

Crestor (rosuvastatin) – statin nové generace

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
Centrum preventivní kardiologie,
2. interní klinika UK-LF a FN v Plzni

Na český farmaceutický trh byl uveden nový inhibitor HMG-CoA reduktázy, klíčového enzymu v syntéze cholesterolu v buňkách – rosuvastatin. Statiny představují dosud nejvýznamnější léky ke snížení cholesterolu, resp. LDL-cholesterolu, a k regresi aterosklerózy. Z výsledků velkých prospektivních intervenčních studií je známo, že statiny dokáží významně snížit nemocnost a úmrtnost v důsledku aterosklerotické vaskulární nemoci (AVN) i celkovou úmrtnost, a to jak v sekundární, tak i v primární prevenci AVN.

I když indikace statinů v prevenci i léčbě AVN v posledních deseti letech významně stoupá, stále ještě nemocní nedosahují ve většině případů doporučených cílových hodnot cholesterolu, jak ukázaly např. studie EUROASPIRE I–III u nemocných s prokázanou ischemickou chorobou srdeční.¹ K dosažení cílových hodnot cholesterolu potřebujeme buď vysoké dávky statinů, nebo kombinovanou terapii hypolipidemiky, či účinnější preparáty, a tím je právě rosuvastatin.

Rosuvastatin se po perorálním podání rychle vstřebává (maximální koncentrace dosahuje za 3–5 hodin) a jeho farmakokinetika není ovlivněna ani dobou podání, ani jídlem. Je to hydrofilní statin a je vysoce selektivně účinný v jaterních buňkách. Má vysoký poločas eliminace (19 hodin) a není přednostně metabolizován přes nejexponovanější cytochrom P-450 a jeho izoenzym 3A4. Celkem 90% účinné látky se vylučuje v nezměněné formě, a to 90% stolicí a 10% močí. Všechny tyto vlastnosti svědčí pro vysokou účinnost a bezpečnost, tj. pro malé riziko nežádoucích účinků ve smyslu myopatie a nízký potenciál pro významné lékové interakce.

Rosuvastatin v dávkách 5–40 mg snižuje koncentraci LDL-cholesterolu o 45–63%

původní hodnoty.² Studie STELLAR³ porovnávala účinnost rosuvastatinu s ostatními statiny u nemocných s hypercholesterolemií (obrázek 1). Rosuvastatin měl podobný účinek na snížení triglyceridů jako atorvastatin, ale větší účinek na zvýšení HDL-cholesterolu (obrázek 2 a 3). Těchto účinků lze vhodně využít u smíšené dyslipidemie, typické pro metabolický syndrom nebo diabetes 2. typu, jak ukázaly studie COMETS, URANUS a CORALL.^{4–6}

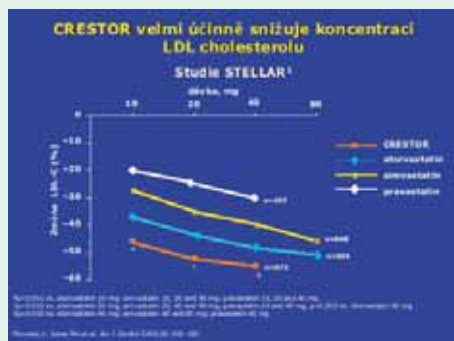
Klinická zobrazovací studie METEOR ukázala, že rosuvastatin snižuje progresi tloušťky intimy-medie (IMT), a studie ASTEROID potvrdila regresi aterosklerózy v koronárních tepnách, zjišťovanou intravaskulárním ultrazvukem (IVUS), vlivem rosuvastatinu.^{7,8}

Největším úspěchem rosuvastatinu je nedávno prezentovaná studie JUPITER, která byla předčasně ukončena (za 1,9 roku) a do níž bylo zařazeno téměř 18 000 mužů a žen s nízkým LDL-cholesterolem a se zvýšeným zánětlivým parametrem, který je zároveň markerem pro vyšší riziko AVN – C-reaktivním proteinem (hs-CRP > 2 mg/l). Rosuvastatin v dávce 20 mg ve srovnání s placebem významně snížil koncentraci LDL-cholesterolu i CRP a významně redukoval kombinovaný primární sledovaný ukazatel studie: výskyt nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, revaskularizace a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.⁹ Rosuvastatin snížil relativní riziko (RR) nefatálního IM o 55%, nefatální cévní mozkové příhody o 48%, kombinovaný ukazatel IM + CMP + kardiovaskulární úmrtí o 47%. Absolutní riziko bylo sníženo ve větvi léčené rosuvastatinem oproti větvi léčené placebem o 1,2%. Tyto vynikající výsledky studie JUPITER potvrzují vysokou účinnost, snášenlivost a prospěch rosuvastatinu v prevenci AVN u osob s relativně nízkým rizikem a vyvolávají řadu zamyšlení nad dalším postupem v prevenci AVN.

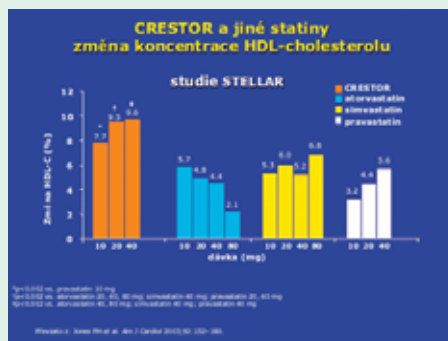
Řada studií dokazuje, že máme k dispozici vysoce účinný, bezpečný a dobře tolerovaný statin, který ve světě užívají již miliony jedinců a který jistě pomůže zlepšit úroveň léčby dyslipidemií a snížit riziko AVN v sekundární i primární prevenci.

Literatura

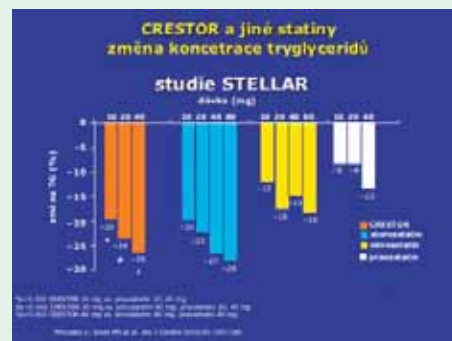
1. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001;357:995–1001.
2. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin – highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002;20:303–328.
3. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al, for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial – Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin). *Am J Cardiol* 2003;92:152–160.
4. Stalenhoef A, Ballantyne C, Sarti C, et al. A Comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005;26:2664–2672.
5. Berne C, Siewert-Delle A. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:7.
6. Wolfenbutter BH, Franken AA, Vincent HH, et al. Cholesterol lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study. *J Intern Med* 2005;257:531–539.
7. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007;297:1344–1353.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Spahi I, et al. Effect of very high intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–1565.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (JUPITER). *N Engl J Med* 2008;DOI:10.1056/NEJMoa0807646. Available at: <http://www.nejm.org>



Obrázek 1. Porovnání účinnosti rosuvastatinu s ostatními statiny u nemocných s hypercholesterolemií



Obrázek 2. Účinek rosuvastatinu v porovnání s jinými statiny na zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu



Obrázek 3. Účinek rosuvastatinu v porovnání s jinými statiny na snížení koncentrace triglyceridů