

Rosuvastatin a jeho současná pozice v hypolipidemické léčbě

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
EdukaFarm, Praha

V rozvinutých zemích představují kardiovaskulární onemocnění hlavní příčinu morbidit a mortality. Při úsilí o snižování kardiovaskulární nemocnosti i úmrtnosti hraje zásadní roli záchyt a léčba hyperlipoproteinemií a dyslipidemií. Nejvýznamnějšími léčivými užívanými k ovlivnění hladiny lipidů jsou statiny. Výrobci těchto léčiv usilují o syntézu co nejúčinnějších a přitom co nejbezpečnějších statinů; výsledkem tohoto vývoje je i léčivo, uvedené nedávno na náš trh – rosuvastatin.

Literatura

Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. 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.

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.

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.

Ridker PM, Danielsom 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; 359:2195–207.

Piňha J, Doležal T. Rosuvastatin. *Farmakoterapie* 2009;5:25–28.

Další literatura u autora.

Charakteristika

Rosuvastatin patří do skupiny inhibitorů hydroxymethylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy v játrech. Inhibicí tohoto enzymu brání rosuvastatin syntéze cholesterolu z mevalonátu. Bylo prokázáno, že v porovnání s ostatními statiny rosuvastatin inhibuje aktivitu HMG-CoA reduktázy nejsilněji, a tím i nejúčinněji snižuje koncentraci LDL-cholesterolu. Následkem inhibice tvorby cholesterolu v játrech se zvyšuje exprese LDL-receptorů na jejich povrchu a částice LDL a VLDL jsou z oběhu vychytávány ve zvýšené míře, čímž se snižuje jejich koncentrace v krvi. Rosuvastatin působí komplexně na hladiny lipidů - snižuje koncentraci LDL-cholesterolu (o 45–63% při denních dávkách 5-40 mg), hladinu celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Snižuje také hladiny apolipoproteinu B (ApoB), nonHDL-cholesterolu, VLDL-cholesterolu, VLDL-triglyceridů a zvyšuje hladinu ApoA-I. Snižuje poměr cholesterolových frakcí LDL/HDL a poměr ApoB/ApoA-I. Terapeutická odpověď se projevuje v průběhu 1 týdne od počátku léčby a maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů. Rosuvastatin není přednostně metabolizován přes nejexponovanější cytochrom P-450/ izoenzym 3A4 a má proto nízký potenciál pro lékové interakce.

Indikace

Hlavní indikací rosuvastatinu je léčba primární hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie, nebyla-li odpověď na samotnou dietu a režimová opatření (cvičení, redukce tělesné hmotnosti) uspokojivá.

Klinické studie

Účinnost v porovnání s ostatními statiny

Jak ukázaly výsledky klinických studií, je rosuvastatin účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie,

bez ohledu na rasu, pohlaví, věk. Bylo publikováno více než 14 studií, ve kterých byl rosuvastatin srovnáván u různých skupin pacientů s ostatními statiny ve stoupajících dávkách. Rosuvastatin v těchto studiích snižoval hladinu LDL-cholesterolu výrazněji než ostatní statiny a více zvyšoval hladinu HDL-cholesterolu. Ve studii STELLAR ve srovnání s atorvastatinem, simvastatinem a pravastatinem rosuvastatin nejvíce snížil koncentraci LDL-cholesterolu, a to až o 55%. S jeho narůstající dávkou se navíc významně zvýšila i hodnota HDL-cholesterolu, a to téměř o 10%. Ve studii POLARIS u nemocných s hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem byly účinky rosuvastatinu v denní dávce 40 mg srovnávány s účinky atorvastatinu v dávce 80 mg. Ve skupině nemocných léčených rosuvastatinem došlo po 8 týdnech léčby nejen k výraznějšímu snížení LDL-cholesterolu, ale i k významnějšímu snížení triglyceridů a zvýšení HDL-cholesterolu.

Ovlivnění progresu aterosklerózy

V několika klinických studiích bylo prokázáno, že prospěšný vliv rosuvastatinu se promítá do zpomalení progresu aterosklerózy či dokonce v její regresi. Např. v multicentrické, dvojité slepé, placebem kontrolované klinické studii METEOR bylo zařazeno celkem 984 pacientů ve věku od 45 do 70 let s nízkým rizikem ischemické choroby srdeční a subklinickými známkami aterosklerózy. Pacienti byli sledováni po dobu 2 roků. Rosuvastatin ve srovnání s placebem významně zpomaloval progresi aterosklerotických plátů v karotidě. Tento účinek byl potvrzen magnetickou rezonancí ve studii ORION u pacientů se stenózou karotických arterií a prokázaným aterosklerotickým plátem. V této skupině díky podávání rosuvastatinu nedošlo k progresi aterosklerózy. Ve studii ASTEROID byla sledována skupina 349 pacientů s výrazně vyšším kardiovaskulárním

rizikem, indikovaných ke koronografii, kteří byli vyšetřováni intrakoronárním ultrazvukem. V této studii podávání rosuvastatinu vedlo dokonce k regresi aterosklerotických plátů.

Snížení kardiovaskulární morbidit a mortality

Velmi významným důkazem prospěšnosti podávání rosuvastatinu je studie JUPITER, do níž bylo zařazeno téměř 18 000 osob s normální hladinou LDL-cholesterolu, kteří ale měli zvýšenou koncentraci C reaktivního proteinu (CRP) - zánětlivého parametru, který je zároveň markerem pro vyšší riziko aterosklerózy. Studie byla předčasně ukončena po necelých dvou letech pro prokazatelně prospěšné působení rosuvastatinu. Rosuvastatin v dávce 20 mg ve srovnání s placebem významně snížil koncentraci LDL-cholesterolu i CRP a výrazně snížil primárně sledovaný kombinovaný ukazatel studie: výskyt nefatálního infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (CMP), hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, revaskularizace a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Rosuvastatin snížil relativní riziko IM o 55%, CMP o 48%, a kombinovaný ukazatel IM + CMP + kardiovaskulární úmrtí o 47%. Rosuvastatin tedy významně snižuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu.

Závěr

Rosuvastatin významně rozšiřuje spektrum dostupných statinů. Studie ukázaly, že je ve srovnání s ostatními statiny účinnější nejen ve snižování LDL-cholesterolu, ale i zvyšování HDL-cholesterolu při srovnatelné bezpečnosti. Ovlivňuje příznivě i další lipidové parametry, např. snižuje hladinu triglyceridů. Vyznačuje se nízkým potenciálem k interakcím. Podávání rosuvastatinu vede ke zpomalení progresu aterosklerózy, případně i k její regresi a ke snížení kardiovaskulární morbidit a mortality.