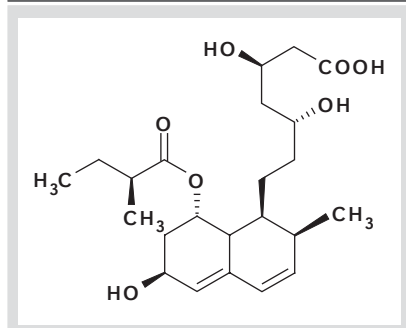


Pravastatin – chybí toto léčivo českým pacientům?

PharmDr. Kamil Hrubý, Ph.D.

Obrázek 1. Molekula pravastatinu



Pravastatin (Lipostat®) přestal být v České republice dostupný již před delší dobou z důvodu rozhodnutí výrobce (Bristol Myers Squibb) o ukončení dovozu. V současné době u nás není registrovaný žádný přípravek s touto molekulou, v registračním řízení jsou dva přípravky – Pralip® a Pravastatin Pliva® (1). Molekula pravastatinu (obrázek 1) byla patentována v roce 1981 v Německu a v roce 1982 v USA společností Sankyo (2). Originální přípravek byl registrován FDA v říjnu 1991 (3). Je pravastatin jen jedním z řady statinů, nebo má některé vlastnosti, které mohou našim pacientům chybět?

Pravastatin je řazen mezi statiny – inhibitory HMG-CoA reduktázy. Je indikován pro léčbu primární hypercholesterolémie, smíšených dyslipidemií, ale také pro primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod (3).

Pravastatin je absorbován z gastrointestinálního traktu ze 34 % a podstupuje extenzivní first-pass metabolismu, jejímž hlavním produktem je 3 α -hydroxy iso-metabolit. Biologický poločas pravastatinu je asi 1,8 h, vazebnost na plazmatické proteiny je cca 50 %. Parentní látka a metabolity jsou z 20 % vylučovány močí a ze 70 % stolicí. Pravastatin v malém množství přechází do mateřského mléka – ženy, které jej užívají by neměly kojit (platí pro všechny statiny). Pravastatin (stejně jako všechny statiny) je kontraindikován během těhotenství – patří do kategorie X dle FDA (3).

Na rozdíl od ostatních statinů není pravastatin metabolizován cytochro-

mem P450 a z toho vyplývá i podstatně méně jeho interakcí. Asi nejvýznamnější je interakce s cyklosporinem a klarithromycinem které významně zvyšují AUC_{max} pravastatinu – nutná je redukce jeho dávky. Stejný, i když ne tak výrazný efekt má současné podání (u nás nepoužívaného) gemfibrozilu a itraconazolu (4).

Denní dávka pravastatinu je 10–40 mg. Užívá se v jedné denní dávce večer, bez ohledu na stravu. Pacienti užívající cyklosporin obvykle užívají ne více než 20 mg/den.

Nežádoucí účinky pravastatinu jsou obdobné jako u ostatních statinů. Patří mezi ně zejména: řada kožních projevů, projevy gastrointestinální nesnášenlivosti, projevy přecitlivělosti včetně anafylaxe, angioedému a lupus-like syndromu. Oprávněně v popředí zájmu stojí muskuloskeletální nežádoucí účinky – myopatie, myalgie a vzácná, ale závažná rhabdomyolýza. Kontraindikacemi podávání pravastatinu je přecitlivělost na účinnou látku, aktivní jaterní onemocnění, zvýšené jaterní testy nevysvětlitelné etiologie, těhotenství a kojení.

Data ke klinickému účinku pravastatinu jsou rozsáhlá, obsahují studie primární a sekundární prevence, studie u specifických populací pacientů. Zde tedy spíše výběr těch nejvýznamnějších:

- studie CARE byla studií sekundární prevence u pacientů s prodělaným infarktem myokardu, ale hladinou celkového cholesterolu <6,2 mmol/l. Trvala 5 let. Pravastatin v dávce 40 mg/den snížil výskyt kombinovaného primárního ukazatele (fatální koronární příhoda + nonfatální IM) o 24 % (5).
- studie WOSCOPS byla studií primární prevence. Trvala 5 let. Primární ukazatel byl stejný jako u studie CARE a pravastatin byl podáván v dávce 40 mg/den. Pravastatin snížil incidenci primárního ukazatele o 31 % (6).
- studie LIPID byla studií sekundární prevence u pacientů s prodělaným IM nebo hospitalizací pro nestabil-

ní anginu pectoris. Trvala 6,1 roku a pravastatin byl podáván v dávce 40 mg/den. Primárním ukazatelem byla koronární mortalita. Pravastatin snížil incidenci primárního ukazatele o 24 %, celková mortalita byla snížena o 22 % (7).

- studie PACT zkoumala efekt časného nasazení pravastatinu (během 24 h) od začátku infarktu myokardu nebo projevu nestabilní anginy pectoris. Pravastatin byl podáván po dobu 4 týdnů. Neprokázalo se, že by pravastatin oproti placebo snížil výskyt kombinovaného ukazatele (úmrtí + opětovný výskyt IM + opakovaná hospitalizace kvůli nestabilní AP) (8).
- studie ALLHAT-LLT byla studií u starších pacientů s hypertenzí, střední hypercholesterolémií a minimálně jedním dalším koronárním rizikovým faktorem. Primárním ukazatelem byla celková mortalita, pravastatin byl podáván v dávce 40 mg/den. Studie nebyla zaslepena a trvala 8 let. V této studii pravastatin nesnížil celkovou mortalitu (9).

I když bráno z pohledu snižování hladiny LDL patří pravastatin (zejména při srovnání s rosuvastatinem, atorvastatinem a simvastatinem) mezi méně potentnější statiny, má na druhé straně některé výhodné vlastnosti. Na rozdíl např. od simvastatinu nebo lovastatinu, které jsou vlastně proléčivem vyžadujícím aktivaci hydrolýzou laktonového kruhu, je pravastatin už vlastní aktivní molekulou. Zcela zásadní výhodou je absence některých závažných interakcí daná tím, že pravastatin není (na rozdíl od ostatních statinů) metabolizován systémem cytochromu P450. To znamená, že pravastatin lze s výhodou použít zejména u polypragmatických pacientů, např. po transplantaci nebo u dlouhodobě dialyzovaných. Tak byl také s oblibou využíván i u nás.

Pravastatin je v zahraničí stále normálně dostupný, ať už jako originální přípravek nebo generikum (10, 11, 12). Doufáme, že se znovu vrátí i do České republiky.

PharmDr. Kamil Hrubý, Ph.D.
Nemocniční lékárna při VNBMA, Zalužanského
15, 703 00 Ostrava-Vítkovice
e-mail kamil.hruby@ipcnet.cz



DOKONČENÍ ZE STR. 85

Literatura

1. Pravastatin sodná sůl. In: Mikro-verze AISLP – ČR 2005.3
2. Pravastatin Sodium. In: The Merck Index 1996. Merck & Co., Inc. 1996: 1323
3. Pravastatin sodium. In: Drug Facts and Comparisons. Facts and Comparisons 2001: 551
4. Pravastatin. In: Vademecum Infopharm® pro PC, Knižní modul lékových interakcí, verze 2005.2
5. Sacks FM, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Investigator. N Engl J Med 1996, 335: 1001-9
6. Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995, 333: 1301-7
7. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998, 339: 1349-57
8. Thompson PL et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. Am Heart J 2004, 148: e2
9. ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002, 288: 2998-3007
10. Electronic Orange Book. www.fda.gov
11. www.rote-liste.de/Online
12. www.bnf.org