

Rosuvastatin

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Rosuvastatin je poslední ze statinů uvedený na český trh. Má příznivé farmakologické vlastnosti a nejvyšší dokumentovanou účinnost na snižování hladin celkového a LDL-cholesterolu ze všech statinů. Studie s rosuvastatinem dokumentované zobrazovacími metodami (ASTEROID, METEOR) ukázaly, že jeho podávání zpomaluje průběh a dokonce může navodit regresí aterosklerotických cévních změn. Ve studiích CORONA a AURORA rosuvastatin neprokázal přínosnost přidání statinu k léčbě nemocných v terminální fázi srdečního respektive renálního selhání. Naopak ve studii JUPITER bylo u nemocných se vstupní hladinou LDL-cholesterolu 2,7 mmol/l dosaženo léčbou rosuvastatinem významného snížení kardiovaskulárního rizika a dokonce i poklesu celkové mortality o 20%. Přestože rosuvastatinu chybí důkazy u některých skupin nemocných (např. pacienti v sekundární prevenci, nemocní s akutním koronárním syndromem), lze předpokládat jeho široké využití v klinické praxi u vysoce rizikových nemocných.

Klíčová slova: rosuvastatin, kardiovaskulární onemocnění, prevence, cholesterol, dyslipidemie, kardiovaskulární riziko.

Rosuvastatin

Rosuvastatin has been introduced into the Czech market only recently. It possesses beneficial pharmacological properties and the greatest lipid-lowering potency of all available statins. Clinical trials with rosuvastatin using atherosclerosis imaging (ASTEROID, METEOR) have shown its ability of slowing atherosclerosis progression and even inducing regression of atherosclerotic vascular lesions. In the CORONA and AURORA studies, adding rosuvastatin to medication of heart and kidney failure patients was not associated with any benefits. On the contrary, in the JUPITER trial, which included patients with low LDL-cholesterol levels at baseline rosuvastatin significantly reduced risk of cardiovascular events and, moreover, the all cause mortality by 20%. Although rosuvastatin lacks data on some patient populations (e. g. secondary prevention, acute coronary syndrome patients), it can be expected to become widely used in high-risk patients.

Key words: rosuvastatin, cardiovascular disease, prevention, cholesterol, dyslipidemia, cardiovascular risk.

Rosuvastatin uvedený na český trh až v roce 2008 není novinkou v pravém slova smyslu. Je reprezentantem lékové skupiny dobře etablované v prevenci a léčbě v kardiologii. Ve světě je v klinické praxi používán již několik let a tak v okamžiku, kdy jsme jej dostali k použití v ČR, má za sebou nejen řadu údajů z klinických studií, ale také data o použití v každodenní praxi. Víme, jak rosuvastatin působí na hladiny sérových lipidů, jak ovlivňuje průběh aterosklerózy dokumentované pomocí zobrazovacích metod a máme k dispozici i nejdůležitější důkazy o tom, že jeho podávání je spojeno s poklesem počtu kardiovaskulárních příhod a mortality. Seznámení s rosuvastatinem začneme přehledem jeho farmakologických vlastností.

Farmakologické vlastnosti rosuvastatinu

Rosuvastatin je vysoce selektivním kompetitivním inhibitorem hydroxymetylglutarylkoenzym A (HMG-CoA) reduktázy – klíčového enzymu pro syntézu cholesterolu v játrech. Tak dochází ke zvýšení exprese LDL-receptorů na povrchu hepatocytu a urychlení clearance částic LDL a VLDL z oběhu. Tento mechanismus je zodpovědný za pokles LDL-cholesterolu a snížení triglyceridů. Zvýšení hladin HDL-cholesterolu je pravděpodobně způsobeno mírným inhibičním působením na aktivitu cholesterol-ester transferázového proteinu. Předpokládá se, že za tento efekt je také zodpovědná mírná stimulace PPARα receptorů, což je mechanismus zvyšování HDL-c známý a osvědčený při použití fibrátů.

Interv Akut Kardiol 2009; 8(4): 204–207

Jednoznačně zatím účinek na koncentrace HDL částic není spolehlivě objasněn (1). Z klinického hlediska je podstatné, že rosuvastatin je lipofilní, má dlouhý biologický poločas a minimální potenciál k lékovým interakcím. Jeho základní farmakokinetické vlastnosti ve srovnání s ostatními statiny jsou uvedeny v tabulce 1.

Rosuvastatin a ovlivnění laboratorních markerů kardiovaskulárního rizika

Rosuvastatin je vítězem na pomyslném žebříčku účinnosti mezi statiny, pokud se týká jeho schopnosti snižovat hladiny aterogenních sérových lipidů. Pokles koncentrací LDL o téměř 55 %, kterého bylo dosaženo ve studiích s maximální dávkou rosuvastatin 40 mg denně, není

Tabulka 1. Přehled statinů

Statin	Původ	Lipofilita	Prodrug	Metabolizace	T 1/2 (h)	Dávkování (mg)
Simva	semi-syntetický	+	ano	CYP3A4	2–3	5–80
Lova	přírodní	+	ano	CYP3A4	2–3	10–80
Prava*	přírodní	-	ne	sulfurace	1	5–40
Fluva	syntetický, racemát	+	ne	CYP2C9	0,5	20–80
Atorva	syntetický, enantiomer	+	ne	CYP3A4	13–16 (30)	10–80
Rosuva	syntetický	-	ne	CYP2C6, 2C19 (menšina)	20	5–40

dosažitelný žádným jiným statinem v monoterapii. Je třeba říci, že i druhý z hlediska účinnosti snižování LDL-cholesterolu atorvastatin je určitě konkurenceschopnou alternativou (ve srovnávání studií STELLAR byla léčba 80 mg atorvastatinu spojena s poklesem LDL-c o 51 %) (2). Zvýšení koncentrace antiaterogenních HDL částic je při podávání rosuvastatinu nejvýraznější ve srovnání s ostatními léčivy této skupiny. Se stoupající dávkou můžeme očekávat zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu až o 15 %, jak dokumentovala například níže komentovaná studie ASTEROID (3). Vezmeme-li v úvahu rozšiřující se populaci s diabetickou, neboli inzulinorezistentní dyslipidemií, jejíž podstatnou součástí je právě pokles HDL-c, lze tuto vlastnost rosuvastatinu považovat za zvláště významnou. Na druhé straně ve studii CORALL provedené přímo na diabetické populaci sice bylo prokázáno příznivější působení rosuvastatinu na hladiny HDL než při léčbě atorvastatinem, ale u obou skupin byl zaznamenán dokonce mírný pokles koncentrací HDL (4). Přesto platí, že při použití rosuvastatinu můžeme očekávat dosažení cílových hodnot u 80–90 % léčených (5). Kromě vlivu rosuvastatinu na lipidogram víme z klinických sledování, že tento statin podobně jako jiná hypolipidemika snižuje významně hladiny hsCRP a dalších laboratorních známek zánětu a disponuje tzv. pleiotropními účinky. Přestože nejdůležitějším efektem stále zůstává snížení hladin aterogenních lipidů, jsou mimolipidové účinky statinů jistě významnou součástí jejich příznivého výsledného působení na cévní stěnu a výskyt klinických příhod.

Vliv rosuvastatinu na průběh aterosklerózy

Ověřená účinnost na biochemické lipidové ukazatele je u hypolipidemika samozřejmá a nutná, ale v době medicíny založené na důkazech je nezbytné (a to zejména v kardiologii) mít i další úroveň dokladů o účinnosti a bezpečnosti léčiva nově zaváděného do klinického použití. Z hlediska dokumentace vlivu na průběh aterosklerózy pomocí zobrazovacích metod má rosuvastatin pozoruhodnou kolekci dat. Zahrnuje čtyři studie hodnotící vliv léčby na cévní stěnu karotid nebo koronárních tepen – ASTEROID, COSMOS, METEOR a ORION. První jmenovaná studie přinesla zvláště pozoruhodné výsledky. Ve studii ASTEROID hodnotící vliv podávání 40 mg rosuvastatinu pacientům se stabilní ICHS podstupujícím selektivní koronarografii pomocí intravaskulárního ultrazvuku, byla poprvé dokumentována regrese aterosklerotických změn. Tak příznivý vliv léčby lze ovšem

očekávat pouze za splnění základní podmínky – radikálního snížení hladin LDL-c. Průměrná LDL-cholesterolemie na konci studie ASTEROID byla 1,57 mmol/l. Výsledek hodnocení ovlivnil i posun v koncentracích HDL-c, který vlivem léčby rosuvastatinem stoupl o téměř 15 % (6). Obdobné výsledky přinesla i ultrazvuková studie sledující vliv léčby rosuvastatinem na tloušťku komplexu intimy-medie karotid METEOR (7). Nebyla sice pozorována regrese aterosklerotických změn, ale při aktivní léčbě došlo k významnému zpomalení jejich progresu.

Zobrazovací metody umožňují posuzovat přímo změny cévní stěny a dokumentovat průběh aterosklerózy a jejich technické možnosti jsou často neuvěřitelné. Na druhé straně ani nejdokonaleji provedené sledování změn ultrazvukových nebo CT obrazů nenahradí informaci o vlivu terapie na průběh onemocnění u reálných pacientů. Proto od každého nového léčiva očekáváme konečné potvrzení užitečnosti a bezpečnosti pro klinické použití v podobě studie vyhodnocující počty vaskulárních příhod, nutných intervencí, hospitalizací, zhoršení symptomů a také počty úmrtí. V získávání těchto důkazů měl rosuvastatin relativní nevýhodu. Doba, kdy bylo možno navrhnout placebem kontrolovanou studii se statinem u vysoce rizikových nemocných je minulostí. Dnes již víme, že hypolipidemikum musí každý takový nemocný užívat a bylo by proti všem pravidlům vést jej placebovou větví několikaletého sledování. A tak máme k dispozici mortalitní studie s rosuvastatinem, které sledovaly vliv léčby na počty příhod u osob, u nichž nebylo dosud známo, zdali léčba statinem přináší skutečný užitek.

Studie s rosuvastatinem hodnotící klinické příhody

První studií s rosuvastatinem, která sledovala nejen kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost byla studie CORONA se staršími pacienty trpícími srdečním selháním léčeným podle současných standardů (8). Kromě snížení počtu hospitalizací z kardiovaskulárních příčin o 371 ($p < 0,001$) a statisticky nevýznamného poklesu primárního sledovaného cíle (složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody) ve skupině léčené rosuvastatinem, nebyla aktivní léčba spojena s žádným přínosem pro léčené. Bezpečnost léčby ve studii CORONA byla srovnatelná s placebem a to i u vysoce rizikových osob s nutností rozsáhlé konkomitantní terapie. Přesto jsou závěry studie CORONA důležité a prokazují, že přidání

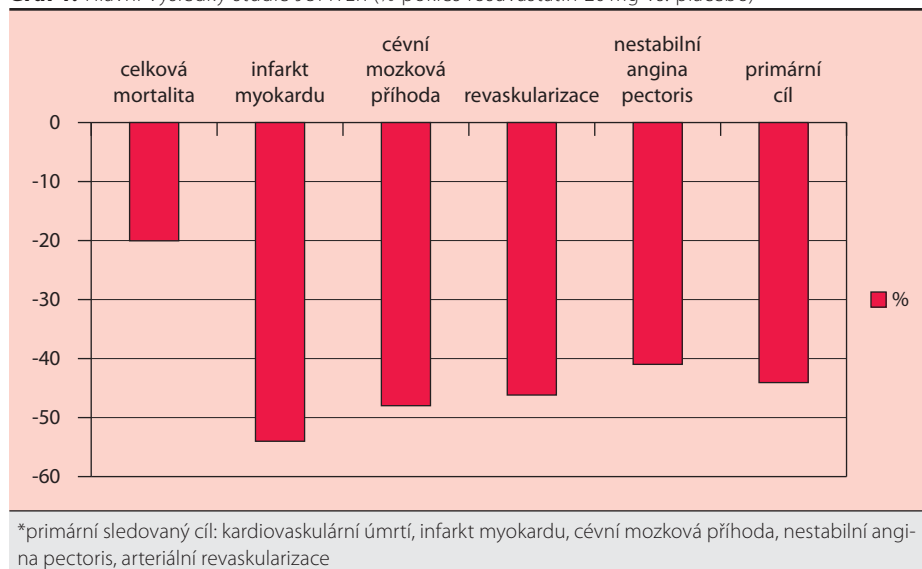
statinu do medikace nemocných s pokročilým srdečním selháním není indikováno.

Druhou morbiditně-mortalitní studií s rosuvastatinem byla studie AURORA (9). Její výsledky byly publikovány na konci března 2009 a ukázaly, že ani u nemocných v terminální fázi renálního selhání léčených hemodialýzou není léčba rosuvastatinem spojena se zlepšením prognózy nemocných. Přestože rosuvastatin snížil hladiny LDL-cholesterolu o 43 % ve srovnání s placebem, proběhlo v rosuvastatinové větvi pouze o 12 příhod primárního složeného cíle (stejně jako ve studii CORONA) méně, než u nemocných léčených placebem. Ani následné analýzy neukázaly podskupiny, které by z léčby profitovaly více. Rosuvastatin znovu ukázal, komu nemá smysl léčbu statinem nabízet. Skupiny nemocných v obou posledně jmenovaných studiích mají jedno společné. Šlo o polymorbidní nemocné, jejichž cévní systém byl významně poškozen již při vstupu do studie a u nichž hlavní příčinou nemocnosti a úmrtnosti nejsou vaskulární příhody ischemické etiologie. U takových nemocných nelze očekávat přínos z léčby statinem, jakkoli při pohledu na data o klinické účinnosti těchto léků můžeme někdy nabýt dojmu, že statin je vhodný v každé klinické situaci.

Největší množství dat o účincích rosuvastatinu na průběh cévních onemocnění a komplikace aterosklerózy přinesla studie JUPITER (10).

Do studie JUPITER bylo zařazeno téměř 18 000 nemocných s hladinou LDL-cholesterolu pod (v době provádění studie) doporučenou cílovou hodnotou, ale s mírně vyšším CRP stanoveným vysoce senzitivní metodou, kteří byli randomizováni k podávání placeba nebo 20 mg rosuvastatinu denně. Studie byla předčasně ukončena po dvou letech průběhu, protože pacienti zařazení do rosuvastatinové větve měli významně nižší nejen kardiovaskulární ale i celkovou mortalitu. Příznivé působení léčby rosuvastatinem bylo patrné ve všech podskupinách, bez ohledu na věk, pohlaví, přidružená onemocnění a konkomitantní léčbu a týkalo se všech sledovaných složek primárního sledovaného cíle (graf 1).

Je třeba poznamenat, že ve studii JUPITER byli nemocní průměrného věku 66 let, z nichž 41 % splňovalo kritéria metabolického syndromu, 15 % bylo kuřáků, průměrný krevní tlak byl 134/80 mm Hg a průměrný BMI byl 28,3 kg/m². Tento stručný výčet základních charakteristik dává tušit, že sledovaná populace měla riziko nejméně středně zvýšené a nelze tedy souhlasit s názorem, že studie JUPITER zdůvodňuje podávání statinů nízce rizikovým nemocným. Přesto

Graf 1. Hlavní výsledky studie JUPITER (% pokles rosuvastatin 20 mg vs. placebo)

studie JUPITER přináší řadu nových informací. Redukce mírně zvýšených hladin LDL-c (vstupní hladina byla průměrně 2,7 mmol/l) rosuvastatinem na dosud nejnižší koncentraci LDL-c dosaženou v rámci klinické studie 1,4 mmol/l snížila počet kardiovaskulárních příhod. Máme tedy k dispozici další důkaz pro LDL teorii „čím níže, tím lépe“. Na druhé straně nemáme odpověď na dlouhodobou toleranci a výsledné působení takto extrémně nízkých hladin LDL-c. Víme, že rosuvastatin ovlivnil příznivě zánětlivou aktivitu měřenou poklesem hsCRP, který dosáhl téměř 40 % oproti výchozí hodnotě. Nadále však nemáme jistotu, zdali snižování hsCRP je tím ochranným mechanismem zabraňujícím progresi cévního poškození. Mnohem pravděpodobnější je, že hsCRP je pouze markerem probíhající zánětlivé odpovědi a jeho snižování je sekundárním projevem stabilizace aterosklerotického plátu při poklesu aktivity zánětu. Studie JUPITER není také návodem pro zavedení hsCRP do rutinního vyšetření kardiovaskulárního rizika. Výsledky studie JUPITER jsou velmi sugestivní; při pohledu na analýzy podskupin sledovaných a uniformní přínos z léčby je opravdu možné podlehnout dojmům, že rosuvastatin prospívá každému. Je třeba si ale uvědomit, že na některé otázky studie JUPITER odpovědi nehledala. Uvažujeme-li striktně v intencích medicíny založené na důkazech, musíme zaznamenat, že JUPITER byla primárně preventivní studie. Extrapolace výsledků studie na osoby po proběhlé kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární příhodě nebo na pacienty se subklinickou aterosklerózou je možná, ale musíme být velmi opatrní. Zvláště v situaci, kdy mezi statiny je několik s velmi dobře dokumentovanými účinky právě u vysoce rizikových pacientů s manifestním

kardiovaskulárním onemocněním. Budme však realisté. V současnosti nelze provést klinickou studii s obdobným uspořádáním jako první statinová hodnocení. A prokázat, že nová léčba (v případě naší úvahy rosuvastatin) je podstatně lepší, než léčba osvědčená (některý ze statinů s důkazy na ovlivnění mortality u nemocných s komplikacemi aterosklerózy), vyžaduje velmi velké počty sledovaných a dlouhé trvání studií. Proto se jako racionální jeví vyčkat důkazů, které se nahromadí v průběhu používání některých nových léků ve specifických klinických situacích v každodenní praxi.

Studie JUPITER poskytla materiál pro řadu následných analýz. Jedna ze zajímavých subanalýz publikovaná recentně ukázala, že léčba rosuvastatinem snižuje významně riziko hluboké žilní trombózy a plicní embolizace o 43 % (11).

Závěr

I přestože je rosuvastatin velmi účinným léčivem s dobrou dokumentací účinků v různých klinických situacích, nebylo by správné na základě dostupných informací vyvodit závěr, že rosuvastatin nahradí a „vytlačí“ ostatní statiny z klinického použití. Máme k dispozici další účinná léčiva z lékové skupiny blokátorů HMG-CoA reduktázy, na něž bychom neměli zapomínat z několika důvodů. Především simvastatin a atorvastatin mají důkazy z dlouhodobých mortalitních studií, které potvrzují účinnost těchto léčiv u širokého spektra nemocných a to i v těch situacích, kde rosuvastatinu důkazy chybí (akutní koronární syndromy, nemocní s manifestními komplikacemi aterosklerózy, diabetici aj.). Proto se jako racionální přístup jeví využití rosuvastatinu v těch situacích, v nichž neuspějeme „osvědčenými“ statiny – typicky u rizikových nemocných, kteří

při zavedené léčbě dostatečnou (maximální tolerovanou) dávkou nedosahují cílových hodnot. Dalšími kandidáty terapie rosuvastatinem budou osoby s nízkou hladinou HDL-c při léčbě jiným statinem. Je pravděpodobné, že i při respektování těchto zásad bude mít rosuvastatin v každodenní praxi široké využití.

Literatura

1. Pitha J, Doležal T. Rosuvastatin. Farmakoterapie 2009; 5: 25–28.
2. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin Gross doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003 92: 152–160.
3. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006; 295: 1556–1565.
4. Wolfenbutter BHR, Franken AAM, 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.
5. Betteridge J, Gibson MJ, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol targets in patients with type 2 diabetes mellitus from the ANDROMEDA study. Am J Cardiol 2007; 100: 1245–1248.
6. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al. ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. Circulation 2008; 117: 2458–2466.
7. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. METEOR Study Group. 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. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. CORONA Study Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248–2261.
9. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395–1407.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195–2207.
11. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, et al. A randomized trial in the prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 360: 1851–1861.

Článek přijat redakcí: 10. 8. 2009

Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2009

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
vrablikm@seznam.cz