

# Rosuvastatin

doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D., prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1.LF UK a VFN

Rosuvastatin je nejnovějším zástupcem skupiny statinů, který byl uveden na náš trh. Z dostupných statinů nejvíce snižuje LDL-cholesterol – v maximální dávce má mírně vyšší účinek než dosud nejučinnější atorvastatin; ve srovnání s ostatními statiny také podstatně více zvyšuje HDL-cholesterol. Z hlediska bezpečnosti léčby je významné, že rosuvastatin není metabolizován pomocí cytochromu P-450 a má tudíž menší riziko lékových interakcí. Účinnost i bezpečnost rosuvastatinu již také byla ověřena několika klinickými studiemi, které prokázaly regresi aterosklerózy i snížení rizika kardiovaskulárních příhod. Hlavní využití rosuvastatinu zřejmě najde v léčbě pacientů s těžkou hypercholesterolémií a vysokým kardiovaskulárním rizikem, u kterých ostatní léčba nevedla k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu.

**Klíčová slova:** rosuvastatin, hypercholesterolemie, kardiovaskulární riziko.

## Rosuvastatin

Rosuvastatin is the latest member of the drug class of statins to have been introduced to our market. Of the available statins, it works best at decreasing the LDL cholesterol – at a maximum dose, it has a slightly higher effect than the so far most effective atorvastatin; it also increases the HDL cholesterol significantly more compared to the other statins. In terms of treatment safety, it is of importance that rosuvastatin is not metabolized by cytochrome P450 and is therefore associated with a lower risk of drug interactions. The efficacy and safety of rosuvastatin have been tested in several clinical studies that showed regression of atherosclerosis as well as a reduced risk of cardiovascular events. Apparently, rosuvastatin will mainly be used in the treatment of patients with severe hypercholesterolemia and high cardiovascular risk who have failed to reach the target LDL cholesterol levels with other treatments.

**Key words:** rosuvastatin, hypercholesterolemia, cardiovascular risk.

Prakt. lékař. 2009; 5(2): 55–58

## Farmakokinetika

Rosuvastatin je hypolipidikum ze skupiny inhibitorů HMG-CoA reductázy (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reductázy) – statinů; strukturální vzorec atorvastatinu je na obrázku 1. Jedná se o plně syntetický hydrofilní statin. Po perorálním podání dosahuje rosuvastatin maximální plazmatické koncentrace za 3–5 hodin; v krvi je z 88% vázán na bílkoviny, především na albumin. Není významně biotransformován a téměř veškerá mateřská látka je vylučována nezměněna (z 90% stolicí, z 10% močí), přičemž poločas eliminace je 20 hodin. Na rozdíl od většiny jiných statinů rosuvastatin prakticky není metabolizován pomocí cytochromu P-450, a proto má nízké riziko interakce s dalšími podávanými léky. Také grapefruitový džus hladinu rosuvastatinu nezvyšuje. Interakce může nastat podobně jako u ostatních statinů při současném podávání s warfarinem (zvýšení INR); současné podávání s cyklosporinem vede ke zvýšení hladiny rosuvastatinu – proto je tato kombinace kontraindikována (1).

## Mechanismus účinku

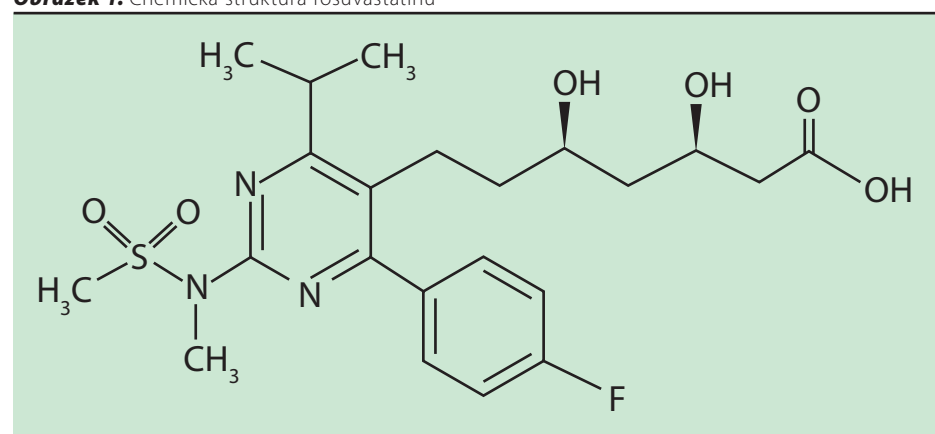
Rosuvastatin je kompetitivní inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reductázy (HMG-CoA reductázy). HMG-CoA reductáza je enzym, který katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát, což je jeden z časných kroků

v syntéze cholesterolu a dalších důležitých molekul nesteroidní povahy. Inhibicí tohoto enzymu vede atorvastatin k snížení syntézy cholesterolu, především v jaterních buňkách (2). Snížení dostupnosti cholesterolu v hepatocytech vede především k zvýšení exprese LDL-receptorů na jejich povrchu a ke zvýšenému vychytávání LDL-částic z krevního oběhu. Zvýšené vychytávání LDL-částic a následný pokles koncentrace LDL-cholesterolu v krvi představuje hlavní mechanismus účinku rosuvastatinu. Snížení množství cholesterolu v hepatocytech vede také k snížení produkce VLDL-částic v játrech; to vede k snížení plazmatické hladiny triglyceridů, druhotně však též k snížení konverze VLDL-částic

na LDL-částice a tím opět k snížení koncentrace LDL-cholesterolu.

Jak již bylo uvedeno, inhibice HMG-CoA reductázy vede k snížení syntézy nejen cholesterolu, ale také různých izoprenoidních molekul nesteroidní povahy – především farnesyl-pyrophosfátu a geranylgeranyl-pyrophosfátu. Tyto molekuly hrají důležitou úlohu v řízení buněčné proliferace a diferenciaci (2). I když je zřejmé, že převážná část příznivého účinku atorvastatinu na všechny složky procesu aterosklerózy i na výskyt kardiovaskulárních příhod je dána snížením cholesterolu, je možné, že ke klinickému účinku rosuvastatinu přispívají i tyto mechanismy nezávislé na cholesterolu.

**Obrázek 1.** Chemická struktura rosuvastatinu



### Vliv na plazmatické lipidy

Již první studie, které sledovaly účinky rosuvastatinu na lipidový a lipoproteinový metabolismus prokazovaly vysokou účinnost přípravku především na hladinu LDL a celkového cholesterolu. Další studie se potom zaměřovaly na srovnání s ostatními statiny. Vliv různých statinů na koncentrace LDL- a HDL-cholesterolu ve studii STELLAR (3) ukazují obrázky 2 a 3. Je patrné, že z hlediska ovlivnění LDL-cholesterolu je 10 mg rosuvastatinu účinnější, než 20 mg atorvastatinu nebo 40 mg simvastatinu. Také HDL-cholesterol zvyšuje rosuvastatin již v základní dávce více, než ostatní statiny; a s rostoucí dávkou se tento efekt dále prohlubuje. V tomto směru se rosuvastatin odlišuje především od atorvastatinu, u kterého s rostoucí dávkou naopak dochází k poklesu HDL-cholesterolu.

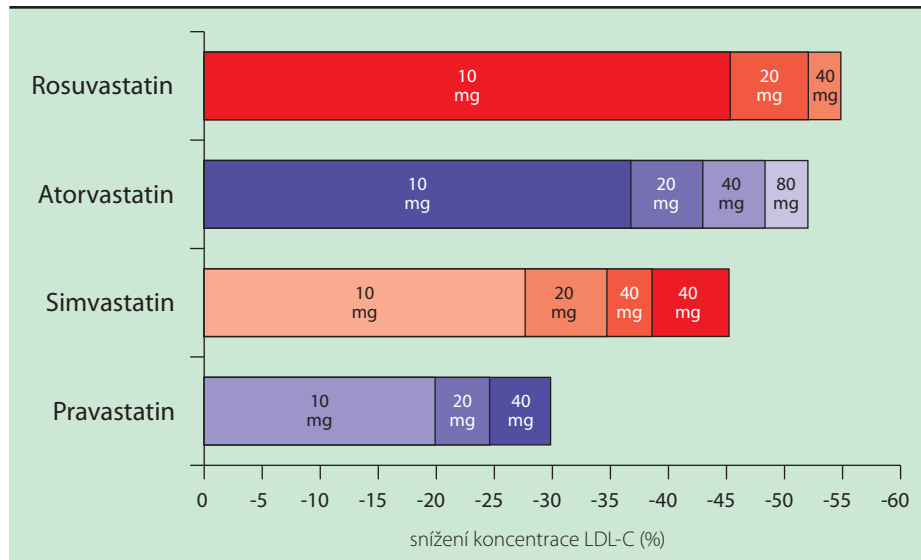
Pro klinickou praxi je však spíše než srovnání s jinými hypolipidemiky podstatné, jaký vliv na jednotlivé složky lipidogramu lze po podání rosuvastatinu očekávat. Nejvýraznější je ovlivnění celkového a LDL-cholesterolu. Po „základní“ dávce 10 mg rosuvastatinu lze očekávat pokles LDL-cholesterolu o 40–45 % a celkového cholesterolu o 30–35 %; s každým zdvojnásobením dávky se celkový i LDL-cholesterol snižují o dalších 5–7 %. Vliv na celkový a LDL-cholesterol příliš nezáleží na závažnosti a charakteru dyslipidemie před zahájením léčby. Vzestup HDL-cholesterolu bývá v rozmezí 6–10 %. Snižování triglyceridů se v dosud provedených studiích pohybovalo v rozmezí 15–25 %.

### Bezpečnost a snášenlivost

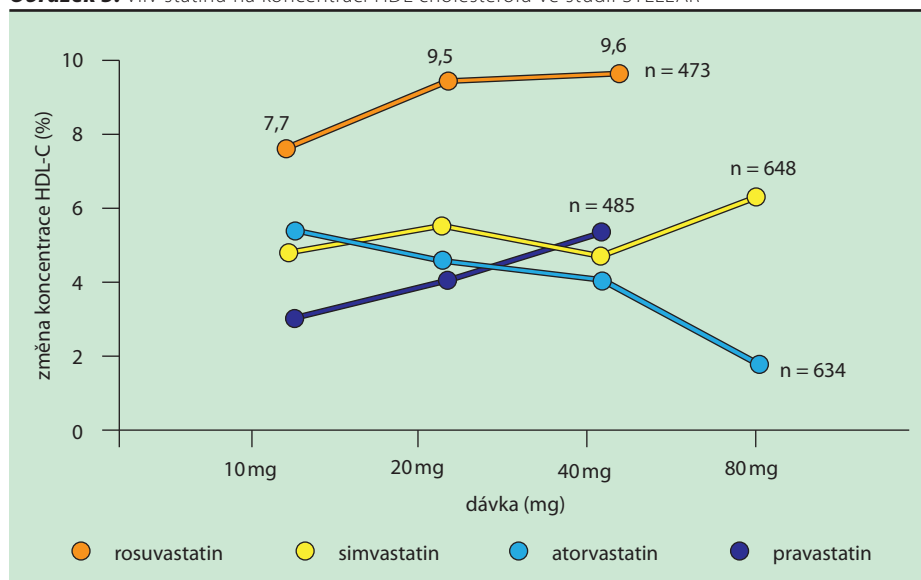
Rosuvastatin je dobře tolerován, přičemž má obdobný bezpečnostní profil jako ostatní statiny na trhu (4). Nejčastější nežádoucí účinky – avšak obvykle mírné a přechodné – jsou myalgie, astenie, bolesti břicha a nauzea. Významné zvýšení hladiny transamináz (nad trojnásobek normy při dvou následujících vyšetřeních) je ojedinělé, nutná je však opatrnost u osob konzumujících větší množství alkoholu. Rovněž výskyt myopatie je ojedinělý, avšak může stoupat při současném podávání některých léčiv, která zvyšují hladinu rosuvastatinu. Častější než myalgie je asymptomatické zvýšení kreatinofosfokinázy (CK); pokud je toto zvýšení mírné (méně než pětinašobek horní hranice normy), je možné v léčbě pokračovat; při výraznějším zvýšení je nutné léčbu přerušit. Z hlediska renálních funkcí je rosuvastatin dobře tolerován, případná mírná proteinurie je přechodná i při pokračující léčbě (5).

Rosuvastatin je kontraindikován při přecitlivělosti na složky přípravku, myopatiích,

**Obrázek 2.** Vliv statinů na koncentraci LDL-cholesterolu ve studii STELLAR



**Obrázek 3.** Vliv statinů na koncentraci HDL-cholesterolu ve studii STELLAR



hepatopatiích nejasného původu, zvýšení sérových transamináz nad trojnásobek horní hranice normy, závažném poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min.) a při léčbě cyklosporinem. Stejně jako u ostatních statinů jsou kontraindikací také těhotenství a laktace.

### Klinické studie

Vliv rosuvastatinu na vývoj aterosklerózy zkoumaly 2 „regresní“ studie – ASTEROID (6) a METEOR (7). Obě studie prokázaly regresi aterosklerózy při léčbě 40 mg rosuvastatinu – ASTEROID v oblasti koronárního řečiště při hodnocení intravaskulárním ultrazvukem u pacientů s ICHS, METEOR v oblasti karotid u osob v primární prevenci (měřeno sonograficky).

Možnost ovlivnění kardiovaskulárních zkoumaly 3 velké studie – CORONA (8), GISSI-HF (9) a JUPITER (10). První dvě z studovaly vliv rosuvastatinu na výskyt kardiovaskulárních příhod (10 mg denně) u pacientů se srdečním selháním; ani jedna z nich neprokázala příznivé účinky léčby u této skupiny pacientů. Je však nutné poznamenat, že vliv hypolipidemik na srdeční selhání nebyl do té doby zkoumán ani prokázán, a jednalo se tedy skutečně o léčbu experimentální. Negativní výsledky těchto studií tedy rozhodně neznamenají neúspěch rosuvastatinu v prevenci ICHS a dalších projevů aterosklerózy; jsou pouze důkazem, že hypolipidemika zřejmě nejsou účinná v léčbě srdečního selhání. Je však poněkud překvapivé, že snížení cholesterolu nevedlo u těchto pacientů ani k snížení koronárního rizika.

JUPITER studovala léčbu 20 mg rosuvastatinu u více než 17 000 pacientů v primární prevenci s LDL-cholesterolem < 3,36 mmol/l a zvýšenou hodnotou CRP (≥ 2 mg/l). Studie byla předčasně ukončena z etických důvodů vzhledem k výraznému snížení rizika ve skupině léčené rosuvastatinem.

JUPITER studovala léčbu 20 mg rosuvastatinu u více než 17 000 pacientů v primární prevenci s LDL-cholesterolem < 3,36 mmol/l a zvýšenou hodnotou CRP (≥ 2 mg/l). Studie byla předčasně ukončena z etických důvodů vzhledem k výraznému snížení rizika ve skupině léčené rosuvastatinem.

tatinem. Léčba vedla k snížení LDL-cholesterolu o 50%; tento pokles byl spojen se snížením rizika kardiovaskulárních příhod o 47% a celkové mortality o 20%. Snížení cholesterolu i kardiovaskulárních příhod bylo tedy obdobné, jako ve studii GREACE s atorvastatinem. Výsledky studie JUPITER také dobře zapadají do kontextu dosavadních statinových studií, které ukazují, že snížení LDL-cholesterolu o 1% vede k snížení KV rizika přibližně také o 1%.

### Indikace

Rosuvastatin je indikován (spolu s dietou a režimovými opatřeními) především k léčbě u izolované hypercholesterolemie a smíšené hyperlipoproteinemie s převahou zvýšení cholesterolu. Schválenou indikací je též léčba nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. Kromě monoterapie je rosuvastatin možno použít v rámci kombinační léčby. U těžké hypercholesterolemie jej lze s výhodně kombinovat se sekvestranty žlučových kyselin – pryskyřicemi nebo s ezetimibem. U těžších smíšených hyperlipidemií je vhodná kombinace rosuvastatinu s fibráty – v této kombinaci je však nejvyšší povolená dávka 20 mg.

### Dávkování a způsob podávání

Rosuvastatin se používá v dávkách 5, 10, 20 a 40 mg denně (což je současně nejvyšší povolená denní dávka). Doporučená počáteční dávka je 5–10 mg denně (přestože výrobce dávkování 5 mg nenabízí, lze 10 mg tabletu snadno půlit); zvyšování dávek by mělo být postupné, vždy po několika týdnech se zhodnocením účinku, tolerance a bezpečnosti léčby. Rosuvastatin lze podávat v kteroukoliv denní dobu a bez ohledu

na současný příjem potravy; na rozdíl od většiny ostatních statinů zde tedy neplatí doporučení k večernímu užívání léku.

### Závěr – místo rosuvastatinu v léčbě dyslipidemií

Vzhledem k tomu, že všechny statiny sdílejí stejný mechanismus působení a již ty dosavadní téměř dosáhly horní meze účinnosti, nelze předpokládat, že by nějaký nový statin mohl přinést převratné zlepšení léčebných možností. Přesto má rosuvastatin proti svým předchůdcům několik cenných vlastností. Nejdůležitějším se může nakonec ukázat podstatně větší vzestup HDL-cholesterolu, než je tomu u ostatních statinů. Významné je jistě i mírně větší snížení LDL-cholesterolu, než bylo dosaženo s atorvastatinem – i když zde se již statiny zřejmě skutečně přiblížily hranici svých možností. A z hlediska bezpečnosti léčby je samozřejmě výhodou menší riziko lékových interakcí.

Rosuvastatin tak zřejmě najde místo především v léčbě pacientů s těžkou hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem, u kterých ostatní léčba nevedla k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu. Další oblastí může být kombinace hypercholesterolemie a snížení HDL-cholesterolu – což se týká především diabetiků a pacientů s metabolickým syndromem.

*Práce byla podpořena grantem IGA NR 9411–3/2007.*

### Literatura

1. Crouse JR. An evaluation of rosuvastatin: pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4: 1–18.

2. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C et al. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? Eur Heart J 2003; 24: 225–248.

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). Am J Cardiol 2003;92:152–60.

4. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. Am J Cardiol 2004; 94: 882–888

5. Vidt D, Cressman M, Harris S, et al. Rosuvastatin-Induced Arrest in Progression of Renal Disease. Cardiology 2004; 102: 52–60

6. Nissen S et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006;295 (13): 1556–1565

7. Crouse, J. R., Raichlen, J. S., Riley, W.A: 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. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357 : 2248–2261.

9. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; DOI: 10.1016/S0140–6736 (08)61241–6.

10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. New Engl J Med 2008; 359: 2195–2207.

**doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D.**

Centrum preventivní kardiologie  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2  
tstulc@lf1.cuni.cz