

ATORVASTATIN: CITIUS, ALTIUS, FORTIUS?

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Atorvastatin patří k neúčinnějším lékům kardiovaskulárních onemocnění. Byla prokázána jeho účinnost na kardiovaskulární příhody, která je zprostředkována především jeho hypolipemickým působením. Jeho vysoké dávky (80 mg) byly v léčbě kardiovaskulárních onemocnění bezpečné a účinnější než nižší dávky účinných či středně vysoké dávky méně účinných statinů. Zda je toto vysoké dávkování účinnější nežli střední dávky účinných statinů (40 mg atorvastatinu a ekvivalentní dávky ostatních statinů), není jasné. Také není jasné, zda takto vysoké dávky jsou bezpečné v případné kombinaci s fibráty.

Klíčová slova: atorvastatin, kardiovaskulární onemocnění, agresivita léčby.

ATORVASTATIN: CITIUS, ALTIUS, FORTIUS?

Atorvastatin belongs to the most important medications against cardiovascular diseases. The efficacy was proved on cardiovascular events and is mediated by its hypolipemic action. Its high doses (80 mg) were in the treatment of cardiovascular diseases safe and more effective than lower doses or medium doses of less potent statins. If the high dosage is more effective than medium doses of potent statins (40 mg atorvastatin and equivalent doses of other statins) is not clear. It is also not clear whether these high doses are safe in combination with fibrates.

Key words: atorvastatin, cardiovascular diseases, aggressiveness of treatment.

Interní Med. 2006; 12: 545–547

Úvod

Olympijské heslo uvedené v názvu (rychleji, výše, silněji) vyjadřuje snahu olympijského hnutí o neustálý pokrok především ve sportovní oblasti. Zcela totožné heslo bychom na základě současných studií mohli použít pro léčbu inhibitory 3-methyl 3-glutaryl CoA reduktázy (statiny), především v oblasti kardiovaskulární. U rizikových pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním (především akutním koronárním syndromem) bychom tedy měli nasadit co **nejrychleji** co **nejvyšší** bezpečné dávky statinu a co **nejsilněji** ovlivnit/snížit koncentraci aterogenních lipidových částic. Z hlediska co nejsilnějšího účinku jsou nyní diskutovány výrazně vyšší dávky statinů nežli původně doporučené. Statiny skutečně patří v léčbě kardiovaskulárních onemocnění mezi nejúspěšnější léky posledních desetiletí a vzhledem k jejich léčebným úspěchům jsou přirovnávány k antibiotikům. Z této úspěšné skupiny je pak jedním z nejúspěšnějších léků atorvastatin. Důvodem je fakt, že většina původních studií byla prováděna s poměrně vysokou dávkou tohoto léku: 80 mg. Proto je důležité zabývat se účinností a bezpečností těchto dávek podrobněji.

V tomto článku bych chtěl charakterizovat smysl hypolipemické terapie, nastínit fyziologické, laboratorní i klinické účinky statinů a diskutovat současné postavení atorvastatinu z hlediska jeho dávkování.

Cílem každého léčebného postupu je delší a kvalitnější život. Farmakologické přípravky, které podáváme, by měly být co neúčinnější a měly by mít co nejméně nežádoucích účinků. Vzhledem k velikému množství léků je tedy důležité zvážit nejen úspěšnost léku v podobě redukce klinických příhod, ale i jeho vliv na kvalitu života. Lék, který statisticky významně snížil výskyt klinických příhod, který však

působí časté a nepříjemné obtíže, nemusí být vnímán pacienty jako prospěšný. Ještě mnohem citlivěji je případný protiklad dobrých a špatných účinků léků vnímán při léčbě onemocnění, která pacienty v době jejich zachytu téměř neobtěžují (poruchy metabolismu lipidů, hypertenze). Naprostá většina hypolipemických léků včetně statinů (i antihypertenziv) má naštěstí zcela minimální výskyt vedlejších účinků, a často nejnepříjemnějším pacientem vnímanou skutečností je nutnost každý den polykat tablety. I tato okolnost však může výrazně negativně ovlivnit spolupráci pacienta (a v případě léčby dyslipidemií i hypertenze je tato spolupráce klíčová).

Jaká je tedy situace v účinnosti a bezpečnosti statinů z hlediska dávkování? Statiny obecně účinkují tak, že zablokují v játerní buňce tvorbu cholesterolu. Ta následně zmnožuje své LDL receptory, kterými z oběhu odstraňuje aterogenní LDL částice. Jejich pokles vede k odsunu lipidů z cévních stěn, a to i ze zranitelných/nestabilních aterosklerotických plátů. Zatímco absolutní úbytek velikosti plátů byl malý (desetiny milimetrů), i toto malé zmenšení plátů mělo výrazný klinický efekt – ubylo koronárních příhod.

Hlavním „fyziologickým úkolem“ statinů je tedy co neúčinněji zablokovat tvorbu cholesterolu v játrech, v játrech zůstat (a nepracovat v jiných místech, především v příčné pruhovaném svalstvu), mít co nejméně interakcí s ostatními léky, případně potravinami (grapefruitovým džusem) a bezproblémově se přímo či přes metabolity vylučovat několika cestami (játry, ledvinami či obojí cestou – postupně přibývá léků, naše populace stárne a nezvládá je vylučovat tak efektivně). Z hlediska stále se snižujících cílových hodnot aterogenních lipidů bychom tedy stáli o co největší účinnost v této oblasti.

Co budeme od těchto léků požadovat jako kliničtí lékaři, je snížení nejen aterogenních lipidů, ale i celkové úmrtnosti (ne pouze kardiovaskulární). Uvítáme, pokud lék kromě snížení aterogenních lipidů/lipoproteinů ještě zvládne zvýšit lipidy/lipoproteiny antiaterogenní, utlumí škodlivé zánětlivé pochody v pacientových tepnách a kromě tepen koronárních stabilizuje ještě i tepny zásobující mozek a dolní končetiny a následně zrychlí naše myšlenkové pochody a naši chůzi doposud omezenou klaudikacemi při ischemické chorobě dolních končetin. Nebude navíc špatné, když tyto léky sníží výskyt žilních trombóz, zpomalí nádorové bujení a zpomalí osteoporózu (všechny zmíněné účinky jsou u statinů diskutovány). Také nás bude zajímat cena, kterou za tyto příznivé účinky zaplatíme – ta je také jednou z intenzivně diskutovaných oblastí právě při podávání vysokých dávek statinů.

Jak vypadá situace u atorvastatinu?

Snížení aterogenních lipoproteinů

Statiny v průměru snižují hladinu aterogenního LDL-cholesterolu o 30–40 %, u jednotlivých pacientů je to až 60 %. Při zdvojnásobení dávky statinu lze očekávat přibližně 6 % pokles LDL-cholesterolu. Atorvastatin patří k neúčinnějším a jeho účinnost skutečně téměř plynule stoupá od 10 mg do 80 mg. U téměř tisíce pacientů s dyslipidemií byl nalezen významný rozdíl i mezi dávkou 40 mg a 80 mg, i když pokles LDL-cholesterolu byl v tomto případě „pouze“ čtyřprocentní (7). Obecné klinické zkušenosti jsou však ty, že u vyšších dávek statinů se objevuje plateau efekt – to znamená, že zvyšování dávek nad určitou hranici již nepřináší výrazné snížení LDL-cholesterolu. Jak bylo zmíněno – mezi 40 mg a 80 mg atorvastatinu výrazný rozdíl nalezen byl, i když ne šesti, ale čtyřprocentní.

Zvýšení ochranných lipoproteinů

Původní obavy o nepříznivém účinku atorvastatinu na ochranný HDL-cholesterol se nepotvrdily, atorvastatin působí na HDL-cholesterol podobně jako ostatní statiny – buď jej neovlivňuje, nebo jej mírně zvyšuje. Na druhé straně se nepotvrdila ani původní tvrzení, že atorvastatin má i „fibrátové“ vlastnosti, tedy že kvalitativně odlišně snižuje i hladinu triglyceridů – neustále diskutovaného dalšího potenciálního rizikového faktoru. Jeho mírně vyšší účinnost při snižování triglyceridů souvisí s jeho celkovou vysokou účinností na lipidové spektrum. Zatímco HDL-cholesterol se se zvyšujícími dávkami výrazně nemění, triglyceridy zhruba kopírují pokles koncentrace LDL-cholesterolu.

Klinické účinky

Kardiovaskulární

Kardiovaskulární i celková úmrtnost byla atorvastatinem výrazně snížena jak v primární, tak v sekundární prevenci. Atorvastatin má nyní i čerstvá data u ischemických cévních mozkových příhod, kdy významně snížil jejich výskyt (1). Další měkkí data má i u ischemické choroby dolních končetin, kdy zmírnil klaudikace (9). V obou studiích bylo použito 80 mg atorvastatinu.

Studie Prove-It (2) a TNT (3) ukázaly, že agresivní snížení aterogenního LDL-cholesterolu při použití 80 mg atorvastatinu má i významný klinický efekt při srovnání s podáním nižších dávek pravastatinu (40 mg) a atorvastatinu (10 mg). Výsledky těchto studií splnily na počátku zmíněné olympijské heslo – rychlejší nasazení, vyšší dávky a silnější ovlivnění lipidového spektra přineslo prospěch pacientům. Absolutní účinek vysoké dávky atorvastatinu proti nižší dávce pravastatinu či atorvastatinu nebyl sice ohromující, byl ale zcela zřetelný a bylo ho dosaženo za „minimálních ztrát“ – výskyt nežádoucích účinků u pacientů užívajících vysoké dávky byl velice nízký a téměř se nelišil od pacientů léčených dávkami nízkými. Co nás tedy nyní drží zpátky, je spíše obava z vysokých nákladů při podávání 80 mg atorvastatinu. Je zajímavé, že ve studii IDEAL (11) soutěž s vysokou dávkou atorvastatinu vcelku „ustál“ simvastatin v menší dávce (20 mg), i když některé kombinované klinické příhody měly tendenci k menšímu výskytu ve skupině léčené 80 mg atorvastatinu.

Mimo kardiovaskulární soustavu

Kromě diskuzí o účinku většiny statinů včetně atorvastatinu na další již zmíněné choroby (osteopo-

rózu, žilní trombózu, nádorová onemocnění) byl v prospektivní kontrolované klinické studii popsán příznivý účinek atorvastatinu na zánětlivé paměti a otoky kloubů u pacientů s revmatoidní artritidou (8). Použitá dávka v této studii však byla 40 mg. Na otázku vyšších dávek u těchto pacientů není tedy jasná odpověď.

Bezpečnost

Ohledně interakcí nemá atorvastatin jistě horší bilanci než ostatní statiny – nečiní problémy u transplantovaných nemocných. Zde však nebyly zdaleka používány tak vysoké dávky atorvastatinu jako v nejvíce citovaných rozsáhlých klinických studiích (jednalo se dávky 20 ± 10 mg) (6, 10). Ve všech studiích s vysokými dávkami atorvastatinu (80 mg) nebyl zjištěn výraznější vzestup závažných nežádoucích účinků. Ve zmíněné studii IDEAL nebylo pozorováno více závažných klinických komplikací (rhabdomyolýz). Byl však zaznamenán významně vyšší výskyt myalgii a vzestup jaterních testů, pro které musela být léčba přerušena. Původní obava z možného snížení účinnosti antitrombotických léků (clopidogrelu) také nebyla potvrzena (12).

Mnohem opatrnější přístup bych volil při kombinaci atorvastatinu a fibrátů; zde mé praktické (i literární) zkušenosti končí u dávky 40 mg.

Jaké dávky?

Většina z nás byla zvyklá podávat spíše menší či střední dávky statinů, částečně pro obavy z vedlejších účinků, částečně pro obavy z vysokých nákladů. Podávání simvastatinu i atorvastatinu v dávce 40 mg bylo našim maximem a LDL-cholesterol kolem 2,5 mmol/l byl vnímán jako absolutní úspěch léčby. Již dříve byly samozřejmě publikovány studie farmaceutických společností, které u dobrovolníků prokázaly, že i mnohem vyšší dávky jsou bezpečné, ale většina z nás je spíše považovala za firemní strategii, případně jsme se obávali interakce s ostatními léky. I u pacientů po akutních koronárních příhodách jsme pak často trvali na 2–3měsíční dietě, než jsme se odhodlali nasadit hypolipemickou terapii. Výsledky studií EUROASPIRE I a II (4–5) a prof. Widimského se spoluautory (13) ukázaly, že přes stále se zlepšující situaci v hypolipemické léčbě dosahuje nejvýše polovina pacientů s ischemickou chorobou „starých a měkkých“ cílových hodnot LDL-cholesterolu.

Spíše než o dávkách bychom tedy měli hovořit o cílových hodnotách aterogenních lipidů. Naším hlavním cílem je stále LDL-cholesterol (i když se objevují názory o lepším monitorování hypolipe-

mické léčby stanovením apolipoproteinu B či non-HDL-cholesterolu). V současnosti jsou u vysoce rizikových pacientů doporučovány cílové hodnoty LDL-cholesterolu pod 2,0 mmol/l, které se ukázaly v již zmíněných studiích pro rizikové pacienty výhodnější. Rizikovými pacienty jsou ti, kteří přežili akutní koronární příhodu, pacienti s diabetes mellitus (především s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním), diskutováni jsou pacienti s ischemickými cévními mozkovými příhodami, s ischemickou chorobou dolních končetin a selháním ledvin. U těchto rizikových pacientů již odvážně hovoříme o cílových hodnotách LDL-cholesterolu kolem 1,8 mmol/l.

Jedno ale

Chybí klinická data srovnávající 80 mg atorvastatinu se 40 mg atorvastatinu či ekvivalentní dávkou jiného statinu (proti 20 mg simvastatinu) bylo zlepšení spíše hraniční. Pro dosahování výše zmiňovaných nízkých hodnot LDL-cholesterolu se spíše jeví logickou kombinace s novým hypolipemikem blokujícím vstup cholesterolu ze střeva – s ezetimibem. Proti tomu zase hovoří cena (ezetimib je v současné době dražší než statiny) a již zmiňované riziko neochoty některých pacientů užívat dvě tablety místo jedné. Můj názor je zahájit hypolipemickou terapii atorvastatinem v dávce 40 mg či ekvivalentní dávkou jiného statinu a následně spíše přistoupit ke kombinaci s ezetimibem. Pokud chce pacient užívat co nejméně tablet, je možné použít (i ekonomicky výhodnější) vyšší dávku statinu – v tomto případě 80 mg atorvastatinu s podobným účinkem. V této léčebné strategii je důležité, zda pacient cholesterol více vstřebává (zde by byla vhodná kombinace s ezetimibem), nebo jej více syntetizuje v játrech (zde by byla vhodnější vysoká dávka statinu). Je možné, že i tyto parametry budeme schopni v budoucnosti stanovit, ale to je problematika mimo rámec tohoto článku (nejčastěji se diskutuje stanovení poměru plazmatických koncentrací cholesterolu/cholesterolu). Z hlediska forenzního je někdy problém se odklonit od medicíny založené na důkazech – v případě atorvastatinu jsou všechny hlavní studie v oblasti kardiovaskulárních onemocnění prováděny s dávkou 80 mg, ale domnívám se, že lze obhájit i dávku 40 mg (případně její kombinaci s ezetimibem) při a pro dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu.

MUDr. Jan Piňha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM,
Videňská 1958, 140 21 Praha
email: japi@ikem.cz

Literatura

1. Amarencu P, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 10; 355 (6): 549–559.

2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Motal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AN. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 495–504.

3. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD; Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*. 2006; 368 (9539): 919–928.
4. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569–1582. Erratum in: *Eur Heart J* 1998; 19: 356–357.
5. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
6. Grigioni F, Carigi S, Potena L, Fabbri F, Russo A, Musuraca AC, Coccolo F, Magnani G, Ortolani P, Leone O, Arpesella G, Magelli C, Branzi A. Long-term safety and effectiveness of statins for heart transplant recipients in routine clinical practice. *Transplant Proc*. 2006; 38 (5): 1507–1510.
7. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG, Downey J. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J*. 2005; 149 (1): e1.
8. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, Capell HA, Sattar N. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 363 (9426): 2015–2021.
9. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003; 108 (12): 1481–1486.
10. Patel DN, Pagani FD, Koelling TM, Dyke DB, Baliga RR, Cody RJ, Lake KD, Aaronson KD. Safety and efficacy of atorvastatin in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21 (2): 204–210.
11. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering (ideal) study group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294 (19): 2437–2445.
12. Serebruany VL, Mideimg, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, Tanguay JF, Steinhubl SR, Berger PB, O'Connor CM, Hennekens CH. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (18): 2051–2057.
13. Widimský J, Vaněk P, František J, Lánská V Stav kardiiovaskulární farmakoterapie u nemocných po infarktu myokardu a/nebo revaskularizaci myokardu v roce 2005 v České republice. *Vývoj za 5 a 10 let Cor Vasa* 2006; 48 (4): 135–141.