

Sortis u rizikových pacientů: kdy volit vyšší dávku atorvastatinu?

Vlastimil Černíček

Atorvastatin patří mezi nejčastěji předepisované statiny v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění. U rizikových pacientů je volba optimální dávky klíčová k dosažení doporučených cílových hodnot LDL cholesterolu (LDL-C) a pro minimalizaci reziduálního KV rizika. Tento článek shrnuje současné poznatky a doporučení týkající se indikací k použití vyšších dávek atorvastatinu (40–80 mg) u pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem.

Kdo jsou „rizikovi pacienti“?

Pacienti s vysokým a velmi vysokým KV rizikem (**tab. 1**) vykazují výrazně

zvýšenou pravděpodobnost vzniku závažných KV příhod v horizontu deseti let. Do skupiny velmi vysokého rizika řadíme osoby s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním, jako

je ischemická choroba srdeční (ICHS), cévní mozková příhoda (CMP) nebo periferní arteriální onemocnění. Mezi velmi rizikové pacienty dále patří diabetici s orgánovým postižením, dlouhodobě nemocní diabetici 1. typu s trváním onemocnění nad 20 let, pacienti s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) nebo osoby s odhadovaným rizikem podle skórovacích systémů SCORE2 > 10 %.¹

Skupinu vysokého rizika tvoří pacienti s výrazně zvýšeným jednotlivým rizikovým faktorem, jako je těžká hypertenze či velmi vysoká koncentrace LDL-C, diabetici bez orgánového postižení, ale s dalšími rizikovými faktory nebo delším trváním onemocnění a osoby se středně sníženou funkcí ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Pro tuto skupinu platí odhad rizika SCORE2 v rozmezí 5–10 %.¹

Tab. 1 Kategorie KV rizika

Riziková kategorie	Klinické charakteristiky
Velmi vysoké riziko	- Prokázané aterosklerotické KV onemocnění (ICHS, CMP, ICHDK) - Diabetes mellitus s orgánovým postižením nebo ≥ 3 rizikovými faktory - DM 1. typu ≥ 20 let trvání - CKD st. 4–5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) - SCORE2 ≥ 10 %
Vysoké riziko	- Výrazně zvýšený 1 RF (např. TK ≥ 180/110 mmHg, LDL-C > 4,9 mmol/l) - Diabetes mellitus bez orgánového postižení, ale s RF nebo trváním ≥ 10 let - CKD st. 2–3 (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) - SCORE2 5–10 %

KV - kardiovaskulární; **ICHS** - ischemická choroba srdeční; **CMP** - cévní mozková příhoda; **ICHDK** - ischemická choroba dolních končetin; **DM** - diabetes mellitus; **CKD** - chronické onemocnění ledvin; **eGFR** - odhadovaná glomerulární filtrace; **LDL-C** - cholesterol v lipoproteínech s nízkou hustotou; **RF** - rizikový faktor; **TK** - krevní tlak; **SCORE2** - nástroj pro odhad 10letého rizika fatálních a nefatálních KV příhod

Individualizace dávkování statinů dle rizikového profilu

Volba intenzity hypolipidemické léčby by měla být přizpůsobena celkovému KV riziku pacienta a stanovenému cíli v podobě hodnoty LDL-C (tab. 2). U velmi rizikových pacientů se doporučuje cílová koncentrace LDL-C pod 1,4 mmol/l a snížení o minimálně 50 % oproti výchozím hodnotám. Pro tyto pacienty je indikována vysoce intenzivní statinová terapie, nejčastěji atorvastatinem v dávce 40–80 mg nebo rosuvastatinem 20–40 mg denně.¹

Pacienti s vysokým KV rizikem mají cílovou hodnotu LDL-C < 1,8 mmol/l, již je obvykle dosaženo středně intenzivní dávkou atorvastatinu (20–40 mg) nebo rosuvastatinu (10–20 mg). Pokud monoterapie statinem nestačí, doporučuje se přidání ezetimibu nebo inhibitoru PCSK9 (inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9).^{1,2}

Evidence pro použití vyšších dávek atorvastatinu

Velké klinické studie jednoznačně prokázaly, že vyšší dávky atorvastatinu prokazatelně snižují riziko výskytu KV příhod oproti nižším dávkám:

- Studie TNT (Treating to New Targets) porovnávala atorvastatin v dávkách 10 mg a 80 mg u pacientů se stabilní ICHS. Vyšší dávka vedla ke snížení rizika výskytu KV příhod o 22 % (poměr rizik [HR] 0,78; $p < 0,001$).³
- Studie PROVE-IT TIMI 22 ukázala, že intenzivní terapie atorvastatinem 80 mg po akutním koronárním syndromu (AKS) byla účinnější než léčba pravastatinem 40 mg s výraznějším snížením hodnoty LDL-C (1,6 mmol/l vs. 2,5 mmol/l) a nižším počtem KV příhod.⁴
- Metaanalýzy potvrdily, že každé snížení hodnoty LDL-C o 1 mmol/l je spojeno s přibližně 22% snížením rizika výskytu KV událostí.⁵

Kombinace atorvastatinu s ezetimibem

Kombinace atorvastatinu s ezetimibem představuje významný terapeutický

Tab. 2 Cílové hodnoty LDL cholesterolu

Riziková kategorie	Cílová hodnota LDL-C	Doporučený přístup
Velmi vysoké riziko	< 1,4 mmol/l a ≥ 50% snížení	Vysoce intenzivní statin (např. atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg); v případě nedosažení cíle zvážit přidání ezetimibu nebo inhibitoru PCSK9
Vysoké riziko	< 1,8 mmol/l a ≥ 50% snížení	Středně až vysoce intenzivní statin (např. atorvastatin 20–40 mg nebo rosuvastatin 10–20 mg); pokud nestačí, doplnit ezetimib

LDL-C – cholesterol v lipoproteinech s nízkou hustotou; PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9

krok u pacientů, kteří monoterapií statinem nedosahují cílových hodnot LDL-C. Ezetimib selektivně inhibuje střevní absorpci cholesterolu bloádou transportéru NPC1L1, čímž doplňuje účinek statinu, který blokuje endogenní syntézu cholesterolu.²

Přidání ezetimibu ke statinu snižuje hodnotu LDL-C o dalších 20–25 % oproti samotnému statinu.² Studie IMPROVE-IT demonstrovala, že tato kombinace vedla nejen k výraznějšímu poklesu hodnoty LDL-C, ale i k dalšímu snížení výskytu závažných KV příhod.² Kombinace atorvastatinu a ezetimibu je obecně dobře tolerována.

Algoritmus dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu

Podle doporučení ESC/EAS (Evropská kardiologická společnost / Evropská společnost pro aterosklerózu) (2019, aktualizace 2023) by léčba měla postupovat takto:¹

- **Zahájení intenzivní statinové terapie:** atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg denně s cílem snížit hodnotu LDL-C o ≥ 50 %.
- **Kontrola hodnoty LDL-C po 4–6 týdnech:** pokud není dosaženo cíle (< 1,4 mmol/l nebo < 1,0 mmol/l po opakované příhodě), přechod na další krok.
- **Přidání ezetimibu 10 mg denně:** kombinace se statinem sníží hodnotu LDL-C o dalších 20–25 %. Vhodné i při intoleranci vysoké dávky statinu.
- **Přidání inhibitoru PCSK9 (evolokumab, alirokumab):** pokud i po přidání ezetimibu není cíle dosaženo, je možné pokračovat přidáním inhibitorů PCSK9, které snižují hodnotu LDL-C o dalších 50–60 % a prokazatelně snižují výskyt KV příhod.^{6,7}

Nové možnosti zahrnují inkisiran (siRNA proti PCSK9) a kyselinu bempedoovou, které představují zajímavé alternativy pro pacienty s intolerancí statinů nebo nedostatečnou odpovědí na léčbu.^{8,9}

Tolerance vyšších dávek atorvastatinu a praktické úvahy

Obavy z nežádoucích účinků, zejména svalových obtíží (myopatií), bývají častým důvodem, proč lékaři váhají s nasazením vyšších dávek statinu. Nicméně data z klinických studií i běžné praxe ukazují, že atorvastatin v dávce 80 mg je většinou dobře tolerován. Výskyt myalgií je mírně vyšší ve srovnání s nižšími dávkami, ale závažná myopatie či rhabdomyolýza jsou vzácné (< 0,1 %).¹⁰

Je důležité pacienty na možné obtíže upozornit a aktivně se jich při kontrolách dotazovat. Pokud se svalové bolesti objeví, lze provést základní laboratorní vyšetření (CK, jaterní testy) a podle nálezů upravit postup. Při intoleranci lze zvážovat modifikaci dávkování, například 40 mg obden, nebo přidání ezetimibu ke střední dávce statinu. Individualizovaný přístup je vždy klíčový, aby léčba byla efektivní i bezpečná.

Kazuistika z klinické praxe

58letý muž, obézní (index tělesné hmotnosti [BMI] 29 kg/m²), kuřák s anamnézou ICHS (stav po NSTEMI před 2 lety), diabetu 2. typu na léčbě perorálními antidiabetiky (PAD) a arteriální hypertenzí. Při vstupním vyšetření byla hodnota LDL-C 3,2 mmol/l, triglyceridů 2,1 mmol/l, glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 58 mmol/mol

a eGFR 65 ml/min/1,73 m². Pacient užíval kyselinu acetylsalicylovou (ASA) 100 mg, atorvastatin 20 mg, ramipril 5 mg a metformin 2 g denně.

Vzhledem k anamnéze infarktu myokardu a diabetu byl hodnocen jako velmi rizikový, s cílovou hodnotou LDL-C < 1,4 mmol/l a nutností poklesu stávající hodnoty LDL-C o ≥ 50 %. Proto byla dávka atorvastatinu navýšena na 80 mg denně. Při kontrole po šesti týdnech došlo k poklesu hodnoty LDL-C na 1,7 mmol/l (–47 %), tedy stále nad cílovou hodnotou. Do léčby byl proto přidán ezetimib 10 mg denně. Po dalších šesti týdnech dosáhl pacient hodnoty LDL-C 1,2 mmol/l, čímž byl cíl splněn. Při následném sledování po šesti měsících

byly hodnoty stabilní, pacient byl bez svalových obtíží, a navíc se mírně zlepšila kompenzace diabetu díky dodržování dietních opatření.

Tento příklad ukazuje, že intenzivní statinová terapie je u velmi rizikových pacientů nezbytným prvním krokem a v případě nedosažení cíle je vhodné bez zbytečného odkladu přidat do medikace ezetimib. Pravidelné kontroly lipidového profilu a tolerance léčby jsou zásadní součástí dlouhodobé péče.

Závěr

U pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem by měla být intenzivní

statinová léčba standardem péče. Volba vyšší dávky atorvastatinu (40–80 mg) je indikována u pacientů, kteří vyžadují výrazné snížení hodnoty LDL-C pro prevenci KV příhod. Kombinace s ezetimibem a případně inhibitory PCSK9 umožňuje efektivně dosáhnout přísnějších lipidových cílů a snížit tak KV morbiditu i mortalitu. Klinická rozhodnutí musejí být individualizována podle rizikového profilu, lipidových parametrů a preferencí pacienta.

MUDr. Vlastimil Černíček

Kardiologické oddělení,
Krajská nemocnice T. Bati, Zlín
E-mail: v.cernicek@seznam.cz

Literatura

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
5. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: meta-analysis of individual data. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.
8. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–1519.
9. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353–1364.



Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

10. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. Eur Heart J 2015;36:1012–1022.