Розувастатин



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Розувастатин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Гиполипидемическое средство из группы статинов, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидроксиметилглутарата в мевалонат, промежуточный продукт в синтезе молекулы холестерина. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходит компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и соответственно ускорение катаболизма холестерина (Хс) ЛПНП.

Гиполипидемический эффект статинов связан со снижением уровня общего Хс за счет Хс-ЛПНП. Снижение уровня ЛПНП является дозозависимым и имеет не линейный, а экспоненциальный характер.

Статины не влияют на активность липопротеиновой и гепатической липаз, не оказывают существенного влияния на синтез и катаболизм свободных жирных кислот, поэтому их влияние на уровень ТГ вторично и опосредовано через их основные эффекты по снижению уровня Хс-ЛПНП. Умеренное снижение уровня ТГ при лечении статинами, по-видимому, связано с экспрессией ремнантных (апо Е) рецепторов на поверхности гепатоцитов, участвующих в катаболизме ЛППП, в составе которых примерно 30% ТГ.

Помимо гиполипидемического действия, статины оказывают положительное влияние при дисфункции эндотелия (доклинический признак раннего атеросклероза), на сосудистую стенку, состояние атеромы, улучшают реологические свойства крови, обладают антиоксидантными, антипролиферативными свойствами.

Терапевтический эффект проявляется в течение 1 нед. после начала терапии и через 2 недели лечения составляет 90% от максимально возможного эффекта, который обычно достигается к 4 неделе и после этого остается постоянным.

Фармакокинетика

После приема внутрь C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч. Биодоступность - примерно 20%.

Розувастатин накапливается в печени. V_d - примерно 134 л. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%.

Биотрансформируется в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P_{450}. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны.

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом. Оставшаяся часть выводится с мочой. Плазменный $T_{1/2}$ - примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21.7%).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуказы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик Xc, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК<30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с печеночной недостаточностью, степень которой составляла 8 и 9 по шкале Чайльд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$ по крайней мере в 2 раза.

Показания к применению:

Гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой холестеринснижающей терапии или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту.

Относится к болезням:

- Гиперхолестеринемия
- Холера

Противопоказания:

Заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз или любое повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), выраженные нарушения функции почек (КК<30 мл/мин), миопатия, одновременный прием циклоспорина, беременность, лактация (грудное вскармливание), женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции, детский и подростковый возраст до 18 лет (т.к. эффективность и безопасность не установлены), повышенная чувствительность к розувастатину.

Способ применения и дозы:

Принимают внутрь. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз/сут. При необходимости доза может быть повышена до 20 мг через 4 недели. Повышение дозы до 40 мг возможно только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией) при недостаточной эффективности в дозе 20 мг и при условии контроля врача.

Побочное действие:

Со стороны ЦНС: часто - головная боль, головокружение, астенический синдром; возможно – тревожность, депрессия, бессонница, невралгия, парестезии.

Со стороны пищеварительной системы:: часто - запор, тошнота, абдоминальная боль; возможны – обратимое преходящее дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз, диспепсия (в т.ч. диарея, метеоризм, рвота), гастрит, гастроэнтерит.

Со стороны дыхательной системы: часто – фарингит; возможно – ринит, синусит, бронхиальная астма, бронхит, кашель, диспноэ, пневмония.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможно – стенокардия, повышение АД, сердцебиение, вазодилатация.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия; возможны – артралгия, артрит, мышечный гипертонус, боль в спине, патологический перлом конечности (без повреждений); редко – миопатия, рабдомиолиз (одновременно с нарушением функции почек, на фоне приема препарата в дозе 40 мг).

Со стороны мочевыделительной системы: канальцевая протеинурия (в менее 1% случаев – для доз 10 и 20 мг, 3% случаев – для дозы 40 мг); возможно – периферические отеки (рук, ног, лодыжек, голеней), боль внизу живота, инфекции мочевыводящей системы.

Аллергические реакции: возможны – кожная сыпь, кожный зуд; редко – ангионевротический отек.

Со стороны лабораторных показателей: преходящее дозозависимое повышение активности КФК (при повышении активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с ВГН терапия должна быть временно приостановлена).

Прочие: часто – астенический синдром; возможно - случайная травма, анемия, боль в грудной клетке, сахарный диабет, экхимозы, гриппоподобный синдром, периодонтальный абсцесс.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан при беременности и в период лактации.

Не применять у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев, плазменная концентрация циклоспорина при этом не менялась.

Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина K (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени и МНО, а отмена розувастатина или снижение дозы может приводить к уменьшению МНО (в таких случаях рекомендуется мониторинг МНО).

Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина.

Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина (клиническое значение неизвестно).

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30% (вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина).

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Нельзя исключить такое взаимодействие при одновременном применении розувастатина и проведении гормонозаместительной терапии.

Гемфиброзил, другие фибраты и гиполипидемические дозы никотиновой кислоты (≥1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в качестве монотерапии.

Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо).

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью применять при наличии факторов риска развития рабдомиолиза (включая почечную недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов), при хроническом алкоголизме, у пациентов в возрасте старше 65 лет, при заболеваниях печени в анамнезе, сепсисе, артериальной гипотензии, при проведении обширных хирургических вмешательств, травмах, тяжелых метаболических эндокринных или электролитных нарушениях, при неконтролируемой эпилепсии, у лиц азиатского происхождения (китайцы, японцы).

Терапию следует прекратить, если уровень КФК значительно увеличен (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровень КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН).

При применении розувастатина в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение розувастатина и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или ниацина.

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Применение розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень активности трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапию основных заболеваний следует проводить до начала лечения розувастатином.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При занятии потенциально опасными видами деятельности пациенты должны учитывать, что во время терапии может возникать головокружение.

При нарушениях функции почек

Противопоказан при выраженных нарушениях функции почек (КК<30 мл/мин).

При нарушениях функции печени

Противопоказан при заболеваниях печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз или любое повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН).

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет (т.к. эффективность и безопасность не установлены).

Источник: http://drugs.thead.ru/Rozuvastatin