

rolemie a dále u pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční, respektive akutního koronárního syndromu v prevenci dalších kardiovaskulárních (KV) příhod (5, 6).

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – dávkování

Fixní kombinaci rosuvastatin/ezetimib lze užívat kdykoliv během dne, a to nezávisle na jídle (6). Jakkoli bylo doloženo, že večerní dávkování snižuje dlouhodobou adherenci k léčbě (častější zapomínání), proto by mělo být preferováno spíše podání ranní (7).

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – farmakodynamika

Rosuvastatin (Obr. 1) řadíme mezi selektivní (kompetitivní) inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, která je stěžejním katalyzátorem procesu syntézy endogenního cholesterolu. Díky docílenému nedostatku intracelulárního cholesterolu dochází kontraregulačně k overexpresi LDL-receptorů na povrchu hepatocytů, což v konečném důsledku vede k zvýšení clearance LDL-částic z krevní cirkulace (5, 6).

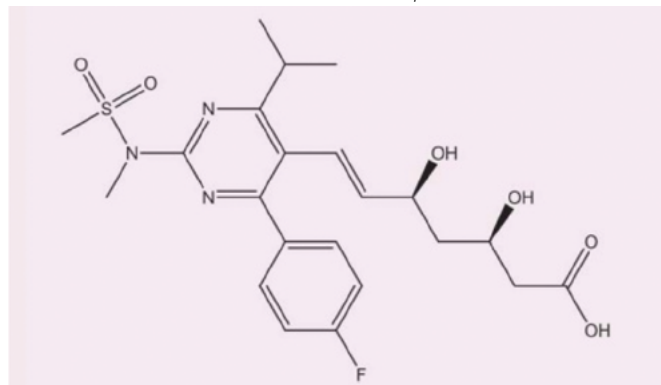
Ezetimib – selektivní inhibitor Niemann-PickC1-like 1 proteinu – je odpovědný za snížené vstřebávání cholesterolu (jak dietního, tak z enterohepatického oběhu) a rostlinných sterolů z lumen střeva. V případě jeho samostatného podávání byla dokumentována zvýšená syntéza endogenního cholesterolu, tj. je zřejmá kompenzatorní tvorba cholesterolu de novo na vrub snížené absorpce ze střeva; proto by vždy měl být ezetimib podáván alespoň s malou dávkou statinu (9). Jeho chemická struktura je znázorněna na obrázku (10).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – farmakokinetika

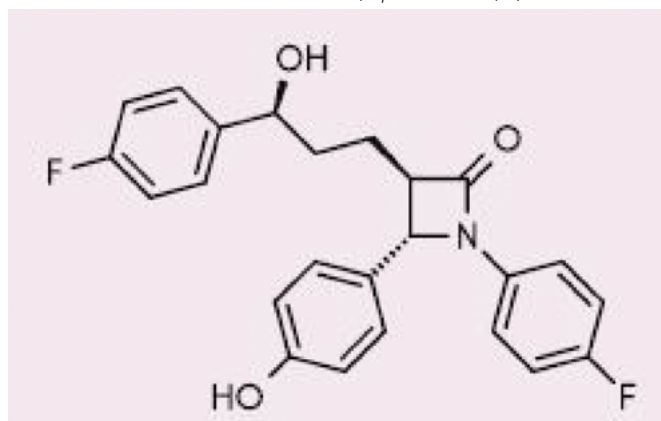
Po perorálním podání rosuvastatinu je docíleno jeho maximální plazmatické koncentrace po 5 hodinách, přičemž biologická dostupnost se uvádí 20 %. V cirkulaci se v cca 90 % váže na plazmatické bílkoviny (zejména albumin) a je vychytáván preferenčně v játrech, kde je částečně (asi 10 %) metabolizován prostřednictvím izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 na méně účinný N-desmethyl rosuvastatin (50% účinnost) a klinicky neúčinný lakton. Poločas eliminace činí v případě rosuvastatinu přibližně 19 hodin; z 90 % je vyloučen v nezměněné podobě stolicí, zbylá část pak močí (5, 6).

Na tomto místě je třeba zmínit praktické informace stran renální a jaterní insuficience. Rosuvastatin lze bezpečně podávat u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD) při kreatininové clearanci (ClCr) > 0,5 ml/s/1,73 m². U pacientů s nižší ClCr bez nutnosti náhrady funkce ledvin lze očekávat až 3x vyšší hladiny rosuvastatinu, přičemž u pacientů chronicky dialyzovaných jsou obvykle hladiny tohoto léčiva přibližně o 50 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin, tj. při ClCr < 0,5 ml/s/1,73 m² je nutné dávku redukovat na maximálně 5 mg, dávky 30 či 40 mg jsou kontraindikovány (5). U nemocných s chronickým toxonutritivním (alkoholovým) postižením jater narůstá koncentrace léčiva v krvi úměrně se snižující se funkcí jater (11). Bezpečně jej lze užít u nemocných s Child-Pughovým skóre ≤ 7 (5, 6).

Obr. 1. Chemická struktura rosuvastatinu, upraveno dle (8)



Obr. 2. Chemická struktura ezetimibu, upraveno dle (10)



Po per os podání (toto není závislé na denní době či jídle) je ezetimib promptně vstřebán a konjugován na ezetimib-glukuronid, jehož maximální koncentrace je dosaženo za 1–2 hodiny. Ezetimib i ezetimib-glukuronid jsou asociovány s plazmatickými bílkovinami, což je třeba zohlednit zejména u pacientů se střední až závažnou poruchou funkce jater. Metabolizace ezetimibu pak probíhá jak v tenkém střevě, tak v játrech, kde je konjugován s glukuronidem a dále secernován do žluče s následnou eliminací stolicí. Jeho biologický poločas činí přibližně 22 hodin (6, 9).

Dávkování ezetimibu není třeba upravovat v závislosti na aktuálních renálních funkcích a lze jej bezpečně podávat pacientů s Child-Pughovým skóre < 7 (6, 9).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – kontraindikace

Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů s ClCr < 0,3 ml/s/1,73 m², tj. se závažnou poruchou funkce ledvin, dále pak u těhotných a kojících žen. Dle SPC nelze kombinovat maximální dávku (tj. 40 mg) s fenofibrátem. Rosuvastatin by neměl být také podáván u nemocných s aktivním jaterním onemocněním, respektive s nevysvětlitelnou elevací transamináz nad trojnásobek horního limitu normy. Mezi kontraindikacemi je dále vedena elevace kreatinínázy (CK) nad 5násobek horního limitu normy, a to opakovaně – vždy s odstupem 5–7 dní. Obě výše uvedené kontraindikace však nejsou v souladu s aktuálními doporučenými postupy pro léčbu DLP, kde se uvádí, že při terapii rosuvastatinem nedochází ke zhoršení jaterní funkce či progresi hepatopatie. Dokonce máme k dispozici data u pacientů s nealkoholovou steatózou/steatohepatitidou dokumentující pozitivní dopad léčby jak na snížení hladin transamináz, tak na zlepšení