

# ROSUVASTATÍN: nový inhibítor 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzým a reduktázy

Martin Gajdoš, Ľubica Cibulová, Zora Krivošíková  
VVZ-SZU-ÚPKM Bratislava

Rosuvastatín je nový vysoko hepatoselektívny statín, ktorý účinne znižuje hladiny LDL cholesterolu, triacylglycerolov a významne zvyšuje aj hladiny HDL cholesterolu. Pri porovnateľnej bezpečnosti vedie jeho podávanie k dosiahnutiu cieľových hladín lipidov u väčšieho počtu liečených pacientov ako pri doteraz používaných statínoch. Výborná účinnosť a bezpečnosť rosuvastatínu, potvrdená v predklinických a klinických sledovaniach, je významným predpokladom pre jeho široké uplatnenie v klinickej praxi s cieľom ďalej významne znižovať kardiovaskulárne riziko.

Statíny, inhibítory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzým A reduktázy (HMG-Co A reduktáza), predstavujú v súčasnosti jednu z najúčinnejších liekových skupín používaných v primárnej i sekundárnej prevencii vzniku a rozvoja aterosklerózy a jej život ohrozujúcich komplikácií. Ich účinok je komplexný, okrem ovplyvnenia dyslipidémie majú dokázaný rad pleiotropných účinkov, ktoré tiež významne prispievajú k stabilizácii aterosklerotického plaku (1–3), čo potvrdili výsledky viacerých klinických primárne a sekundárne preventívnych štúdií (4–11) (obrázok 1). Napriek týmto pozitívnym výsledkom zostáva ateroskleróza s jej komplikáciami naďalej jedným z najzávažnejších celosvetových zdravotníckych problémov, čo so sebou prináša aj rad negatívnych sociálno-ekonomických dôsledkov (12). Takýto neuspokojivý stav bol jedným z rozhodujúcich stimulov pre vývoj rosuvastatínu, inhibítora HMG-CoA reduktázy novej generácie. Komplex jeho výhodných farmakologických vlastností, overených v rade predklinických sledovaní a pokusov, s potvrdenou hypolipidemickou účinnosťou v prvých ukončených klinických štúdiách, predstavuje dostatočnú bázu pre jeho postupné zavedenie do širokej klinickej praxe. Nasledujúci prehľad si v žiadnom prípade nedáva za cieľ priniesť kompletnú farmakologickú informáciu, zameraný je

hlavne na charakteristiku vybraných farmakologických vlastností rosuvastatínu z pohľadu jeho prínosu pre klinickú prax.

## Mechanizmus účinku

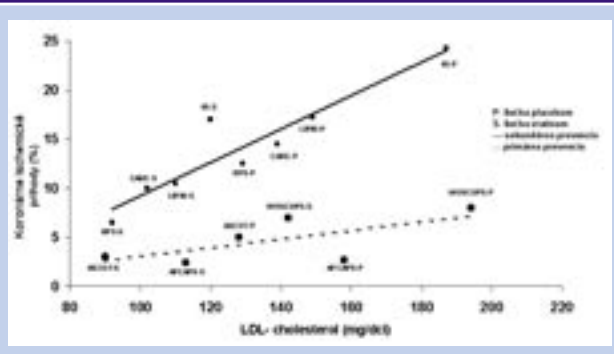
Znížená produkcia mevalonátu v dôsledku inhibície HMG-Co A reduktázy predstavuje základný mechanizmus účinku všetkých statínov. V konečnom dôsledku sa prejaví znížením tvorby endogénneho cholesterolu. Znížená produkcia cholesterolu v pečeni stimuluje zvýšenie aktivity pečenej LDL-receptorov s následným zvýšeným vychytávaním LDL-častíc z plazmy a ich zvýšeným katabolizmom, čo sa prejaví poklesom počtu LDL-častíc. Znížená produkcia cholesterolu sa prejaví zároveň zníženou produkciou esterifikovaného cholesterolu, ktorý je spolu s apoB nevyhnutnou súčasťou VLDL-častíc. Tento ich skupinový účinok (class effect) je základom ich výbornej hypolipidemickej účinnosti, ktorá sa prejaví hlavne výrazným poklesom celkového a LDL cholesterolu s miernym zvýšením HDL cholesterolu, u atorvastatínu a rosuvastatínu aj triacylglycerolov. Inhibícia produkcie mevalonátu, ktorý je základným prekursorom viacerých biochemických pochodov zasahujúcich do procesov zápalu, proliferácie, koagulácie, trombogenézy, endotelovej funkcie a iných, vyvoláva navyše širokú paletu nelipidických pleiotropných účinkov (1–3). Kvantitatívne rozdiely v ovplyvnení lipidových

parametrov a kvantitatívne i kvalitatívne rozdiely v pleiotropných účinkoch jednotlivých statínov sú jednou z najdôležitejších príčin rozdielov v intenzite ich klinickej účinnosti.

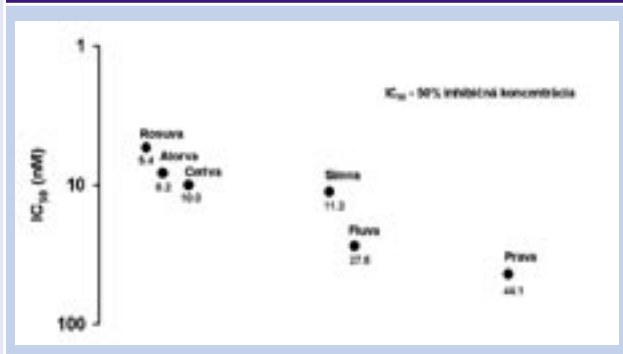
## Hypolipidemická účinnosť

Vzhľadom na vysokú afinitu k väzobnému miestu HMG-Co A reduktázy a vysoký počet väzobných interakcií vykazuje rosuvastatín najvyššiu inhibičnú aktivitu spomedzi všetkých v súčasnosti používaných statínov (13) (obrázok 2). Táto vlastnosť rosuvastatínu vysvetľuje jeho najvyššiu hypolipidemickú účinnosť, ktorá bola potvrdená vo viacerých porovnávacích klinických štúdiách u pacientov s hypercholesterolémiou, s trvaním od 6 do 54 týždňov, zhrnutých v prehľadnom článku Brewera (14). Vhodným príkladom sú výsledky štúdie STELLAR, v ktorej porovnanie hypolipidemickej účinnosti miligram-ekvivalentných dávok rosuvastatínu, atorvastatínu, simvastatínu a pravastatínu potvrdilo signifikantne vyššiu ( $p < 0.002$ ) redukciu LDL cholesterolu po podávaní rosuvastatínu (15) (obrázok 3). Rosuvastatín bol aj najúčinnejším statínom z hľadiska úspešnosti v dosahovaní cieľových hladín LDL cholesterolu u sledovaných pacientov (14–18), vrátane jeho priameho porovnania s dovtedy najúčinnejším atorvastatínom, (16) (obrázok 4). Významný, dávkovo závislý vzostup hladín HDL cholesterolu po podávaní rosuvastatínu,

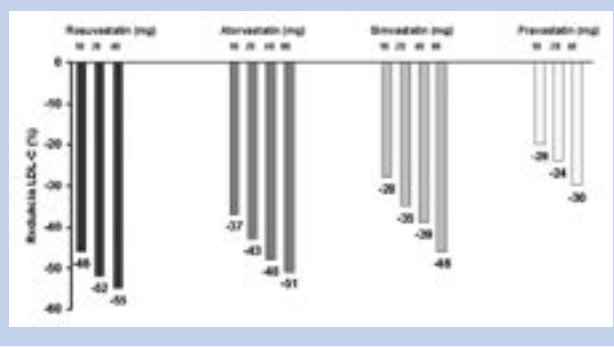
Obrázok 1. Redukcia kardiovaskulárneho rizika v terapeutických štúdiách so statínmi (11).



Obrázok 2. Porovnanie inhibičnej aktivity vybraných statínov na HMG-Co A reduktázu (13).



**Obrázok 3. Porovnanie hypolipidemickej účinnosti vybraných statínov na hladinu LDL cholesterolu (15).**



predstavuje ďalšiu výhodu v porovnaní s účinkami ostatných statínov (18).

**Bezpečnosť**

Vysoká hepatoselektivita účinku rosuvastatínu, potvrdená na základe stanovenia jeho 50%-nej inhibičnej koncentrácie vo vybraných tkanivových kultúrach potkanov (14, 19) (obrázok 5) a prakticky zanedbateľná účasť cytochrómu P450 3A4 na jeho metabolizácii (20) sú základnými predpokladmi jeho bezpečného podávania pacientom, s výrazne nižším potenciálom možných interakcií s liečivami podliehajúcimi metabolizácii horeuvedeným cytochromoxidázovým systémom. Podľa údajov zozbieraných do apríla roku 2003 (14) bolo rosuvastatínom liečených celkovo viac ako 12 000 pacientov, čo predstavovalo vyše 14 000 pacient/rokov. Viac ako trojnásobné zvýšenie transamináz bolo zaznamenané u 0,2% pacientov, výskyt myopatie bol  $\leq 0,03\%$ , počas uvedeného obdobia nebol zaznamenaný ani jeden prípad rabdomyolýzy. Liečbu rosuvastatínom z dôvodu vedľajších nežiadúcich účinkov muselo prerušiť 2,9% pacientov. Aktualizované údaje z vyhodnotenia 30 000 pacientov liečených rosuvastatínom (Food and Drug Administration Advisory Committee Hearing), uvádzajú porovnateľný výskyt rabdomyolýzy u pacientov liečených rosuvastatínom a ostatnými statínmi, u pacientov s rabdomyolýzou po rosuvastatíne nebolo zaznamenané ani jedno úmrtie, ani jeden pacient nemusel byť dialyzovaný. Po vynechaní lieku sa stav u všetkých uvedených pacientov upravil. Výskyt proteinúrie po rosuvastatíne bol  $< 1\%$  (po 40mg  $< 1,5\%$ ), proteinúria bola tubulárna, prechodná a bez zhoršenia obličkových funkcií, vyskytla sa aj v porovnávaných skupinách pacientov liečených inými statínmi. Uvádzaný výskyt vedľajších nežiadúcich účinkov nebol vyšší ako u iných bežne používaných statínov.

**Záver**

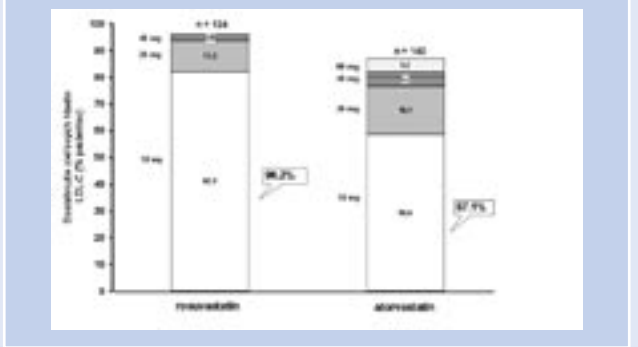
Signifikantne vyššia hypolipidemickej účinnosť, vyššie percento pacientov dosahujúcich cieľové hladiny lipidov v porovnaní s doteraz používanými statínmi, výhodné pleiotropné účinky a porovnateľná bezpečnosť podávania, sú základným predpokladom pre široké používanie rosuvastatínu

v klinickej praxi. Keďže redukcia kardiovaskulárneho rizika závisí významne od veľkosti poklesu rizikových lipidových parametrov (4–11) a miery dosiahnutia ich cieľových hodnôt, výhodné farmakologické vlastnosti rosuvastatínu, potvrdené v množstve predklinických a klinických sledovaní, predstavujú významný potenciál pre ďalšie znižovanie kardiovaskulárneho rizika liečených pacientov. Naše očakávanie by mali potvrdiť

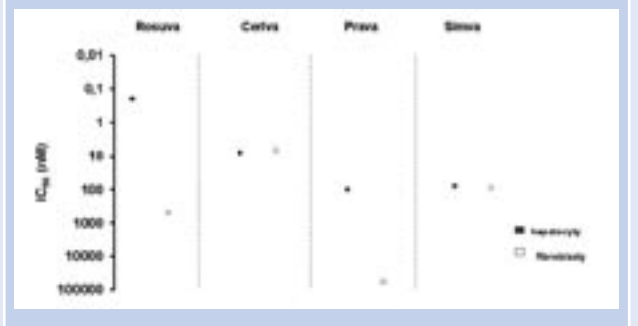
**Literatúra**

- Gajdoš M, Polák F, Huttová D. Statíny v prevencii a liečbe kardiovaskulárnych ochorení. *Slovakofarma revue* 2003; 13: 48–52.
- Pedersen TR. Aggressive lipid-lowering therapy: a clinical imperative. *Eur Heart J* 1998; 19 (S): M15–M21.
- Piskur JR, Stone NJ. Statins as cardioprotective agents. In: *Protection across the cardiovascular continuum: What can be done for patients at risk?* Medical World Business Press, Inc./An MWC Publication, 2002; 24–28.
- West of scotland coronary prevention study group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–1445.
- Downs JR, Clearfield M, Eis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- Sever SP, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-tahn-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering ARM (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
- Sacks FM, Pfeffer LA, Moyé JL, et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol events. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, et al: Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from LIPID study. *Lancet* 2000; 356: 1871–1875.
- The scandinavian simvastatin survival study group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*; 1994; 344: 1383–1389.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus „usual“ care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220–228.
- Kastelein JJ. The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999; 143 (S): S17–S21.
- 1998 world health statistics annual, World Health Organization, Geneva and the American Heart Association.
- McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001; 87 (S): 28B–32B.
- Brewer HB. Benefit-risk assesment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92 (S): 23K–29K.
- 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). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–160.
- Olsson AG, Istad H, Lurila O, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 144: 1044–1051.
- Schuster H. Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of interntional low-density lipoprotein choleterol goals: MERCURY I Trial. Poster presented at the 52nd Annual Scientific Session of the ACC, Chicago, March 30 – April 2, 2003.
- Schneck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 33–41.
- Buckett L, Ballard P, Davidson R, et al. Selectivity of ZD4522 for inhibition of cholesterol synthesis in hepatic versus non-hepatic cells. *Atherosclerosis* 2000; 151 (Abstract): 41.
- McCormick AD, McKillop D, Butters CJ, et al. ZD4522 – an HMG-CoA reductase inhibitor free of metabolically mediated drug interactions: Metabolic studies in human in vitro systems. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1055.

**Obrázok 4. Porovnanie dosiahnutia cieľových hladín LDL cholesterolu po liečbe rosuvastatínom a atorvastatínom (16).**



**Obrázok 5. Porovnanie selektivity účinku vybraných statínov (20)**



výsledky prebiehajúcich primárne a sekundárne preventívnych mortalitných a morbiditných štúdií širokého výskumného programu GALAXY.