

Гиполипидемические средства

АТОРВАСТАТИН

1. Аторвастатин.
2. Аторис, Липримар, Тулип.
3. Средства, влияющие на кровь (Гиполипидемические средства).
4. Аторвастатин снижает уровни холестерина и липопротеинов в плазме на 30-46%, липопротеинов низкой плотности - на 41-61%, аполипопротеина В - на 34-50% и триглицеридов - на 14-33%. Аторвастатин снижает образование липопротеинов низкой плотности, вызывает выраженное и стойкое повышение активности их рецепторов, в том числе у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Вызывает повышение уровня холестерина-липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А. Достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. развитие смерти от инфаркта миокарда) на 16%, риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, - на 26%. Не оказывает канцерогенного и мутагенного действия.
5. Уровень убедительности доказательств А. С 1995 года проведено 112 клинических исследований. Аторвастатин (10 мг/сут) превосходит симвастатин (10 мг/сут) по степени снижения липопротеинов низкой плотности (37,2% и 29,6%), общего холестерина (27,6% и 21,5%), триглицеридов (21,1% и 16,0%) при длительности терапии 54 недели у больных со смешанной дислипидемией. Аторвастатин у больных с низким риском и значительным стенозом коронарной артерии способствовал снижению признаков ишемии на 36% и увеличению срока до первого ишемического события по сравнению с чрескожной коронарной ангиопластикой. Аторвастатин (10 мг/сут) 16 недель более эффективно снижал содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, по сравнению с фенофибратом (микроионизированный 200 мг/сут), но менее выражено снижал содержание триглицеридов и повышал содержание липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А1. Аторвастатин повышал содержание фибриногена, а фенофибрат снижал. Применение аторвастатина не влияет на вероятность возникновения повторного инсульта.
6. Цена за 1 таблетку (10 мг) от 10,77 до 31,40 руб.[1]; 7,56 руб.[2]; 30,55 руб.[3].
Уменьшение частоты повторных госпитализаций на 26% (MIRACLE). Включение аторвастатина в терапию острого инфаркта миокарда на госпитальном этапе улучшает качество жизни пациентов, и хотя характеризуется более высокой стоимостью лечения, показатели «затраты-эффективность», «затраты - полезность» остаются низкими. (Фармакоэкономическое исследование эффективности аторвастатина в малой дозе у больных с острым коронарным синдромом – А.Л. Хохлов, А.Ю. Малыгин; г. Ярославль).
7. Фармакологическое действие. Селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы - фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалоновую кислоту, являющуюся предшественником стеролов, включая холестерин. Триглицериды и холестерин в печени включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности, поступают в плазму и транспортируются в периферические ткани. Липопротеины низкой плотности образуются из липопротеинов очень низкой плотности в ходе взаимодействия с рецепторами липопротеинов низкой плотности. Абсорбция - высокая. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации - 1-2 ч, C_{max} у женщин выше на 20%, AUC - ниже на 10%, C_{max} у больных алкогольным циррозом печени в 16 раз, AUC - в 11 раз выше нормы. Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение холестерина (липопротеинов низкой плотности) сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи. Концентрация аторвастатина при применении в вечернее время ниже, чем в утреннее (приблизительно на 30%). Выявлена линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата. Биодоступность - 12%, системная биодоступность ингибирующей активности в отношении 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы редуцтазы - 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и при "первом прохождении" через печень. Средний объем распределения - 565 л, связь с белками плазмы - 98%. Метаболизируется преимущественно в печени под действием цитохрома P₄₅₀ 3A4 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов β-окисления). In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов. Выводится с желчью после печеночного или внепеченочного метаболизма (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). T_{1/2} - 14 ч. Ингибирующая активность в отношении 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы сохраняется около 20-30 ч, благодаря наличию активных метаболитов. Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче. Не подвергается гемодиализу.
8. Первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия, по Фредериксону тип IIa), комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (по Фредериксону типы IIb и III), дисбеталипопротеинемия (по Фредериксону тип III) (в качестве дополнения к диете), семейная эндогенная гипертриглицеридемия (по Фредериксону тип IV), резистентная к диете. Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия (в качестве дополнения к гиполипидемической терапии, в т.ч. аутогемотрансфузии очищенной от липопротеинов низкой плотности крови).
Заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. у пациентов без клинических проявлений ишемической болезни сердца, но имеющих повышенные факторы риска ее возникновения: пожилой возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, генетическая предрасположенность), в т.ч. на фоне дислипидемии - вторичная профилактика с целью снижения суммарного риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.
9. Гиперчувствительность, хронический активный гепатит, цирроз печени любой этиологии, повышение активности "печеночных" трансаминаз (более чем в 3 раза) неясного генеза, беременность, период лактации; женщины репродуктивного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции, беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
10. Снижение и нормализация уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности; увеличение соотношения липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности.
11. Внутрь, принимать в любое время дня, независимо от приема пищи. Начальная доза - 10 мг 1 раз в сутки. Изменять дозу следует с интервалом не менее 4 недель. Максимальная суточная доза - 80 мг в 1 прием.
При первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) гиперлипидемии назначают по 10 мг 1 раз в день. Эффект проявляется в течение 2 недель, максимальный эффект наблюдается в течение 4 недель.
При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение содержания липопротеинов низкой плотности на 18-45%).
Перед началом терапии больному необходимо назначить стандартную гиполипидемическую диету, которую он должен соблюдать во время лечения.
При повышении активности трансаминаз сыворотки более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, при значительном повышении активности креатинкиназы или развитии миозита необходимо отменить препарат.
DDD=10 мг (перорально).
12. При приеме больших доз препарата или высокой индивидуальной чувствительности.

Лечение: специфического антидота нет, проводят симптоматическую терапию, мероприятия по поддержанию жизненно важных функций организма и предупреждение дальнейшего всасывания (промывание желудка, прием активированного угля). Аторвастатин в значительной степени связывается с белками плазмы крови вследствие, чего гемодиализ является неэффективным способом удаления этого вещества из организма.

13. Аторвастатин может вызвать повышение показателей сывороточной креатинфосфокиназы, что следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике загридных болей. Необходимо регулярно контролировать показатели функции печени перед началом лечения, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата или после увеличения дозы, а также периодически во время всего периода применения (до полной нормализации состояния пациентов, у которых уровни трансаминаз превышают нормальные). Следует временно прекратить применение аторвастатина при развитии клинической симптоматики, предполагающей наличие острой миопатии, или при наличии факторов, предрасполагающих к развитию острой почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (тяжелые инфекции, гипотония, травматичные оперативные вмешательства, травма, метаболические, эндокринные или выраженные электролитные нарушения).

Больных необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции.

14. С осторожностью - алкоголизм, заболевания печени в анамнезе, тяжелых нарушениях электролитного баланса, артериальной гипотензии, при тяжелых острых инфекциях (в т.ч. сепсис), неконтролируемой эпилепсии, заболеваниях скелетных мышц, травмах, обширных хирургических вмешательствах. У детей опыт применения аторвастатина в дозе 80 мг/сут ограничен. Концентрации аторвастатина значительно повышаются (C_{\max} и АУС примерно в 16 и 11 раз соответственно) у больных с алкогольным циррозом печени.

15. Диспепсия, гастралгия, тошнота, диарея, запоры, метеоризм; головная боль, астенический синдром, бессонница; миалгия; недомогание, головокружение, амнезия, парестезия, периферическая нейропатия, гипестезия; ангионевротический отек, судороги мышц, миозит, миопатия; парестезии, периферическая нейропатия; панкреатит, гепатит, холестатическая желтуха, анорексия, рвота; алопеция, зуд, сыпь; импотенция, гипергликемия, гипогликемия, повышение сывороточной креатинфосфокиназы, аллергические реакции (включая анафилаксию и крапивницу), артралгии, буллезная сыпь (полиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролизис), рабдомиолиз и острая почечная недостаточность, обусловленная миоглобинурией.

16. При одновременном назначении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, иммунодепрессивных, противогрибковых лекарственных средств (относящихся к азолам) и никотинамида концентрация аторвастатина в плазме (и риск возникновения миопатии) повышается. Антациды снижают концентрацию на 35% (влияние на содержание холестерина липопротеинов низкой плотности не меняется). Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы цитохрома СYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме (при одновременном применении с эритромицином C_{\max} аторвастатина увеличивается на 40%). При применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивается примерно на 20%. Увеличивает концентрацию (при назначении с аторвастатином в дозе 80 мг/сут) пероральных контрацептивов, содержащих норэтиндрон на 30% и этинилэстрадиол на 20%. Гиполипидемический эффект комбинации с колестилолом превосходит таковой для каждого препарата в отдельности, несмотря на снижение концентрации аторвастатина на 25% при его одновременном использовании с колестилолом. Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность). Одновременное применение с этанолом увеличивает риск повышения "печеночных" трансаминаз (противопоказано при заболеваниях печени). Грейпфрутовый сок в больших количествах увеличивает C_{\max} и АУС аторвастатина (одновременное их применение не рекомендуется).

17. Не применяется.

18. Пациент информируется о необходимости отказа от употребления алкоголя.

Пациента информируют о режиме приема препарата и возможных побочных эффектах при его приеме.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, содержат аторвастатин 10, 20, 40, 80 мг; в блистерной упаковке 10 шт.

Фирмы: Зентива, Чешская Республика; Лек, Словения; КРКА, Словения; Пфайзер, США.

21. Список Б. Хранить при температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте. Срок годности 2 года.