2. typu bez přídatných rizik	
	SCORE 5–10 %	
Středně zvýšené	SCORE 1–5 %	
Nízké	SCORE < 1 %	

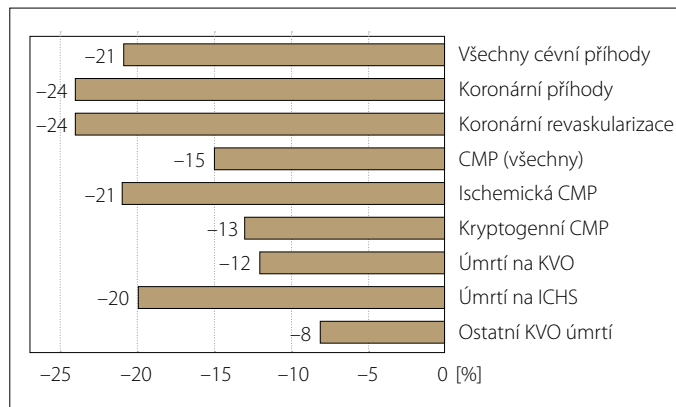
Tabulka 2 Cílové hodnoty LDL-cholesterolu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění podle [5].

Výše KV rizika	Cílová hodnota LDL-cholesterolu
Velmi vysoké	< 1,8 mmol/l (nebo pokles alespoň o 50 %, pokud je vstupní hodnota 1,8–3,5 mmol/l)
Vysoké	< 2,6 mmol/l (nebo pokles alespoň o 50 %, pokud je vstupní hodnota 2,6–5,2 mmol/l)
Střední až nízké	< 3 mmol/l

Obrázek 2 Korelace poklesu hladiny LDL-cholesterolu a rizika kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod.



Obrázek 3 Vliv snížení LDL-c na cévní příhody podle CTT metaanalýzy.



Tabulka 3 Dávkování statinů [5].

Účinná látka	ODTD	< 10 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin, n = 1 735	10 mg	16 (0,9 %)	263 (15,2 %)	949 (54,7 %)	442 (25,5 %)	60 (3,5 %)
Simvastatin, n = 656	20 mg	9 (1,4 %)	78 (11,9 %)	360 (55,0 %)	202 (30,8 %)	6 (0,9 %)
Rosuvastatin, n = 607	5 mg	12 (2,0 %)	150 (24,7 %)	383 (63,1 %)	61 (10,1 %)	1 (0,2 %)

Terapeutické cíle v praxi

S postupem času a s přibývajícím důkazy o pozitivním vlivu velice nízkých hladin LDL-c na zdraví pacientů stále klesají cílové hodnoty, kterých se terapií snažíme docílit. Ještě v roce 1994 doporučoval konsenzus evropských odborných společností jako cílovou hodnotu LDL-c pro pacienty s manifestním KVO koncentraci nižší než 3,0 mmol/l [6].

Posun cílových hodnot je důsledkem řady klinických studií, které prokázaly zlepšení prognózy spolu s poklesem hladin LDL-c. Jeden z důkazů příznivého vlivu velmi nízkých hladin LDL-c na KV prognózu přineslo zhodnocení efektivity statinů u nemocných s hladinami LDL-c pod 1,5 mmol/l, léčených v ambulantní péči [7]. Po dvouleté periodě autoři studie zjistili, že podávání statinů vedlo k nižší celkové mortalitě i v případě dosažení velice nízkých hladin LDL-c (pod 1,0 mmol/l). Ve studii ASTEROID bylo podáváním maximální dávky rosuvastatinu dosaženo průměrné hladiny LDL-c 1,55 mmol/l [8], přičemž autoři pozorovali pokles celkového objemu aterosklerotického plátu (hodnoceno intravaskulárním ultrazvukem).

Podobných studií je řada, máme tedy dostatek důkazů o prospěchu snižování koncentrace LDL-c i pod úroveň dnes doporučovaných cílových hodnot. V metaanalýze osmi studií z roku 2014 [9] bylo prokázáno, že ve srovnání s referenční skupinou s neuspokojivě kontrovaným LDL-c nad 4,5 mmol/l při hypolipidemické léčbě mají nemocní s koncentrací LDL-c pod 1,3 mmol/l snížené relativní riziko makrovaskulárních příhod o 56 %, koronárních příhod o 53 % a cerebrovaskulárních příhod o 63 % (p < 0,001), přičemž pokles rizika plynule pokračoval spolu s klesající hladinou LDL-c (obr. 2).

Statiny jsou v současné době stále nejširší skupinou léčiv, která nám umožňuje zmíněných cílů dosáhnout, nicméně pouze minimum pacientů léčených v rámci primární či sekundární prevence skutečně užívá dostatečně silnou dávku léku, ačkoli by

bezpochyby z intenzivnější terapie profitovali. Mezi tyto nemocné patří především pacienti s velmi vysokým KV rizikem, nemocní s familiární hypercholesterolemií (FH), po proděláním akutního koronárního syndromu, po revaskularizaci atd. S každým poklesem hladiny LDL-c o 1 mmol/l klesá také riziko cévních příhod, jak prokázala metaanalýza z roku 2012 [10] (obr. 3).

Léčba statiny je v České republice poměrně rozšířená, nicméně z celého spektra léčených užívá nadpoloviční většina nemocných 20mg dávku léku (ať už účinnou látku atorvastatin, či rosuvastatin), bez ohledu na jejich lipidogram a cílové hodnoty LDL-c dle individuálního KV rizika [11] (tab. 3). Dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) je vhodné u pacientů po proděláním akutního koronárního syndromu zahájit léčbu maximální dávkou statinu s nejvyšší účinností (atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 40 mg), pokud není známa intolerance statinu, případně v kombinaci s ezetimibem [5], a to bez ohledu na aktuální lipidogram. Při kontrole s odstupem 6–8 týdnů lze dávkování eventuálně upravit. Další skupinou nemocných, u níž v praxi velice často saháme po vyšší dávce statinu k docílení kýžených hladin LDL-c, jsou pacienti s FH. Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění s předčasnou manifestací aterosklerózy u homozygotů ve 2.–3. dekádě, u heterozygotů ve 3.–4. dekádě. Takové pacienty je nutné v populaci cíleně vyhledávat a včas zahájit intenzivní léčbu, abychom byli schopni zabránit rozvoji KVO nebo jejich manifestaci co možná nejvíce oddálit. Léčba této skupiny nemocných, jejichž vstupní hodnoty LDL-c bývají velmi vysoké, je ve valné většině případů založena na nejvyšší možné dávce atorvastatinu či rosuvastatinu, případně v kombinaci s ezetimibem.

Je intenzivní léčba bezpečná?

Předmětem studií z posledních let je i otázka bezpečnosti vysokých dávek statinů a velice nízkých hladin LDL-c. V pracích srovnávajících

podávání atorvastatinu v dávce 10 a 80 mg nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu myalgii [12], riziko zvýšení transamináz při užívání 80 mg atorvastatinu je sice vyšší, nicméně v provedené studii byly případy elevací alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) vzácné [13]. Nyní odborné společnosti doporučují vyšetření jaterních transamináz před zahájením léčby, při první kontrole léčeného pacienta a dále pouze v případě potřeby.

Pokud se v praxi s nežádoucími účinky (NÚ) hypolipidemické léčby setkáme, je vždy třeba zvážit poměr prospěchu a rizika terapie u konkrétního pacienta, eventuálně léčbu přerušit a pokusit se o terapii jiným typem statinu. Terapii v tomto případě zahajujeme od nejnižší dávky a postupně titrujeme dle tolerance, v případě nutnosti můžeme zvolit i individuální dávkování (například 5 mg rosuvastatinu obden) a pokusit se o kombinační léčbu s ezetimibem, selektivním blokátorem vstřebávání cholesterolu ve střevě. Nastavení terapie při skutečné intoleranci některého ze statinů může být někdy nesnadné, především z důvodu občasných neochoty pacientů zkoušet další preparáty a potažmo být znovu vystaven riziku myalgii. V tomto případě musíme být trpěliví a pacientům důsledně vysvětlit nezbytnost léčby a všechna rizika vyplývající z ukončení hypolipidemické terapie.

Mnoho studií také zjišťovalo, do jaké míry jsou bezpečné velice nízké hladiny LDL-c. Na tomto místě je nezbytné zmínit nedávno ukončenou studii FOURIER, která zkoumala efekt evolokumabu (PCSK9 inhibitoru) na výskyt KVO ve srovnání s placebem [14]. Výsledkem byl nejen o 59 % větší pokles LDL-c u pacientů léčených

evolokumabem (s konečnou hladinou LDL-c průměrně 0,78 mmol/l), ale také o 6–10 % poklesl výskyt KV příhod – toto je naprosto zásadní výstup, který potvrzuje opakované „čím níže, tím lépe“ v případě LDL-c.

Mezi skupinami nemocných, kteří užívali placebo a účinnou látku, nebyl pozorován rozdíl ve výskytu NÚ s výjimkou reakce v místě vpichu (o 0,5 % více ve větvi léčené evolokumabem), proto můžeme konstatovat, že velmi nízké hladiny LDL-c jsou bezpečné, a co více, pro pacienty prospěšné.

Závěrem

V současné době máme k dispozici nepřeberné množství důkazů o spojení nízkých hladin LDL-c s poklesem rizika KV i celkové mortality. Léčbu se snažíme zahájit včas u všech pacientů s vyšším KV rizikem, přičemž indikujeme terapii jedním z nejúčinnějších statinů – atorva- či rosuvastatinem, další využíváme při intoleranci jedné z těchto účinných látek.

Od počátku léčby je vhodné podávat dostatečnou dávku, abychom brzy dosáhli cílových hodnot LDL-c, postupnou titrací dávky omezíme na nemocné, u nichž lze z nějakého důvodu předpokládat výskyt NÚ. Hypolipidemickou terapii nepřerušujeme a léčbu nevysazujeme, zejména v rámci sekundární prevence.

Ve světle nových poznatků se snižování koncentrací LDL-c pod úroveň cílových hodnot jeví jako prospěšné a pro pacienta bezpečné, protože je nezbytné léčbu statiny intenzifikovat, popřípadě kombinovat s terapií ezetimibem.

Literatura

- 1 Stone, N. J. – Robinson, J. – Liechtenstein, A. H., et al.: 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circ*, 2014, 129, s. S9.
- 2 Canon, C. P. – Blazing, M. A. – Giugliano, R. P., et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372, s. 2387–2397.
- 3 Filipovský, J. – Widimský, J., Jr. – Ceral, J., et al.: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitřní Léč*, 2012, 58, s. 785–801.
- 4 Soška, V. – Vavřková, H. – Vrablík, M., et al.: Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. *DMEV*, 2013, 16, s. 24–29.
- 5 Catapano, A. L. – Graham, I. – De Backer, G., et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *EHL*, 2016, 253, s. 281–344.
- 6 Pyörälä, K. – De Backer, G. – Graham, I., et al.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the task force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis*, 1994, 110, s. 121–161.
- 7 Leeper, N. J. – Ardehali, R. – deGoma, E. M., et al.: Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation*, 2007, 116, s. 613–618.
- 8 Nissen, S. E. – Nicholls, S. J. – Sipahi, I., et al.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, 295, s. 1556–1565.
- 9 Boekholdt, S. M. – Hovingh, G. K. – 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, s. 485–494.
- 10 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Mihaylova, B. – Emberson, J., et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012, 380, s. 581–590.
- 11 Hradec, J. – Bultas, J. – Kránek, A., et al.: Jak se léčí statiny v České republice? *CorVasa*, 2011, 53, s. 527–534.
- 12 Newman, C., et al.: Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*, 2006, 97, s. 61–67.
- 13 LaRosa, J. C. – Grundy, S. M. – Waters, D. D., et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352, s. 1425–1435.
- 14 Sabatine, M. S. – Giugliano, R. P. – Keech, A. C., et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 376, s. 1713–1722.

Kontakt: MUDr. Eva Tůmová, Ph.D. | Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN | U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2 | e-mail: etumova85@gmail.com