

Atorvastatin – základní kámen léčby dyslipidemie v primární i sekundární prevenci

Barbora Nussbaumerová

Dyslipidemie, resp. hypercholesterolemie, je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO). Statiny patří mezi hypolipidemika, tzn. léky snižující hladinu cholesterolu. Atorvastatin jako jeden z nich je řazen do 3. generace statinů. Za atorvastatinem stojí velká řada klinických studií prokazujících jeho účinnost včetně kardiovaskulárních (KV) výstupů. Statiny jsou nedílnou součástí farmakoterapie v KV prevenci, ať primární, či sekundární.

Význam statinů v kardiovaskulární prevenci

Dyslipidemie, resp. hypercholesterolemie, je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů ASKVO. Již v názvu nejnovějších odborných doporučení zaznívá apel na nutnost léčby hypercholesterolemie jako cesta ke snížení KV rizika. Cílové koncentrace LDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě) se stále snižují. Mohlo by se zdát, že až k extrémně nízkým hodnotám. Důvodem jsou údaje z klinických studií získané na základě medicíny založené na důkazech, které je třeba implementovat do klinické praxe, abychom dokázali zvrátit nepříznivou KV prognózu našich pacientů. I když máme k dispozici mnohá nová moderní hypolipidemika, zůstávají statiny základním pilířem léčby dyslipidemie. Statiny vedou ke snížení syntézy cholesterolu v játrech. To má za následek up-regulaci povrchových LDL receptorů podporující zvýšené vychytávání LDL cholesterolu z plazmy. Samozřejmostí je edukace pacienta a implementace režimových opatření.

Vlastnosti atorvastatinu

Atorvastatin má výbornou účinnost a jeho indikace je podpořena robustními daty z klinických studií. Kromě snížení hodnot LDL cholesterolu vede léčba atorvastatinem k poklesu plazmatických koncentrací VLDL cholesterolu (cholesterolu v částicích o velmi nízké hustotě), triglyceridů a apolipoproteinu B. Kromě hypolipidemického účinku je znám i pozitivní vliv na funkci endotelu nebo na stabilizaci aterosklerotického plátu. Zvýšení aktivity syntázy oxidu dusnatého (NO) v trombocytech vede k jejich snížené agregaci. Atorvastatin zlepšuje fibrinolytickou aktivitu plazmy. Absorpce atorvastatinu není významně ovlivněna příjmem potravy. Dávování atorvastatinu není na rozdíl od rosuvastatinu potřeba upravovat podle funkce ledvin, protože většina jeho metabolitů je vylučována do žluče. Naopak může být nutné snížení dávky při poruše funkce jater. Atorvastatin není z plazmy odstranitelný hemodialýzou ani peritoneální dialýzou. U pacientů podstupujících dialýzu není nutná úprava dávek. Biologický poločas atorvastatinu je dlouhý, a proto lze lék



Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

užívat kdykoliv v průběhu dne. Účinnost 40 mg atorvastatinu je srovnatelná s účinností 20 mg rosuvastatinu při menším výskytu svalových nežádoucích účinků.

Klinické studie s atorvastatinem

Atorvastatin patří mezi moderní a potentní statiny. Má významný účinek na snížení hodnoty celkového a LDL cholesterolu, ale i koncentrace triglyceridů. Studie CURVES prokázala pokles koncentrace LDL cholesterolu o 38, 46, 51 a 54 procent při stoupající dávce 10, 20, 40, 80 miligramů. Hodnota celkového cholesterolu se snížila o 28–42 % a koncentrace triglyceridů klesla až o 34 %. Současně došlo ke vzestupu koncentrace HDL cholesterolu o 5,5 %. Byla pozorována i změna velikosti LDL částic ve směru od malých denzních aterogenních částic k částicím větším. Atorvastatin hrál významnou roli v paradigmatu preventivní kardiologie stran hodnot LDL cholesterolu – „čím níže, tím lépe“.

Do studie AVERT bylo zařazeno 341 nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a koronarograficky prokázanou nejméně jednou významnou stenózou věnčitých tepny více než 50 %. Byli rozděleni do větve léčené atorvastatinem v dávce 80 mg denně a větve ošetřené

angioplastikou, ve které byla hypolipidemická léčba ponechána na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Ve větvi agresivně léčené atorvastatinem byl výskyt koronárních příhod snížen o 36 % ve srovnání se skupinou nemocných léčených angioplastikou. Tento pozitivní vliv je připisován snížení koncentrace LDL cholesterolu o 46 %. Z této studie vyplynula prospěšnost účinku agresivního snižování koncentrace LDL cholesterolu až k hodnotám 2,0 mmol/l a bezpečnost léčby 80 mg atorvastatinu.

Intenzivní hypolipidemická léčba dávkou 80 mg atorvastatinu ve studii ASAP u osob s familiární hypercholesterolemií vedla v porovnání s léčbou 40 mg simvastatinu k významnějšímu poklesu koncentrace LDL cholesterolu i k regresi aterosklerózy karotických tepen měřené pomocí tloušťky intimy-medie.

Stejně tak agresivní léčba atorvastatinem v dávce 80 mg vedla ve studii REVERSAL k regresi aterosklerózy věnčitých tepen dle vyšetření intrakoronárním ultrazvukem, na rozdíl od dřívějších studií s pozitivně vycházející standardní léčbou 40 mg pravastatinu. Jednalo se o první studii, kde u intenzivní hypolipidemické léčby vidíme proces remodelace cévní stěny a regresi aterosklerotických plátů. Tato studie opět potvrdila prospěch ze snížení hodnoty LDL cholesterolu pod 2,0 mmol/l.

První prospektivní, randomizovanou, otevřenou studií analyzovanou metodou intention-to-treat zaměřenou na sledování KV i celkové morbidity a mortality při léčbě atorvastatinem byla GREACE. Do studie bylo zařazeno 1 600 konsekutivních nemocných s ICHS. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin a následně léčeni atorvastatinem k cílové hodnotě LDL cholesterolu $< 2,6$ mmol/l anebo jim byla podávána v té době „standardní péče“. I přes kritiku metodiky studie lze shrnout, že po třech letech sledování bylo ve větvi léčené atorvastatinem dosaženo tehdy cílových hodnot LDL cholesterolu skoro u všech pacientů, zatímco bez něj u prakticky minima.

Přelomovou atorvastatinovou primárně preventivní studií je ASCOT-LLA. Tato randomizovaná studie s designem 2×2 byla dvojitě slepá, multicentrická, primárně zaměřená na ověření antihypertenzní léčby, ale měla i větev zabývající se hypolipidemikou – LLA (Lipid Lowering Arm). Celkem 10 305 pacientů, převážně mužů s hypertenzí a celkovou hodnotou cholesterolu $\leq 6,5$ mmol/l, bylo rozděleno do dvou skupin – atorvastatin (10 mg) nebo placebo. Sledování trvalo v průměru 3,5 roku, ale studie musela být předčasně ukončena pro příliš velký pozitivní rozdíl mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou. Atorvastatin v dávce 10 mg snížil výskyt KV příhod a cévních mozkových příhod (CMP) u nemocných s dobře kontrolovanou hypertenzí a s hodnotami cholesterolu, které byly v době konání studie považovány za normální nebo lehce zvýšené. Ve studii použitá dávka 10 mg je velmi reálná z hlediska každodenní praxe. Pozitivní výsledky byly prokazatelné ve všech podskupinách (diabetici, nediabetici, mladí pacienti, pacienti vyššího věku, metabolický syndrom...). Výjimku tvořily ženy, kterých bylo zařazeno jen velmi málo a jejichž výsledky nebyly statisticky významné.

MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná multicentrická studie, do které bylo zařazeno celkem 3 086 nemocných s akutním koronárním syndromem (vyřazovací kritéria: celkový cholesterol $> 6,5$ mmol/l, stav po revaskularizaci). Nemocní byli randomizováni do skupiny s atorvastatinem nebo placebem. Atorvastatin byl podáván do 96 hodin od počátku příznaků v dávce 80 mg. Délka sledování činila 16 týdnů. Výskyt kombinovaného cílového ukazatele (úmrtí, infarkt myokardu, angina pectoris, resuscitace pro kardiální příčinu) se snížil statisticky významně o 16 %. Současně došlo i ke snížení incidence CMP.

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální KV onemocnění byl též hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) u skoro 3 000 pacientů, kteří trpěli diabetem 2. typu, byli ve věku 40–75 let, bez KV onemocnění v anamnéze a s hodnotami LDL cholesterolu $\leq 4,14$ mmol/l a triglyceridů $\leq 6,78$ mmol/l. Všichni pacienti měli současně přítomen alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenze, kouření, retinopatie, mikroalbuminurie a makroalbuminurie. Pacienti byli léčeni buď atorvastatinem 10 mg denně, nebo placebem, medián doby sledování byl 3,9 roku. Došlo ke statisticky významnému poklesu ve všech sledovaných parametrech – závažné KV příhody včetně fatálního a nefatálního infarktu

myokardu, němého infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti, nestabilní anginy pectoris, srdečního bypassu a jakékoliv revaskularizace a CMP. Nebyl nalezen rozdíl účinku léčby v závislosti na pohlaví pacienta, věku nebo vstupních hodnotách LDL cholesterolu. Byl zaznamenán příznivý trend ve výskytu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině užívající placebo vs. 61 úmrtí ve skupině léčené atorvastatinem).

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byl hodnocen účinek atorvastatinu v dávce 80 mg denně nebo placebo na následný výskyt CMP u 4 731 pacientů, kteří prodělali CMP nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA) během předcházejících šesti měsíců a neměli ICHS v anamnéze; 60 % pacientů byli muži ve věku 21–92 let (průměrný věk 63 let) a měli průměrné vstupní hodnoty LDL cholesterolu 3,4 mmol/l. Průměrná hodnota LDL cholesterolu při léčbě atorvastatinem byla 1,9 mmol/l a 3,3 mmol/l během léčby placebem. Medián doby sledování byl 4,9 roku. Atorvastatin v dávce 80 mg snižoval riziko primárního cílového parametru fatální nebo nefatální CMP statisticky významně o 15 % v porovnání s placebem. Byl patrný malý nárůst výskytu hemoragických CMP v aktivně léčené větvi. Studie SPARCL opět potvrdila, že redukce rizika KV příhod včetně CMP je v asociaci se snížením hodnoty LDL cholesterolu, a to přesto, že byly statiny otevřené ordinovány v průběhu studie pro obě sledované skupiny. Zároveň výsledky studie připouštějí možnost působení pleiotropních účinků statinů. Na základě výsledků studie SPARCL bylo ustanoveno, že z hlediska terapie statiny by CMP a TIA měly být považovány za ekvivalenty ICHS.

Studie Treating to New Targets (TNT) přinesla důkazy, že pacienti s chronickou ICHS léčení 80 mg atorvastatinu s průměrnou hodnotou LDL cholesterolu ve studii 2,0 mmol/l mají v porovnání s pacienty léčenými 10 mg atorvastatinu s hodnotou LDL cholesterolu 2,6 mmol/l statisticky významně nižší incidenci primárního cílového ukazatele (první velká KV příhoda definovaná jako smrt ze srdečních příčin, nefatální IM, resuscitace po srdeční zástavě nebo CMP).

V posledních letech proběhla v období covidové pandemie studie u kriticky nemocných v intenzivní péči zaměřená na pleiotropní účinky statinů. Nebyl prokázán statisticky významný přínos v hlavním kompozitním cíli (žilní/arteriální trombózy, ECMO, úmrtí), ale v některých skupinách, pokud byl atorvastatin podán časné, byl náznak, že by mohl být atorvastatin přínosný.

Současné místo atorvastatinu v léčbě dyslipidemie

Atorvastatin patří mezi statiny, které nejvýznamněji snižují hodnotu celkového a LDL cholesterolu. Spolu s rosuvastatinem by měl být první volbou v léčbě dyslipidemie, pokud není přítomna významnější hypertriglyceridemie. Může být užít v kombinační léčbě s ezetimibem s využitím principu duální inhibice (účinnost 10 mg atorvastatinu v kombinaci s 10 mg ezetimibu je obdobná jako monoterapie 80 mg atorvastatinu). U osob s hypertriglyceridemií

může být atorvastatin kombinován s fibráty. Pokud je potřeba dosáhnout významného poklesu hodnoty LDL cholesterolu, zejména u pacientů s ASKVO nebo familiární hypercholesterolemií, je možnost indikace kombinace s biologickou léčbou PCSK9 (inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9) nebo s inkisiranem. Dávku statinu v primární prevenci ASKVO řídíme dle cílové hodnoty LDL cholesterolu pro příslušné KV riziko stanovené dle tabulek SCORE. V sekundární prevenci ASKVO je od počátku indikována dávka 80 mg.

Kontraindikace a nežádoucí účinky

Kontraindikací je přecitlivělost na atorvastatin nebo na některou složku přípravku. Kontraindikací je těhotenství a laktace, i když nikdy nebylo publikováno postižení plodu matky, která v těhotenství užívala statin. Ženy ve fertilním věku mají být zajištěny účinnou antikoncepcí a rodičovství by mělo být plánováno s vysazením léčby statinem předem. Podávání atorvastatinu je povoleno i u dětí k léčbě závažných hypercholesterolemií (např. familiární) v příslušných specializovaných centrech. Vstupně nesmějí být dle souhrnu údajů o přípravku (SPC) hodnoty jaterních transamináz zvýšeny nad trojnásobek normy. Významné selhání ledvin nebo jater je uváděno mezi kontraindikacemi, ale vždy je třeba brát v potaz individuální léčebné rozhodnutí. Opatrnosti je třeba u osob se svalovým onemocněním v osobní nebo rodinné anamnéze.

Prevalence statinové intolerance se pohybuje v rozmezí 7–29 % v klinické praxi. Úplná intolerance se vyskytuje pouze u 3–6 % pacientů. Rhabdomyolýza je velmi zřídka. Mírné formy svalových symptomů, jako jsou myalgie (tzn. svalová bolest bez významnější elevace hodnot kreatinkinázy – CK), jsou nejčastější. Myopatie znamená svalovou bolest a současné zvýšení hodnot CK na více než čtyřnásobek normy. Zvýšení hodnot CK bez svalové bolesti nelze za myopatii považovat a má často jinou příčinu

než léčbu statinem. V diagnostice svalových nežádoucích účinků je důležité hodnotit časovou souvislost se zahájením léčby a jejich odeznění s přerušením a recidivu se znovuzahájením terapie. Více než pětinasobné zvýšení hodnot CK před zahájením léčby statinem je kontraindikací a musí být vyšetřena jeho etiologie (zejm. nervosvalová nebo revmatická onemocnění, thyreopatie nebo alkoholismus). Mnoho pacientů netolerujících maximální dávky statinů může bez obtíží užívat nižší dávky a v kombinaci s ezetimibem dosahovat cílových hodnot LDL cholesterolu. Mohou být přítomny nežádoucí účinky spojené s gastrointestinálním traktem. Elevace hodnot aminotransferáz na více než trojnásobek normy byla popsána u 0,5 % nemocných léčených atorvastatinem. V tomto případě by měla být léčba přerušena. Je možné, že jiný statin bude tolerován bez komplikací. V souvislosti s nežádoucími účinky je nutné upozornit na možnost lékových interakcí. V případě terapie antivirových při hepatitidě C jsou statiny přímo kontraindikovány. Nejrizikovější jsou vzhledem ke společnému metabolismu cestou cytochromu P450 cyklosporin, makrolidová a azalidová antibiotika, antimykotika itakonazol nebo ketokonazol, které významně snižují biotransformaci statinu a zvyšují riziko myopatie.

Závěr

Statiny včetně atorvastatinu jsou základem farmakoterapie dyslipidemií v prevenci ASKVO a jejich komplikací s cílem prodloužit kvalitní život našich pacientů. Strategie léčby atorvastatinem je podpořena daty z robustních klinických studií, jež podporují jeho podávání, účinnost a bezpečnost v primární i sekundární prevenci ASKVO.

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň
E-mail: nussbaumerova@fnplzen.cz

Literatura

- Češka R, Urbánek K. Atorvastatinum. Remedia 2019, dostupné z <https://www.remedia.cz/rubriky/lekove-profilu/atorvastatinum-744/>
Mach F, Baigent C, Capatano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019;290:140–205.
Olšovský L, Tóth Š, Jarošíková A. Stanovenie a súčasné možnosti manažmentu statínovej intolerance. AtheroRev 2025;10:23–29.
SPC léčivého přípravku Sortis, dostupné z <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/76963>
Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
Vrablík M, Cífková R, Tuka V, Linhart A. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností, dostupné z <https://actavia.e-coretrava.cz/pdfs/cor/2022/02/02.pdf>