

Crestor®

rosuvastatinum calcicum

Úvod

Statiny v současné době představují jednu z nejčastěji předepisovaných lékových skupin a ačkoliv jejich klinické využití spočívá především v léčbě dyslipidemií, do budoucna se jejich indikační portfolio vzhledem k nově literárně popisovaným účinkům pravděpodobně bude ještě dále rozšiřovat.

Statiny, které jsou v současné době užívány, mohou být rozděleny podle svého původu do dvou generací – I. generace (lovastatin, pravastatin a simvastatin); II. generace (atorvastatin, fluvastatin a rosuvastatin). Zatímco např. simvastatin či lovastatin jsou podávány ve formě neaktivních laktonů, které jsou následně hydrolyzovány na své aktivní formy, ostatní statiny, včetně rosuvastatinu, jsou podávány již v aktivní podobě.

Rosuvastatin je jedním ze zástupců statinů II. generace. Jeho sumární vzorec je $C_{28}H_{28}FN_3O_6S$ a molekulová hmotnost 481,539 g/mol.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku všech statinů spočívá v kompetitivní inhibici enzymu HMG-CoA reduktázy, který je klíčový pro syntézu cholesterolu de novo v játrech (katalyzuje přeměnu acetoacetyl koenzymu A na mevalonát). V důsledku jeho snížené tvorby začnou hepatocyty na svém povrchu zvýšeně exprimovat receptory pro LDL, které prostřednictvím vazby k apolipoproteinům B a E výrazněji vychytávají částice LDL a VLDL z krevního řečiště, což v konečném důsledku vede ke snížení plazmatických hodnot nejenom celkového cholesterolu, ale i jeho LDL-frakce. Mezi jednotlivými statiny je však zřejmý rozdíl ve schopnosti této inhibice dosáhnout, o čemž svědčí i hodnoty inhibičních koncentrací IC_{50} (rosuvastatin 5,4, atorvastatin 8,2 či simvastatin 11,2 nmol/l). Teprve nedávno byl popsán i vztah mezi podáváním statinů a poklesem hladin C-reaktivního proteinu (CRP).

Farmakologické vlastnosti a lékové interakce

Farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti statinů jsou do jisté míry dány jejich lipofilitou. Zatímco lipofilní

statiny (simvastatin či fluvastatin) dobře pronikají biologickými membránami, totéž není možné říci o statinech hydrofilních (pravastatin či rosuvastatin). Je zřejmé, že méně lipofilní látky budou hůře pene-trovat do periferních tkání, včetně např. kosterní svaloviny, a nabízí se tak nižší riziko potenciálně závažných nežádoucích účinků (rhabdomyolýza). Míra biologické dostupnosti kolísá mezi jednotlivými zástupci od přibližně 5% do 25% (rosuvastatin cca 20%). Po perorálním podání rosuvastatinu je maximálních plazmatických koncentrací dosaženo za 3–5 hodin, vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 88% a délka biologického poločasu odpovídá přibližně 19 hodinám.

Statiny jsou obvykle vylučovány ledvinami v nezměněné podobě a nebo podléhají metabolismu na úrovni jaterního cytochromu P-450. Zatímco simvastatin, atorvastatin a lovastatin jsou intenzivně metabolizovány jeho izoformou 3A4 a fluvastatin izoformou 2C9, pravastatin ani rosuvastatin nejsou tímto systémem metabolizovány prakticky vůbec, z čehož vyplývá i jejich podstatně nižší riziko výskytu lékových interakcí (např. s amiodaronem, makrolidy, verapamilem, azolovými antimykotiky apod.).

Klinické studie

Rosuvastatin v závislosti na velikosti podané dávky výrazně snižuje plazmatickou hladinu LDL-cholesterolu, což bylo jednoznačně prokázáno např. v 6týdenní randomizované klinické studii s 206 pacienty. Zatímco dávka 10 mg vedla k poklesu o 52%, dávka 40 mg snížila hladinu LDL-cholesterolu až o 63%. Ve studii STELAR u pacientů s primární hypercholesterolemií ($n = 2\ 000$) je navíc poukazováno na významně vyšší pokles LDL navozený rosuvastatinem v porovnání s atorvastatinem, simvastatinem či pravastatinem. Pozitivní účinky rosuvastatinu jsou rovněž dobře patrné v ovlivnění HDL-cholesterolu, jehož hladiny byly počínaje dávkou rosuvastatinu 20 mg/den výrazně vyšší než v případě atorvastatinu ($p < 0,002$). Vyšší hladiny HDL však byly zřejmě i v porovnání se simvastatinem či pravastatinem. Rosuvastatin v dávkách 10–40 mg byl stejně účinný jako atorvastatin 10–80 mg při snižování hladiny triacylglycerolů. Avšak rosuvastatin vedl k výraznějšímu poklesu triacylglycerolemie, než jakého bylo dosaženo podáváním

pravastatinu ($p < 0,002$). V dávkách 20 a 40 mg byl navíc v tomto ohledu účinnější i než simvastatin 40 mg ($p < 0,002$). Důležité bylo rovněž pozorování, že v rosuvastatinové skupině zareagoval pozitivně na léčbu signifikantně vyšší počet pacientů.

Indikace

Léčba primární hypercholesterolemie či homozygotní familiární hypercholesterolemie.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 5–10 mg jednou denně; v případě potřeby může být po 4 týdnech léčby dávka zvýšena.

Závěr

Rosuvastatin je ve svých indikacích schválen ve více než 50 zemích (léčeno více než 14,7 milionu pacientů). V České republice je registrován ve formě perorálních tablet o obsahu 10, 20 a 40 mg účinné látky pod názvem Crestor (AstraZeneca). Obvyklá počáteční dávka je 10 mg, kterou je možné užít de facto v kteroukoliv denní dobu bez ohledu na příjem potravy. Jeho příznivý účinek na krevní lipidy je podpořen řadou klinických studií, z nichž mimo jiné vyplývá i jeho velice příznivý bezpečnostní profil.

Poznámka:

Statut přípravku: Léčivý přípravek, je vázán na lékařský předpis.

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění: viz číselník VZP.

Profil přípravku zpracován kolektivem autorů vedeným MUDr. Jiřím Slívou, s využitím odborné literatury a SPC dle poslední revize.

Literatura u autora

