

Porovnanie účinnosti a bezpečnosti atorvastatínu v dávke 20 mg a 30 mg v praxi všeobecného lekára

MUDr. Martin Čaprnda, PhD.¹, Mgr. Ján Farkašovský², PharmDr. Silvia Encingerová², Mgr. Oliver Tlčímuca²

¹II. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

²KRKA Slovensko, s. r. o., Bratislava

Úvod: Dyslipidémia je významný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení. Jej diagnostika a liečba patria do rúk nielen špecialistov, ale najmä všeobecných praktických lekárov (VPL). Napriek existencii účinnej a bezpečnej liečby statínmi mnoho pacientov na Slovensku nedosahuje cieľové hodnoty lipidov. Cieľom práce bolo porovnať účinnosť a bezpečnosť atorvastatínu (ATST) v dávke 30 mg oproti dávke 20 mg u pacientov bez predchádzajúcej liečby statínom v praxi VPL.

Metodika: Do štúdie bolo zaradených 668 pacientov nastavených na liečbu ATST 20 mg (330 pacientov), respektíve 30 mg (338 pacientov), podľa uváženia ošetrojúceho VL. Hodnoty lipidov boli stanovené na začiatku štúdie, o 3 a o 6 mesiacov. Z bezpečnostných parametrov boli sledované ALT a kreatínkináza (CK).

Výsledky: Priemerné vstupné hodnoty celkového cholesterolu (TC) boli $6,56 \pm 1,04$ mmol/l, LDL $4,18 \pm 1,02$ mmol/l, HDL $1,42 \pm 0,60$ mmol/l, nonHDL $5,16 \pm 1,06$ mmol/l, triacylglycerolov (TAG) $2,00 \pm 0,99$ mmol/l, ALT $0,52 \pm 0,44$ ukat/l, CK $1,72 \pm 0,84$ ukat/l. Po 6 mesiacoch došlo k signifikantnému poklesu TC o $1,55 \pm 0,05$ mmol/l, LDL o $1,16 \pm 0,04$ mmol/l, nonHDL o $1,59 \pm 0,04$ mmol/l, TAG o $0,42 \pm 0,04$ mmol/l. Pacienti užívajúci ATST 30 mg dosiahli vyšší pokles TC, LDL a nonHDL oproti užívajúcim ATST 20 mg (TC: $1,64 \pm 0,06$ mmol/l verus $1,46 \pm 0,06$ mmol/l, rozdiel 12 %; $p < 0,05$, LDL: $1,29 \pm 0,07$ mmol/l verus $1,04 \pm 0,05$ mmol/l, rozdiel 24 %; $p < 0,01$, a nonHDL: $1,70 \pm 0,07$ mmol/l verus $1,49 \pm 0,06$ mmol/l, rozdiel 14 %; $p < 0,05$). Nebol pozorovaný významný rozdiel v ALT, bol zaznamenaný mierny vzostup CK o $0,15 \pm 0,04$ ukat/l ($p < 0,001$).

Záver: Pacienti liečení ATST 30 mg dosiahli o 12 % vyšší pokles TC, o 24 % vyšší pokles LDL a o 14 % vyšší pokles nonHDL oproti pacientom liečeným ATST 20 mg. Liečba ATST sa preukázala ako účinná a bezpečná, bol pozorovaný len mierny vzostup CK, nebolo však zaznamenané zvýšenie nad 3-násobok normálnej hodnoty. Liečba atorvastatínom 30 mg preto reprezentuje optimálnu dávku na využitie pre široké spektrum pacientov v praxi všeobecných praktických lekárov, nakoľko predstavuje účinnejšiu a rovnako bezpečnú alternatívu k najčastejšie používanej dávke atorvastatínu 20 mg.

Kľúčové slová: všeobecný praktický lekár, atorvastatín, cieľové hodnoty lipidov

Comparison of efficacy and safety of atorvastatin in a dosage of 20 mg and 30 mg in general practitioners' practice

Introduction: Dyslipidemia is a major risk factor for cardiovascular diseases. Its diagnosis and treatment are not only in the hands of specialists, but especially general practitioners (GP). Despite the existence of effective and safe treatment with statins many patients in Slovakia do not reach the target lipid levels. The goal of the study was to compare the efficacy and safety of atorvastatin (ATST) at a dose of 30 mg compared with 20 mg in patients without previous statin treatment in GP practice.

Methods: The study included 668 patients assigned to treatment by ATST 20 mg (330 patients) or 30 mg (338 patients), at the discretion of the treating GP. Lipids were determined at the beginning of the study and after 3 and 6 months. Alanine aminotransferase (ALT) and creatine kinase (CK) were monitored as safety markers.

Results: The average input values of total cholesterol (TC) were 6.56 ± 1.04 mmol/l, LDL 4.18 ± 1.02 mmol/l, HDL 1.42 ± 0.60 mmol/l, nonHDL 5.16 ± 1.06 mmol/l, triacylglycerols (TAG) 2.00 ± 0.99 mmol/l, ALT 0.52 ± 0.44 ukat/l and CK 1.72 ± 0.84 ukat/l. After 6 months there was a significant decrease of TC 1.55 ± 0.05 mmol/l, LDL of 1.16 ± 0.04 mmol/l, nonHDL of 1.59 ± 0.04 mmol/l, the TAG 0.42 ± 0.04 mmol/l. Patients taking 30 mg ATST achieved greater decreases in TC, LDL and nonHDL compared to the patients who are taking ATST 20 mg (TC: 1.64 ± 0.06 mmol/l versus 1.46 ± 0.06 mmol/l, difference of 12 %; $p < 0,05$, LDL: 1.29 ± 0.07 mmol/l versus 1.04 ± 0.05 mmol/l, difference of 24 %; $p < 0,01$, nonHDL: 1.70 ± 0.07 mmol/l versus 1.49 ± 0.06 mmol/l, difference 14 %; $p < 0,05$). We observed no significant difference in ALT, there was a slight increase in CK (0.15 ± 0.04 ukat/l; $p < 0.001$).

Conclusion: Patients treated with 30 mg ATST reached 12 % greater decrease in TC, 24 % greater decrease in LDL and a 14 % decrease nonHDL higher in patients treated with 20 mg ATST. ATST therapy has been shown to be effective and safe, it was observed only a slight increase in CK, but not recorded an increase of 3 times the normal value. Treatment with atorvastatin 30 mg is an optimal dose for wide spectrum of patients in GP practice, because it is more effective and equally safe alternative to most commonly used 20 mg dose of atorvastatin.

Key words: general practitioner, atorvastatin, target lipid values

Úvod

Dyslipidémia patrí medzi najvýznamnejšie rizikové faktory pre ochorenia kardiovaskulárneho systému. Mnohé epidemiologické, humánne genetické, experimentálne aj randomizované intervenčné štúdie jasne preukázali, že zvýšená hladina LDL cholesterolu (LDL-C) je jednoznačne spojená s rozvojom aterosklerózy a zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych (KV) príhod. Zníženie hladiny LDL-C vedie k poklesu nielen KV príhod, ale aj kardiovaskulárnej a celkovej mortality (1, 2). Aktuálne odporúčania pre manažment dyslipidémií a prevenciu kardiovaskulárnych ochorení, vydané Európskou kardiologickou spoločnosťou v roku 2011, dávajú taktiež dôraz na dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C (pozri tabuľka 1), pričom prvú líniu hypolipidemickej liečby v primárnej i sekundárnej prevencii KV ochorení tvoria statíny (3). Metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií publikované skupinou autorov Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration jednoznačne preukázali benefit statínov pri znižovaní kardiovaskulárnych príhod: každé zníženie LDL-C o 1 mmol/l viedlo k poklesu KV príhod o 22 % (1), taktiež bola preukázaná aj bezpečnosť statínovej liečby (1, 2). Napriek existencii tejto účinnej a bezpečnej terapie a širokému používaniu statínov (údaje o počte predpísaných balení statínov v Slovenskej republike za 12 mesiacov sú uvedené v tabuľke 2a) mnohí pacienti nedosahujú cieľové hodnoty podľa vyššie spomínaných odporúčaní. Podľa významnej medzinárodnej štúdie EUROASPIRE IV iba 58 % pacientov v sekundárnej prevencii dosahuje LDL-C < 2,5 mmol/l a 21 % pacientov LDL-C < 1,8 mmol/l (4). Z výsledkov prierezovej štúdie DYSIS, ktorá hodnotila prevalenciu lipidových porúch u 2 847 vysokorizikových pacientov (Švédsko, Dánsko, Nórsko) vo veku > 45 rokov s koronárnou chorobou srdca a DM typu 2 liečených statínmi, vyplynulo, že cieľové hodnoty pre LDL-C, ako aj celkový cholesterol nedosahovalo až 35 – 52 % (respektíve 33 – 64 %) pacientov (5). Následná prierezová štúdia DYSIS I Slovakia ukázala, že situácia v dosahovaní platných cieľových hodnôt pre LDL-C na Slovensku je ešte horšia. Spomedzi pacientov vo veľmi vysokom KV riziku dosahovalo cieľovú hodnotu pre LDL-C ≤ 1,80 mmol/l len 16,7 % pacientov. LDL-C v rozmedzí 1,81 – 2,90 mmol/l malo len 44,7 % subjektov s dokumentovaným KV ochorením (6).

Diagnostika a liečba dyslipidémie na Slovensku patrí do rúk predovšetkým všeobecných praktických lekárov (VPL), ale aj špecialistov. Aktuálne platné preskripčné a indikačné

Tabuľka 1. Cieľové hodnoty lipidov podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (podľa 3)

Riziko	Celkový cholesterol	LDL cholesterol	HDL cholesterol	Triacylglyceroly	nonHDL cholesterol
Nízke/stredné riziko (ESC SCORE 0 % – 4 %)		< 3 mmol/l			< 3,8 mmol/l
Vysoké riziko (ESC SCORE 5 % – 9 %)	< 5 mmol/l	< 2,5 mmol/l	muži > 1,0 mmol/l ženy > 1,2 mmol/l	< 1,7 mmol/l	< 3,3 mmol/l
Veľmi vysoké riziko (ESC SCORE ≥ 10 %)		< 1,8 mmol/l			< 2,6 mmol/l

ESC SCORE – absolútne riziko kardiovaskulárnych príhod podľa Európskej kardiologickej spoločnosti (10)

Tabuľka 2a. Počet predpísaných balení statínov v Slovenskej republike za 12 mesiacov v období 8/2015 – 7/2016 (podľa 13)

Názov statínu	Počet predpísaných balení
Atorvastatín	1 759 573 (76,12 %)
Fluvastatín	39 364 (1,70 %)
Lovastatín	4 546 (0,20 %)
Rosuvastatín	103 799 (4,49 %)
Simvastatín	404 152 (17,48 %)
SPOLU	2 311 434 (100,00 %)

obmedzenia vydávané Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky vymedzujú používanie statínov pre VPL na simvastatín, lovastatín 20 mg (ktorý však aktuálne nie je kategorizovaný) a atorvastatín 10 – 30 mg, pričom rosuvastatín a vyššie dávky atorvastatínu a lovastatínu sú dostupné len na preskripciu špecialistov (7, 8). Najpoužívanejší statín na Slovensku v súčasnosti je atorvastatín v dávke 20 mg (pozri tabuľky 2a, 2b). Mnoho pacientov však na tejto dávke nedosiahne cieľové hodnoty lipidov (9). Jedným z možných opatrení, ktoré by bolo realizovateľné v praxi VPL, je nasadenie priamo vyššej dávky atorvastatínu 30 mg, ktorá sa u novonastavovaných pacientov využíva relatívne málo.

Pacienti a metodika

Projekt ATORNOVA prebiehal formou prospektívnej nerandomizovanej open-label štúdie v trvaní 6 mesiacov. Protokol štúdie ATORNOVA, ako aj informovaný súhlas pre pacienta boli schválené Etickou komisiou Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava. Projekt bol podporený výskumným grantom firmy KRKA.

Projekt ATORNOVA bol rozdelený do dvoch ramien: v prvom ramene (ATORNOVA-1) boli sledovaní pacienti, ktorí na dávke atorvastatínu 20 mg nedosahovali cieľové hodnoty lipidov a boli up-titrovaní na dávku 30 mg. Výsledky tohto ramena projektu boli publikované v roku 2015 (9).

Cieľom projektu ATORNOVA-2 bolo:

- identifikovať pacientov s dyslipidémiou v praxi všeobecných lekárov, ktorí nedosa-

Tabuľka 2b. Počet predpísaných balení atorvastatínu rozdelených podľa dávky v Slovenskej republike za 12 mesiacov v období 8/2015 – 7/2016 (podľa 13)

Dávka atorvastatínu	Počet predpísaných balení
10 mg	334 857 (19,03 %)
20 mg	906 075 (51,49 %)
30 mg	68 326 (3,88 %)
40 mg	209 933 (11,93 %)
60 mg	6 990 (0,40 %)
80 mg	233 392 (13,26 %)
SPOLU	1 759 573 (100,00 %)

hovali cieľové hodnoty lipidov pri nefarmakologickej liečbe,

- porovnať účinok podávania atorvastatínu v dávke 30 mg oproti štandardne používanej dávke 20 mg na dosahovanie cieľových hodnôt lipidov po období 6 mesiacov,
- sledovať bezpečnosť uvedenej liečby a prítomnosť nežiaducich účinkov počas trvania štúdie.

Na ramene ATORNOVA-2 participovalo spolu 67 VPL z 33 regiónov Slovenska. Do štúdie bolo zapojených spolu 668 pacientov (301 mužov a 367 žien) vo veku 27 – 89 rokov, z ktorých 477 (223 mužov, 254 žien) absolvovalo celú dĺžku sledovania. Každému pacientovi bola jeho ošetrovujúcim lekárom podaná informácia o projekte ATORNOVA a pacient následne podpísal informovaný súhlas. Zaradovacím kritériom bola prítomnosť dyslipidémie bez doterajšej medikamentózneho liečby u pacientov so zvýšenými hladinami LDL-C, indikovaných na liečbu statínom podľa Odporúčaní pre manažment dyslipidémie z roku 2011 (10). Vylučovacie kritériá boli indikácia liečby atorvastatínom vo vyššej dávke ako 30 mg, kontraindikácia liečby atorvastatínom podľa SPC (11) alebo nesúhlas pacienta s dodržaním protokolu štúdie alebo podpisom informovaného súhlasu.

Pacientom bola pri zaradení do štúdie (viza V1) odobratá anamnéza so zameraním na komorbidity ovplyvňujúce KV riziko, fajčiarsky status a odmeraný systolický a diastolický

Tabuľka 3. Základné údaje o pacientoch

Parameter	ATST 20 mg	ATST 30 mg	Sig
Základné antropometrické a klinické parametre			
Počet pacientov (N = 477)	N = 251 (52,6 %)	N = 226 (47,4 %)	
Pohlavie			
Muži (N = 223)	112 (44,6 %)	111 (49,1 %)	NS
Ženy (N = 254)	139 (55,4 %)	115 (50,9 %)	
Priemerný vek (roky)	61,75 ± 10,91	61,26 ± 10,03	NS
STK (mmHg)	139,13 ± 15,60	139,00 ± 15,74	NS
DTK (mmHg)	83,09 ± 9,37	83,37 ± 9,11	NS
Prítomnosť komorbidít			
Fajčenie	54 (21,5 %)	68 (30,1 %)	P = 0,036
Obezita	124 (49,4 %)	127 (56,2 %)	NS
Artérová hypertenzia	201 (80,1 %)	181 (80,1 %)	NS
Diabetes mellitus typ 1 a 2	67 (26,7 %)	60 (26,5 %)	NS
Chronická choroba obličiek	31 (12,4 %)	27 (11,9 %)	NS
Ischemická choroba srdca	80 (31,9 %)	60 (26,5 %)	NS
Stav po IM	16 (6,4 %)	18 (8,0 %)	NS
Stav po NCMP/TIA	37 (14,7 %)	32 (14,2 %)	NS
PAO	19 (7,6 %)	24 (10,6 %)	NS
Tyreopatia	31 (12,4 %)	28 (12,4 %)	NS
Typ prevencie a kardiovaskulárne riziko			
Prítomnosť prekonaného kardiovaskulárneho ochorenia			
Primárna prevencia (N = 395)	210 (83,7 %)	185 (81,9 %)	NS
Sekundárna prevencia (N = 82)	41 (16,3 %)	41 (18,1 %)	
Kardiovaskulárne riziko			
Nízke	25 (10,0 %)	26 (11,5 %)	NS
Stredne vysoké	90 (35,9 %)	76 (33,6 %)	
Vysoké	89 (35,5 %)	67 (29,6 %)	
Veľmi vysoké	47 (18,7 %)	57 (25,2 %)	

STK – systolický krvný tlak, DTK – diastolický krvný tlak, IM – infarkt myokardu, NCMP – náhla cievna mozgová príhoda, TIA – tranzitórny ischemický atak, PAO – periférne artériové ochorenie, NS – nesignifikantné

krvný tlak. Pacientom bol zrealizovaný odber krvi, následne boli stanovené vstupné hodnoty celkového cholesterolu (Tot-C), LDL cholesterolu, HDL cholesterolu (HDL-C) a triacylglycerolov (TAG). Hodnota nonHDL

cholesterolu (nonHDL-C) bola vypočítaná ako rozdiel Tot-C a HDL-C. Taktiež boli stanovené iniciálne hladiny bezpečnostných parametrov kreatínkinázy (CK) a alanín-aminotransferázy (ALT). Následne boli pacienti

nastavení na liečbu atorvastatínom v dávke 20 alebo 30 miligramov (20 mg – 330 pacientov, 30 mg – 338 pacientov), pričom rozhodnutie o dávke atorvastatínu bolo na skúšajúcom lekárovi. Pacienti boli edukovaní o nutnosti dodržiavania nefarmakologickej i farmakologickej hypolipidemickej liečby.

Každý pacient absolvoval kontrolu hladín lipidov a bezpečnostných parametrov o 3 mesiace (2. vizita – V2) a 6 mesiacov (3. vizita – V3) od zaradenia do štúdie. Po 6 mesiacoch bolo vyhodnotených percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty pre jednotlivé lipidové parametre po úprave liečby, sledoval sa taktiež absolútny a relatívny pokles hodnôt lipidov a prípadné zmeny bezpečnostných parametrov CK a ALT. Cieľové hodnoty lipidov (tabuľka 1) u pacientov bez KV ochorenia boli určené podľa hladiny KV rizika SCORE (10), pacienti s ICHS, PAO a diabetes mellitus boli zaradení do vysokého rizika a pacienti po infarkte myokardu, TIA alebo cievnej mozgovej príhode boli zaradení do veľmi vysokého rizika.

Prevedenie dát do elektronickej databázy v programe Microsoft Excel podliehalo dvojstupňovej kontrole. Štatistická analýza bola realizovaná štatistickým programom SPSS for Windows. Na overenie rozdielov dát medzi skupinami boli použité dvojcestný nepárový Studentov t-test, jednocestný ANOVA test s post-hoc Bonferroniho analýzou a chí-krvadratový test. Signifikantná hladina významnosti bola pri všetkých štatistických testoch uvažovaná pri $p < 0,05$.

Tabuľka 4. Porovnanie hladín lipidov a dosahovanie cieľových hodnôt pri jednotlivých vizitách podľa dávky atorvastatínu

	Celkový cholesterol (Tot-C)			LDL cholesterol (LDL-C)			HDL cholesterol (HDL-C)			Triacylglyceroly (TAG)			NonHDL cholesterol (nonHDL-C)		
	ATST 20 mg	ATST 30 mg	Sig 20 ver-zus 30	ATST 20 mg	ATST 30 mg	Sig 20 ver-zus 30	ATST 20 mg	ATST 30 mg	Sig 20 ver-zus 30	ATST 20 mg	ATST 30 mg	Sig 20 ver-zus 30	ATST 20 mg	ATST 30 mg	Sig 20 ver-zus 30
Absolútne hodnoty hladín lipidov [mmol/l]															
V1	6,36 ± 0,87	6,79 ± 1,14	P < 0,001	4,01 ± 0,87	4,41 ± 1,11	P < 0,001	1,42 ± 0,55	1,42 ± 0,67	NS	1,93 ± 0,83	2,00 ± 0,96	NS	4,94 ± 0,95	5,39 ± 1,12	P = 0,032
V2	5,13 ± 0,84	5,36 ± 1,03	P = 0,003	3,15 ± 0,76	3,31 ± 0,95	P = 0,041	1,46 ± 0,51	1,43 ± 0,58	NS	1,57 ± 0,63	1,69 ± 0,82	NS	3,68 ± 0,88	3,89 ± 1,04	P = 0,008
V3	4,97 ± 0,80	5,12 ± 0,89	P = 0,024	2,97 ± 0,79	3,10 ± 0,86	NS	1,49 ± 0,55	1,44 ± 0,58	NS	1,53 ± 0,52	1,61 ± 0,66	NS	3,48 ± 0,86	3,66 ± 0,91	P = 0,018
Sig ANOVA	P < 0,001	P < 0,001		P < 0,001	P < 0,001		NS	NS		P < 0,001	P < 0,001		P < 0,001	P < 0,001	
Zmeny hodnôt hladín lipidov [mmol/l, %]															
V1 -> V2	-1,23 (-19,3 %)	-1,43 (-21,1 %)	P = 0,032	-0,86 (-21,5 %)	-1,11 (-25,1 %)	P = 0,004	+0,04 (+2,5 %)	+0,02 (+1,3 %)	NS	-0,36 (-18,6 %)	-0,31 (-15,5 %)	NS	-1,27 (-25,6 %)	-1,50 (-27,9 %)	P = 0,026
V1 -> V3	-1,40 (-22,0 %)	-1,67 (-24,5 %)	P = 0,006	-1,04 (-26,0 %)	-1,32 (-29,8 %)	P < 0,001	+0,07 (+4,6 %)	+0,03 (+1,9 %)	NS	-0,41 (-21,1 %)	-0,39 (-19,6 %)	NS	-1,46 (-29,6 %)	-1,73 (-32,1 %)	P = 0,013
Dosahovanie cieľových hodnôt lipidov [%]															
V1	3,2 %	3,5 %	NS	5,8 %	5,6 %	NS	68,0 %	67,1 %	NS	43,8 %	43,4 %	NS	5,6 %	2,2 %	NS
V2	32,3 %	24,8 %	NS	28,6 %	21,2 %	NS	69,0 %	68,0 %	NS	63,8 %	59,7 %	NS	37,1 %	31,6 %	NS
V3	35,9 %	29,2 %	NS	36,0 %	27,4 %	NS	70,6 %	68,1 %	NS	62,9 %	64,6 %	NS	45,6 %	40,7 %	NS
Sig ANOVA	P < 0,001	P < 0,001		P < 0,001	P < 0,001		NS	NS		P < 0,001	P < 0,001		P < 0,001	P < 0,001	

ANOVA – analýza variancie medzi vizitami V1, V2 a V3; NS – nesignifikantné

Výsledky

Základné údaje o pacientoch sú uvedené v tabuľke 3. Do konečného vyhodnotenia bolo zaradených 477 pacientov, u ktorých boli k 1. 6. 2016 k dispozícii dáta zo všetkých 3 vizít. V skupine pacientov liečených dávkou atorvastatínu 20 mg bolo hodnotených 251 pacientov (ATST20) a v skupine pacientov liečených dávkou 30 mg bolo hodnotených 226 pacientov (ATST30). Priemerný vek pacientov ani zastúpenie jednotlivých pohlaví sa významne nelíšilo ($p = NS$) medzi oboma porovnávanými skupinami. Z komorbidít sa najčastejšie vyskytovala artériová hypertenzia (80,1 % v oboch skupinách) a anamnestický údaj obezity (49,4 % verus 56,2 %; $p = NS$). V skupine ATST20 bol mierne nižší výskyt fajčiarov (21,5 % verus 30,1 %; $p = 0,036$), inak nebol rozdiel v zastúpení sledovaných komorbidít medzi oboma skupinami. Väčšina sledovaných pacientov v oboch skupinách bola v primárnej prevencii (83,7 % verus 81,9 %; $p = NS$), úroveň celkového kardiovaskulárneho rizika bola prevažne stredne vysoká až vysoká (tabuľka 3).

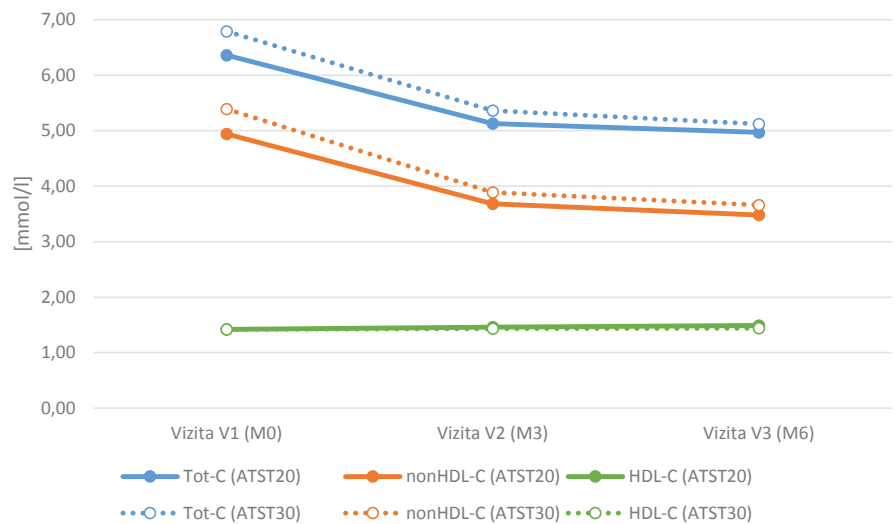
Hodnoty lipidov v jednotlivých skupinách na vizitách V1 (Mesiac 0), V2 (Mesiac 3) a V3 (Mesiac 6), zmeny hladín lipidov medzi jednotlivými vizitami a dosahovanie cieľových hodnôt sú uvedené v tabuľke 4. Na začiatku štúdie mali pacienti v skupine ATST20 mierne nižšie hodnoty Tot-C ($6,36 \pm 0,87$ verus $6,79 \pm 1,14$; $p < 0,001$), LDL-C ($4,01 \pm 0,87$ verus $4,41 \pm 1,11$; $p < 0,001$) a nonHDL-C ($4,94 \pm 0,95$ verus $5,39 \pm 1,12$; $p = 0,032$), pričom nebol rozdiel v hladinách TAG ($1,93 \pm 0,83$ verus $2,00 \pm 0,96$; $p = NS$) a HDL-C ($1,42 \pm 0,55$ verus $1,42 \pm 0,67$; $p = NS$). Počas 3 a 6 mesiacov liečby došlo k štatisticky významnému poklesu hodnôt Tot-C, LDL-C, TAG a nonHDL-C; pri hodnotách HDL-C bol pozorovaný mierny vzostup, ktorý však nebol štatisticky významný (tabuľka 4, grafické zobrazenie pozri graf 1 a 2). Pokles hodnôt Tot-C, LDL-C a nonHDL-C bol už po 3 mesiacoch štatisticky nižší v skupine ATST20 oproti skupine ATST30, pričom rozdiely boli ešte vyššie po 6 mesiacoch sledovania (graf 3 a 4). Súčasne s poklesom uvedených hodnôt došlo aj k zlepšeniu dosahovania cieľových hodnôt pre jednotlivé lipidové parametre (okrem HDL-C), avšak nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel medzi sledovanými liečebnými skupinami (tabuľka 4, grafické zobrazenie pozri graf 5).

Pri sledovaní bezpečnostných parametrov neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely medzi skupinou ATST20 a ATST30 na začiatku štúdie (tabuľka 5). Počas 3- a 6-mesač-

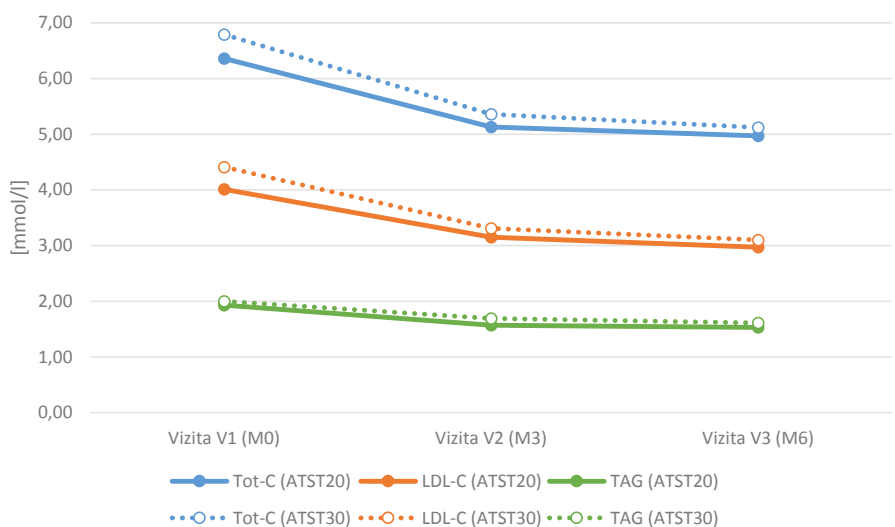
Tabuľka 5. Porovnanie bezpečnostných parametrov pri jednotlivých vizitách podľa dávky atorvastatínu

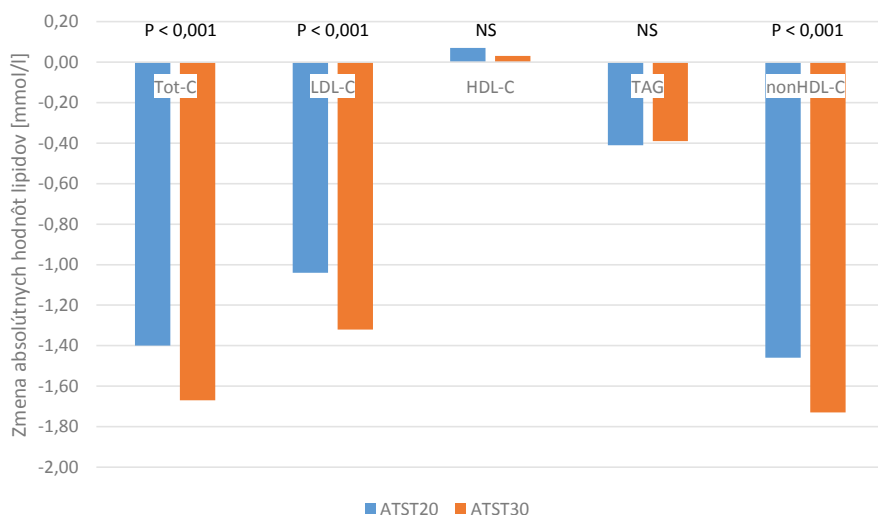
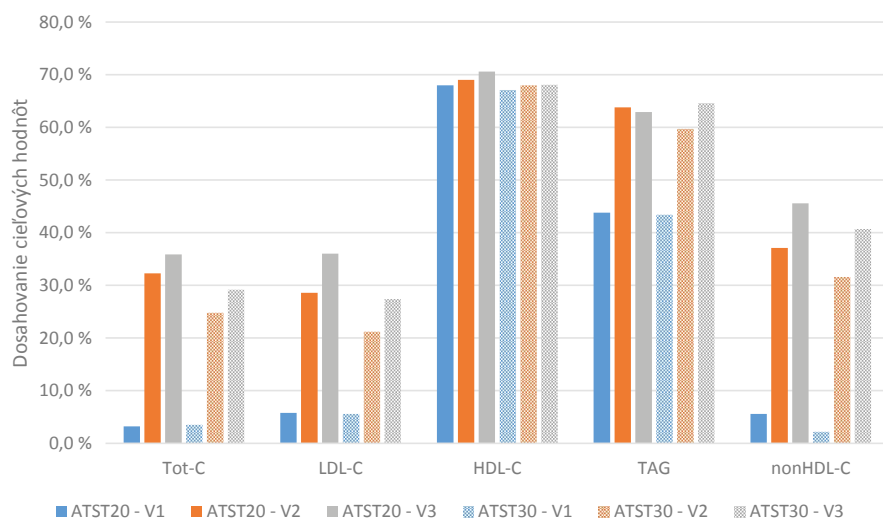
	Alanínaminotransferáza (ALT)			Kreatínkináza (CK)		
	ATST 20 mg	ATST 30 mg	Sig	ATST 20 mg	ATST 30 mg	Sig
Absolútne hodnoty aktivity enzýmov [$\mu\text{kat/l}$]						
V1	$0,58 \pm 0,32$	$0,49 \pm 0,52$	NS	$1,71 \pm 0,79$	$1,77 \pm 0,91$	NS
V2	$0,60 \pm 0,36$	$0,56 \pm 0,64$	NS	$1,91 \pm 0,85$	$1,95 \pm 0,95$	NS
V3	$0,60 \pm 0,36$	$0,53 \pm 0,60$	NS	$1,91 \pm 0,74$	$1,90 \pm 0,93$	NS
Sig ANOVA	NS	NS		P = 0,003	P = 0,033	
Zmeny hodnôt aktivity enzýmov [$\mu\text{kat/l, \%}$]						
V1 -> V2	+0,03 (+4,5 %)	+0,07 (+14,8 %)	NS	+0,20 (+11,7 %)	+0,19 (+10,5 %)	NS
V1 -> V3	+0,02 (+3,2 %)	+0,04 (+8,2 %)	NS	+0,20 (+11,5 %)	+0,13 (+7,3 %)	NS
Prekročenie 3-násobku normálnej aktivity enzýmov [%]						
V1	0 %	0 %	-	0 %	0 %	-
V2	0 %	0 %	-	0 %	0 %	-
V3	0 %	0 %	-	0 %	0 %	-
ANOVA – analýza variancie medzi vizitami V1, V2 a V3; NS – nesignifikantné						

Graf 1. Porovnanie hladín celkového, HDL a nonHDL cholesterolu podľa dávky atorvastatínu



Graf 2. Porovnanie hladín celkového cholesterolu, triacylglycerolov a LDL cholesterolu podľa dávky atorvastatínu



Graf 3. Zmena absolútnych hodnôt lipidov medzi vizitami V1 a V3 podľa použitej dávky atorvastatínu**Graf 4.** Zmeny hodnôt lipidov medzi vizitami V1 a V3 podľa použitej dávky atorvastatínu**Graf 5.** Dosahovanie cieľových hodnôt lipidov pri jednotlivých vizitách

ného sledovania boli hodnoty ALT bez štatistickej významnej zmeny, pri hodnotách CK došlo v oboch skupinách k miernemu vzostupu, ktorý sa štatisticky nelíšil medzi oboma skupinami. U žiadneho pacienta počas celého trvania štúdie nebol pozorovaný vzostup ALT ani CK nad trojnásobok normálnej hodnoty. Grafické zobrazenie bezpečnostných parametrov je možno vidieť v grafe 6.

Diskusia

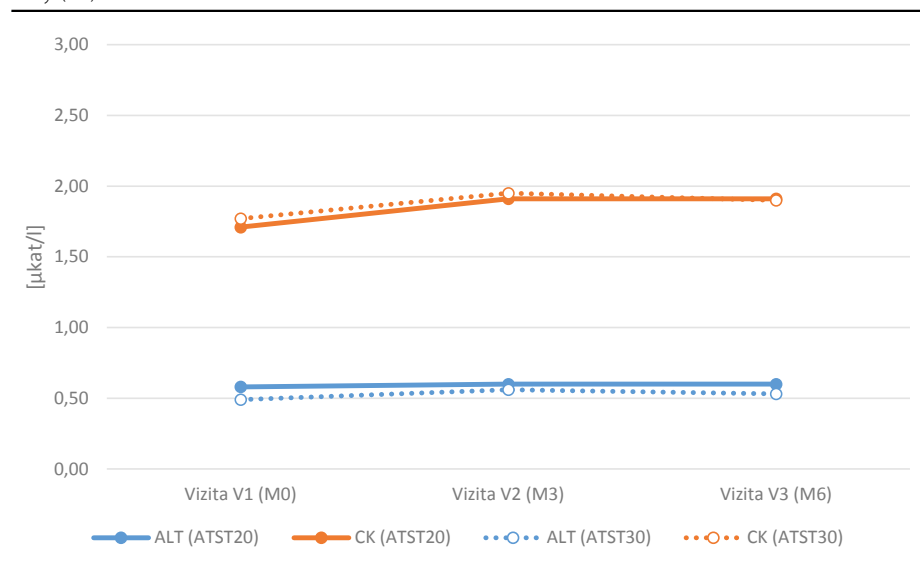
Napriek tomu (alebo možno práve preto), že liečba dyslipidémie v Slovenskej republike je doménou ako všeobecných lekárov, tak aj špecialistov, mnoho slovenských pacientov nedosahuje cieľové hodnoty lipidov (6), a to aj napriek širokému používaniu hypolipidemík, najmä statínov. Napriek širším terapeutickým možnostiam špecialistov, ktoré im dávajú indikačné a preskripčné obmedzenia pre hypolipidemiká (7, 8), hlavná časť liečby a najmä diagnostiky dyslipidémie je na lekároch prvého kontaktu, čiže VPL.

V predloženej štúdií sme porovnávali dve terapeutické stratégie pre liečbu dyslipidémie, ktoré sú v kompetencii VPL: nasadenie najčastejšie predpisovanej dávky atorvastatínu 20 mg oproti vyššej dávke atorvastatínu 30 mg. Pacienti liečení vyššou dávkou atorvastatínu dosiahli už 3 mesiace po nasadení vyšší pokles hladiny LDL cholesterolu a tento efekt sa ešte zvýraznil pri 6-mesačnej kontrole (tabuľka 4). Napriek tomu však nebol pozorovaný signifikantný rozdiel v dosahovaní cieľových hodnôt lipidov, tento fakt by bolo možné vysvetliť tým, že pacienti v skupine s dávkou atorvastatínu 30 mg mali signifikantne vyššie začiatkové hodnoty lipidov (tabuľka 4).

Napriek použitiu vyššej dávky atorvastatínu nebol zaznamenaný rozdiel vo výskyte klinicky významných nežiaducich účinkov: priemerná hodnota ALT sa počas 6 mesiacov štatisticky významne nezmenila a pri priemernej hodnote CK bol síce zaznamenaný mierny vzostup, tento sa však nelíšil medzi oboma porovnávanými skupinami. Z uvedených dát vyplýva, že nasadenie úvodnej dávky atorvastatínu 30 mg je účinnou a bezpečnou stratégiou pre VPL u pacientov s dyslipidémiou indikovaných na statínovú liečbu.

Podľa takzvaného „pravidla 6 %“ zdvojnásobenie dávky statínu vedie k poklesu LDL-C približne o 6 % (12); v našej štúdií sme pozorovali výraznejší rozdiel medzi poklesmi hladín LDL cholesterolu (ATST20: 1,06 mmol/l verzus ATST30: 1,32 mmol/l, čo predstavuje rozdiel 24,5 %).

Graf 6. Porovnanie aktivity bezpečnostných parametrov alanínaminotransferázy (ALT) a kreatíninúžy (CK)



Vysvetlenie tohto výrazného rozdielu by mohol predstavovať fakt, že štúdia ATORNOVA nebola randomizovaná, nasadenie dávky 20 mg a 30 mg bolo preto na zväžení ošetrovujúcich lekárov, ktorí zrejme „inštinktívne“ nasadili vyššiu dávku pacientom s vyššími hladinami celkového, LDL či nonHDL cholesterolu (tabuľka 4). Vyšší pokles LDL-cholesterolu (až 24,9 %) bolo však možné pozorovať aj v predchádzajúcom ramene projektu ATORNOVA-1 ukončenom v roku 2015, v ktorej boli sledovaní pacienti, u ktorých došlo k navýšeniu dávky atorvastatínu z 20 mg na 30 mg (9).

Záver

Počas 3- a 6-mesačného sledovania pacienti, ktorí boli liečení atorvastatínom v dávke 30 mg, dosiahli vyšší pokles celkového, LDL a nonHDL cholesterolu oproti pacientom liečeným atorvastatínom v dávke 20 mg. Liečba atorvastatínom v oboch dávkach bola bezpečná: nebol zaznamenaný štatisticky významný vzostup ALT a bol prítomný iba malý vzostup CK, ktorý bol

však nezávislý od použitej dávky atorvastatínu a žiadny pacient nedosiahol vzostup ALT ani CK nad trojnásobok normálnej hodnoty. **Liečba atorvastatínom 30 mg preto reprezentuje optimálnu dávku na využitie pre široké spektrum pacientov v praxi všeobecných praktických lekárov, nakoľko predstavuje účinnejšiu a rovnako bezpečnú alternatívu k najčastejšie používanej dávke atorvastatínu 20 mg.**

Literatúra

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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 Nov 13;376(9753):1670–81.
2. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, 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 Aug 11;380(9841):581–90.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011 Jul;217(1):3–46.

4. ESC Press Office, 2013. *EUROASPIRE IV reveals success and challenges in secondary prevention of CVD across Europe* [online]. Available from: <<http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/euroaspire-iv-success-challenges-secondary-prevention-CVD-europe.aspx>>. Accessed June 1, 2016.

5. Ferrières J, Amber V, Crisan O, et al. Total lipid management and cardiovascular disease in the dyslipidemia international study. *Cardiology*. 2013;125(3):154–63.

6. Pella D, Pecun L, Müllerová J, et al. Sme úspešní pri dosahovaní cieľových hodnôt pre LDL cholesterol u pacientov liečených statínmi? Výsledky prieskumu DYSIS I. – Slovenská republika. *Int Med*. 2015 (in press).

7. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 6. 2016 – 30. 6. 2016 [online]. Časť A: Zoznam liekov. Available from: <http://www.health.gov.sk/Zdroje/?Sources/kategorizacia/zkl/201606/lieky/cast_A_zoznam_liekov_k_01_06_2016.xls>. Accessed June 1, 2016.

8. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 6. 2016 – 30. 6. 2016 [online]. Časť B: Indikačné obmedzenia. Available from: <http://www.health.gov.sk/Zdroje/?Sources/kategorizacia/zkl/201606/lieky/cast_B_ind_obmedzenia_k_01_06_2016.rtf>. Accessed June 1, 2016.

9. Čaprná M, Hencel J, Farkašovský J, et al. Dosiahnutie cieľových hodnôt LDL cholesterolu efektívnejšou dávkou atorvastatínu 30 mg v praxi všeobecného lekára. *Via Practica*. 2015;12(5):213–216.

10. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011 Jul;217(1):3–46.

11. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. Available from: <<https://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/atoris-30-spc-78384.html>>. Accessed June 1, 2016.

12. Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med*. 1996 Dec 15;125(12):990–1000.

13. IMS Health Data 2016. *Databáza spotreby liekov na Slovensku*. Bratislava: IMS Health Technology Solutions Slovakia, s. r. o.; Aug 2016.

MUDr. Martin Čaprná, PhD.

II. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
martin.caprna@gmail.com