Lze zlepšit komplianci pacientů k dlouhodobé terapii statiny?

Vladimír Soška[1,2,3], Ondřej Kyselák[1]

[1]Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně
[2]Katedra laboratorních metod LF MU Brno a II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[3]Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

Souhrn
Statiny patří mezi základní léky u pacientů v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění a také u osob v primární prevenci ve vysokém či velmi vysokém riziku fatální kardiovaskulární příhody. Dlouhodobá kompliance pacientů k léčbě statiny je ale poměrně nízká, snižuje se s dobou užívání statinů a významná část pacientů statiny přestane v průběhu několika let užívat úplně. Ke zbytečnému vysazování statinů přispívají často obavy z nežádoucích účinků statinů v průběhu léčby (zvýšení hodnoty kreatinkinázy v krvi, svalové obtíže), které však většinou nemají kauzální souvislost s terapií statiny. Ke zhoršené komplianci k léčbě může přispívat i doporučování užívat statiny večer, dále pak obava z rozvoje diabetu nebo obava z lékových interakcí. Výše uvedené okruhy problémů jsou diskutovány v textu tohoto článku.

Klíčová slova: diabetes mellitus – kompliance – kreatinkináza – LDL-cholesterol – statiny

Is it possible to improve long-term compliance of patients to statin therapy?

Summary
Statins are key drugs for patients in secondary prevention of cardiovascular disease, as well as for primary prevention patients at high or very high risk of fatal cardiovascular events. However, long-term compliance of patients to statin therapy is relatively low, decreasing with the time of statin use; moreover a significant proportion of patients stop statins medication over the course of several years. To the early termination of statin treatment often contributes apprehension of the occurence of statin´s side effects (i.g. increased creatine kinase in the blood and muscle problems), although these symptoms are usually not causally related to statin therapy. To the low compliance may also contribute administration of statins in the evening hours, as well as the fear of developing diabetes or drug interactions. The above issues are discussed in the text of this article.

Key words: compliance – creatinkinase – diabetes mellitus –LDL-cholesterol – statins

Úvod

Statiny jsou léky, které mohou zásadním způsobem ovlivnit (zlepšit) prognózu pacientů v oblasti jejich rizika kardiovaskulárních komplikací. Je prokázáno, že snížení LDL-cholesterolu statiny o 1 mmol/l snižuje riziko KV onemocnění asi o 20 % [1]. Terapie statiny je indikována u všech osob s vysokým nebo velmi vysokým rizikem fatální kardiovaskulární příhody a také u některých osob ve středním riziku, pokud mají přítomny další aditivní rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění [2]. Terapie statiny, je-li indikována, proto musí být dlouhodobá. Nicméně z klinické praxe i z průzkumových studií je známo, že kompliance pacientů k léčbě statiny (podobně jako k léčbě antihypertenzivy) není dobrá a klesá s dobou užívání těchto léků. Udává se, že do 2 let statiny přestane úplně užívat až 40 % pacientů [3]. To má dopad do jejich prognózy: u osob, u kterých je špatná kompliance k léčbě statiny, je horší prognóza (zvýšený výskyt KV komplikací) než u těch, kteří mají komplianci dobrou [4,5]. Vysazení statinů bývá dáno často tím, že se u pacienta v průběhu terapie objeví nějaké obtíže či patologický laboratorní nález, který bývá přičítán statinům, i když většinou s léčbou statiny nesouvisí. Nejčastější příčinou zbytečného vysazení statinů je pravděpodobně nález zvýšené hodnoty kreatinkinázy v krvi. Další věcí, která zhoršuje komplianci k dlouhodobé léčbě, může být i fakt, že pacient nijak subjektivně nepociťuje pozitivní efekt léčby, a když lék vysadí,

nepociťuje žádné „zhoršení" svého zdravotního stavu (podobně je tomu i při léčbě antihypertenzivy). Ke zhoršené komplianci k léčbě statiny ale mohou přispívat i některé mýty či tradované informace, které vedou k nepravidelnému užívání statinů (to v lepším případě), nebo v horším případě k jejich úplnému (a zbytečnému) vysazení. Některé z nich jsou diskutovány v následujícím textu tohoto článku.

Je nutné užívat statiny večer?

Pacientům je často (resp. většinou) doporučováno jak lékařem, tak i lékárníkem, aby statiny užívali večer (dávkování 0–0-1). U atorvastatinu, rosuvastatinu i fluvastatinu je přitom v SPC i v příbalovém letáku jasně uvedeno, že mohou být užívány kdykoliv v průběhu dne, a to nezávisle na jídle. Tyto statiny mají dlouhý biologický poločas, a není proto důležité, kdy jsou užívány – jejich účinek na snížení LDL-cholesterolu je stejný, ať jsou užity kdykoliv v průběhu dne, a nezávisle na tom, zda jsou užity nalačno, s jídlem nebo po jídle. Pouze u simvastatinu je v SPC uvedeno, že může být podáván 1krát denně večer. Toto doporučení vychází z některých starších farmakologických studií, které prokázaly, že podání simvastatinu na noc může mít větší farmakologický účinek na snížení LDL-cholesterolu než jeho užití během dne [6,7]. Další práce ale uvádí, že kompliance při večerním užívání je horší než při užívání ráno, protože večerní dávka léku je zapomenuta častěji než dávka ranní [8], takže skutečný efekt večerního podávání je nejasný: vynechávání simvastatinu při jeho večerním dávkování „znehodnocuje" jeho o něco lepší účinek na snížení LDL-cholesterolu. Výhodnější z hlediska udržení pravidelné a dlouhodobé medikace proto může být i u simvastatinu ranní podávání, které u většiny pacientů zlepšuje jejich komplianci k dlouhodobé léčbě. Platí to jistě i v časté situaci, v níž pacient užívá současně se statiny také antihypertenziva; výhodou může být ranní podávání antihypertenziv a statinů současně, ev. i v jedné kombinované tabletě, obsahující statin s antihypertenzivem. Právě snižující se počet tablet dále zlepšuje komplianci k dlouhodobé léčbě. Z výše uvedených důvodů by proto mělo být preferováno užívat statiny pokud možno ráno, ev. nechat rozhodnutí o době užívání statinů na pacientovi – kdy mu to v průběhu dne více vyhovuje.

Je nutné statiny vysazovat při zvýšené hodnotě kreatinkinázy?

V průběhu léčby statiny je běžně kontrolována u většiny pacientů hodnota kreatinkinázy (CK) v krvi, i když rutinní pravidelné kontroly CK dle současných odborných doporučení nejsou nutné [9]. Při nálezu zvýšené hodnoty CK pak bývají statiny ihned vysazovány z obavy před rozvojem myopatie. Je dobré si ale uvědomit, že vzestup CK sám o sobě není myopatie, ale že to je pouze laboratorní nález. Myopatie je definována především klinickou symptomatologií: bývá to nejčastěji bolest či slabost kosterního svalstva (nejčastěji symetricky na obou DK), vzácně to mohou být i svalové křeče, ev. tendinitidy, a to vše v 95 % případů bez vzestupu CK. Bolest bývá většinou mírná, nebránící běžným denním aktivitám [10,11]. Metaanalýza velkých klinických studií se statiny pak prokázala, že léčba statiny nemusí být spojena se signifikantním rizikem zvýšení CK, myalgiemi ani rabdomyolýzou, protože se tyto obtíže vyskytovaly i při léčbě placebem a jejich frekvence se mezi skupinami léčenými statinem a placebem statisticky významně nelišila [12]. Nicméně v běžné klinické praxi se samozřejmě s projevy svalových obtíží u pacientů léčených statiny setkáváme, a je proto třeba vždy posoudit, zda tyto obtíže mohou či nemohou mít kauzální souvislost s léčbou statiny [13]. Každopádně izolované zvýšení CK bez klinické symptomatologie není myopatií. Takovýto „patologický" laboratorní nález může mít celou řadu příčin a v naprosté většině případů nemá žádnou kauzální souvislost s léčbou statiny. Možných příčin, které vedou k vzestupu CK v krvi bez jakékoliv souvislosti se statiny, je celá řada, níže jsou uvedeny alespoň některé z nich [10,14]:

- zvýšená svalová aktivita (cvičení, svalová námaha) v průběhu několika dní před odběrem krve. Velmi intenzivní svalové cvičení může vést ke zvýšení CK až 50krát i více, k vzestupu CK vede logicky i jakékoliv poškození svalů (injekce, drobný úraz, chirurgický zákrok a další)
- alkohol patří (podobně jako svalová námaha) k nejčastějším příčinám vzestupu CK, protože má přímý toxický účinek na sval; zvýšená konzumace (alkoholový exces) může vyvolat akutní (i nekrotickou) myopatii, CK se zvyšuje i při abstinenčních příznacích; chronický abúzus vede k symptomatické myopatii s postižením svalstva pletenců končetin (slabost), ale často „jen" ke zvýšení CK bez klinické symptomatologie [14]; o tom, že dvě výše uvedené příčiny vzestupu CK jsou velmi frekventní svědčí i to, že v klinických studiích se statiny je pacientům vždy zdůrazňováno, aby se ve dnech před odběrem krve na laboratorní vyšetření vyvarovali zvýšené svalové námahy a vynechali nejméně na 2–3 dny alkohol
- další možné příčiny: virové či bakteriální infekce (chřipka!), endokrinopatie (hypotyreóza, hypoparatyreóza, diabetes mellitus), metabolické dysbalance (hypokalemie, hyponatremie, ketoacidóza), malignity, syndrom obstrukční spánkové apnoe, chronické srdeční selhání a další
- některé léky: kortikosteroidy (především fluorované), některé betablokátory, chinolinová antibiotika, antagonisté H_2 receptorů a inhibitory protonové pumpy, imunosupresiva (CyA, takrolimus, mykofenolát), amiodaron, antipsychotika (klozapin, risperidon, haloperidol), D-penicilamin, kolchicin, zidovudin a další
- chronická elevace CK bez zjevné příčiny (asymptomatická „hyperCKemie"), kterou můžeme najít až u 10–20 % populace [10]

Jaký by tedy měl být postup, pokud u pacienta léčeného statiny najdeme v laboratorním nálezu vzestup

CK? Prvním krokem při nálezu zvýšené hodnoty CK není vysazení statinu, ale pátrání po možné příčině a zopakování analýzy krve. Měli bychom se aktivně ptát pacienta na to, co se událo ve dnech předcházejících odběru krve (cvičení, alkohol, drogy, úrazy, infekty, jiná onemocnění, nasazení konkomitantní medikace atd), vyloučit hypotyreózu atd. Vždy bychom měli (při ponechání terapie statiny) zopakovat měření CK z nového odběru krve v průběhu 1–2 týdnů, a pokud zjistíme pokles hodnoty CK, je zřejmé, že zvýšená hodnota neměla s léčbou statiny souvislost, a to ani když se nám nepodaří anamnézou pacienta zjistit jinou příčinu. Doporučený postup při asymptomatickém zvýšení CK (bez klinické symptomatologie) podle míry vzestupu CK je dle odborné literatury následující [10,11,15,16]:

- zvýšení CK nepřesahuje 4–5násobek referenčních mezí: nepřerušovat léčbu, další kontroly nejsou nutné
- zvýšení CK je mezi 5–10násobkem referenčních mezí: léčbu statiny není nutné přerušovat, je třeba pátrat po jiné příčině, kontrola CK za 2 týdny; pokud se při kontrolním odběru krve hodnota CK snižuje, léčba statiny může pokračovat
- zvýšení přesahuje 10násobek referenčních mezí: léčbu statiny přerušit, pátrat po jiné příčině a kontrolovat, zda se CK snižuje (normalizuje); pokud ano, je doporučeno po poklesu CK statiny znovu nasadit a vyčkat, zda se CK opět zvýší; jen tak lze potvrdit/vyloučit kauzální souvislost mezi zvýšením CK a terapií statiny; velmi důležité ale je vyšetření CK nikoliv při léčbě statiny, ale před jejich nasazením, protože tak snadno odhalíme osoby, u kterých je hladina CK zvýšená, aniž by statiny užívali, takže u nich zvýšení CK se statiny nemůže souviset [10]

Výše uvedený postup samozřejmě neplatí u pacientů, u kterých se při léčbě statiny objeví typické klinické příznaky, především svalové bolesti nebo svalová slabost, a to bez ohledu na to, zda je či není zvýšená CK. Kauzální souvislost s terapií statiny bychom měli potvrdit/vyloučit následujícím postupem: statin vysadit a vyčkat, zda svalové obtíže odezní. Pokud neodezní, souvislost se statiny není pravděpodobná. Pokud odezní, stejný statin znovu nasadíme k ověření, zda se svalové problémy znovu objeví. Pokud se neobjeví, souvislost se statiny není pravděpodobná. Pokud ano, je pravděpodobné, že konkrétní použitý statin je příčinou svalových obtíží. Potom je třeba vyzkoušet buď nižší dávku téhož statinu, nebo jiný statin, ev. i minimální dávky atorvastatinu či rosuvastatinu podávané intermitentně (např. ob den či 2–3krát týdně), které bývají u většiny pacientů tolerovány [15]. Je nutné konstatovat, že ani svalové potíže nemají vždy kauzální souvislost se statiny, protože se objevují v klinických studiích i při podávání placeba. Za jejich rozvojem mohou stát také lékové interakce (viz dále). Závěrem je nutno konstatovat, že zvýšené hladiny CK (či svalové potíže) jsou zodpovědné až za 75 % případů vysazení statinů do 2 let od zahájení terapie [4,5], i když ve většině případů tyto obtíže nemají žádný kauzální vztah k terapii statiny a vysazení statinů bylo zbytečné.

Je nutné vynechat terapii statiny, pokud nasazujeme antibiotika?

Je nutno diferencovat, kterých statinů a antibiotik se tento problém může týkat: jedná se především o ty statiny, které jsou metabolizovány v játrech stejným cytochromem (P450 3A4) jako některá antibiotika ze skupiny makrolidů a některá azolová antimykotika [17]. Při jejich souběžném podávání může dojít k interakci, která má za následek zpomalení metabolizmu/eliminace statinů. Následkem je zvýšení jejich hladiny v krvi nad terapeutické rozmezí s rizikem vzniku nežádoucích účinků, nejčastěji svalových bolestí či slabosti, vzácněji i rozvoje myopatie. Z tohoto pohledu je nejvíce rizikový simvastatin a lovastatin, které jsou proto kontraindikovány k souběžnému podávání s antibiotiky klaritromycin, erytromycin a telitromycin a dále s antimykotiky ketokonazol, intrakonazol, posakonazol a vorikonazol. Naproti tomu rosuvastatin, fluvastatin i atorvastatin s uvedenými antibiotiky i antimykotiky podávat lze, u atorvastatinu pouze není doporučeno podávat maximální dávku 80 mg/den [10,15]. Z hlediska rizika lékových interakcí je většinou bezpečný fluvastatin, s výjimkou jeho nepovolené kombinace s flukonazolem (interakce na CyP450 2C9) [17]. Pokud tedy nasazujeme výše uvedená antibiotika nebo antimykotika a pacient užívá simvastatin či lovastatin, je lépe jej převést na odpovídající dávku atorvastatinu, rosuvastatinu či fluvastatinu.

Lékové interakce se statiny se ale týkají i některých dalších léků: z těch významnějších je třeba uvést varapamil a amiodaron (interakce se simvastatinem a lovastatinem), cyklosporin A (interakce se simvastatinem, lovastatinem, atorvastatinem i rosuvastatinem – bezpečný je fluvastatin) a např. antivirotika – inhibitory proteáz (kontraindikovány jsou simvastatin a lovastatin; ostatní statiny lze použít s velkou opatrností v nízkých dávkách, přičemž za nejméně rizikový je považován fluvastatin) [9].

Způsobují statiny diabetes?

V posledních letech se objevila řada článků, které udávají, že statiny zvyšují incidenci diabetu [18,19]. Pravdou je, že statiny mohou mírně zvýšit hodnotu glykemie, řádově několik desetin mmol/l [20]. To může vést k tomu, že u osob, které jsou v kategorii prediabetu (jejich glykemie nalačno se blíží hodnotě 7 mmol/l), dojde k překročení této arbitrární hranice dříve, než kdyby pacient statiny neužíval, a pacient se tak přesune z kategorie prediabetu do kategorie diabetu. U zdravých osob s fyziologickou hodnotou lačné glykemie < 5,6 mmol/l ale statiny diabetes mellitus nevyvolávají. Důkazem toho jsou výsledky subanalýzy studie JUPITER, ve které byly osoby v primární prevenci randomizovány k léčbě rosuvastatinem nebo placebem [21]. V podskupině osob, které byly rizikové z hlediska rozvoje diabetu (prediabetes, metabolický syndrom, obezita) se zvýšilo při léčbě rosuvasta-

tinem (oproti placebu) relativní riziko rozvoje diabetu o 28 %. Naproti tomu v podskupině osob bez rizikových faktorů pro rozvoj diabetu se při léčbě rosuvastatinem riziko rozvoje diabetu nezměnilo (resp. u žádného pacienta v této podskupině se diabetes nevyvinul). Další analýza pak prokázala, že v podskupině s rizikovými faktory pro diabetes mellitus léčba rosuvastatinem vznik diabetu jen urychlila, a to o pouhých 5,4 týdnů: i u těch osob, které v podskupině s rizikovými faktory pro diabetes mellitus dostávaly placebo, se diabetes mellitus vyvinul stejně jako u těch, kteří dostávali rosuvastatin, ale v průměru o 5,4 týdnů později [21].

Statiny tedy mohou mírně urychlit rozvoj diabetu u osob, které jsou v takovém zdravotním stavu, že by se u nich diabetes v nejbližší době objevil, i kdyby statiny neužívaly. Současně je ale prokázáno, že statiny u diabetiků velmi významně snižují kardiovaskulární morbiditu i mortalitu a zlepšují jejich prognózu; léčba statiny je proto u většiny pacientů s diabetem plně indikována [2,21].

Závěr

Statiny jsou léky, jejichž bezpečnost a klinická účinnost je ověřena velkým množstvím klinických studií na desítkách tisíc pacientů. Základní podmínkou toho, aby léčba statiny přinášela pacientům prospěch ve smyslu snížení kardiovaskulárních příhod a snížení kardiovaskulární (ale i celkové) mortality, je dobrá dlouhodobá kompliance k této terapii. Pacientům by proto měla být vždy vysvětlena potřeba a benefit trvalé dlouhodobé léčby. Statiny by neměly být vysazovány bez důkladného posouzení, zda eventuální obtíže či patologický laboratorní nález mají ke statinům kauzální vztah (zda se jedná skutečně o nežádoucí účinky léčby) nebo zda se jedná o náhodný souběh obtíží/laboratorního nálezu s léčbou statiny (což je častější varianta) a také zda rizika léčby skutečně převažují nad přínosem terapie ve smyslu snížení morbidity a mortality.

Literatura

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; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140–6736(10)61350–5>.

2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice]. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <http:/doi: 10.1093/eurheartj/ehw106>.

3. Skoupá J. Dlouhodobá adherence ke kardiovaskulární farmakoterapii v České republice na příkladu amlodipinu a atorvastatinu. Kapitoly z kardiologie 2011; 3: 63–67.

4. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. Jama 2002; 288(4): 462–467.

5. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013; 34(28): 2940–2948. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/eht295>.

6. Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. BMJ 2003; 327(7418): 788. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1136/bmj.327.7418.788>.

7. Tharavanij T, Wongtanakarn S, Lerdvuthisopon N et al. Lipid lowering efficacy between morning and evening simvastatin treatment: a randomized double-blind study. J Med Assoc Thai 2010; 93(Suppl 7): S109–113.

8. Lund TM, Torsvik H, Falch D et al. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2002; 90(7): 784–786.

9. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehw272>.

10. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. Int J Cardiol 2012; 159(3): 169–176. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.048>.

11. Stroes 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. European Heart Journal 2015; 36(17): 1012–1022. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehv043>.

12. Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. Circulation 2006; 114(25): 2788–2797. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890>.

13. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19(6): 403–414. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s10557–005–5686-z>.

14. Bednařík J. Toxické a lékové myopatie. Neurológia pre prax 2004; 3: 145–148.

15. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. Diabetes Metab Syndr Obes 2011; 4: 155–166. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.2147/DMSO.S11244>.

16. Soska V, Vaverkova H, Vrablik M et al. Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011. Vnitr Lek 2013; 59(2): 120–126.

17. Bultas J. Vzájemné srovnání statinů z pohledu farmakologa. Remedia 2013; 23(2): 143–150.

18. Sattar N, Preiss D, Murray HM. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375(9716): 735–742. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140–6736(09)61965–6>.

19. Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ 2013; 346: f2610. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1136/bmj.f2610>.

20. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M et al. Effect of Statins on Fasting Plasma Glucose in Diabetic and Nondiabetic Patients. Journal of Investigative Medicine 2009; 57(3): 495–499. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.2310/JIM.0b013e318197ec8b>.

21. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet 2012; 380(9841): 565–571. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140–6736(12)61190–8>.

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
✉ **vladimir.soska@fnusa.cz**

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně
www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 14. 8. 2017
Přijato po recenzi 9. 9. 2017