Зокор



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой светло-розового цвета, овальные, гладкие на одной стороне и с гравировкой "MSD 735" - на другой.

	1 таб.
симвастатин	10 мг

Вспомогательные вещества: бутилгидроксианизол, аскорбиновая кислота, лактозы моногидрат, лимонная кислота, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Состав оболочки: метилгидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид, тальк, железа оксид красный, железа оксид желтый.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой желтовато-коричневого цвета, овальные, гладкие на одной стороне и с гравировкой "MSD 740" - на другой.

	1 таб.
симвастатин	20 мг

Вспомогательные вещества: бутилгидроксианизол, аскорбиновая кислота, лактозы моногидрат, лимонная кислота, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Состав оболочки: метилгидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид, тальк, железа оксид красный, железа оксид желтый.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

После приема внутрь симвастатин, являющийся неактивным лактоном, подвергается гидролизу в печени с образованием активного бета-гидроксикислотного производного, являющегося основным метаболитом и обладающего высокой ингибирующей активностью в отношении ГМГ- КоА (3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А) редуктазы, фермента, катализирующего начальную и наиболее значимую стадию биосинтеза холестерина. Клинические исследования продемонстрировали эффективность Зокора в отношении снижении общего холестерина в плазме крови (Х), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также повышать содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов с гетерозиготной семейной и несемейной формами гиперхолестеринемии, а также смешанной гиперлипидемии в тех случаях, когда повышенный уровень холестерина является фактором риска и одной диетотерапии недостаточно.

Заметный терапевтический эффект достигался в течение 2-х недель приема препарата, максимальный терапевтический эффект - через 4-6 недель после начала лечения. Эффект сохраняется при продолжении лечения. При прекращении терапии симвастатином общее содержание холестерина возвращается к исходному уровню, наблюдавшемуся до начала лечения.

Активная форма симвастатина является специфическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА. Поскольку конверсия ГМГ-КоА в мевалонат представляет собой ранний этап биосинтеза холестерина, считается, что применение Зокора не должно вызывать накопления в организме потенциально токсичных стеролов. Кроме того, ГМГ-КоА также легко метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах биосинтеза в организме.

В Скандинавском Исследовании влияния Симвастатина на Выживаемость (4S), влияние терапии Зокором на общую смертность (медиана времени участия пациентов 5.4 года) оценивалось на 4444 пациентах с ишемической болезнью сердца (ИБС) и исходным уровнем общего холестерина 212-309 мг/дл (5.5-8.0 ммоль/л). В этом многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Зокор уменьшал риск общей смертности на 30%, смертности от ИБС на 42%, частоту нефатальных инфарктов миокарда, подтвержденных в больничных условиях, на 37%. Зокор также снижал риск подвергнуться операциям по восстановлению кровотока (аорто-коронарное шунтирование или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) на 37%. У пациентов с сахарным диабетом риск тяжелых коронарных осложнений был снижен на 55%. Более того, Зокор значительно (на 28%) снижал риск возникновения смертельных и не смертельных нарушений мозгового кровообращения (инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения).

В 5 летнем, мультицентровом, рандомизированном двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании по защите сердца (HeartProtectionStudy- HPS) эффективаность терапии Зокором была продемонстрирована на 20536 пациентах с или без гиперлипидемии, находящихся в группе высокого риска в связи с ИБС и такими сопутствующими заболеваниями как сахарный диабет, инсульт, другие сосудистые заболевания. У 33% пациентов наблюдался уровень ЛПНП ниже 116 мг/дл, 25% имели уровень ЛПНП от 116 мг/дл до 135 мг/дл и у 42% уровень ЛПНП был выше 135 мг/дл.

В этом исследовании симвастатин в дозе 40 мг/сут в сравнении с плацебо снижал риск общей смертности на 13%, смертности, связанной с ИБС, на 18%, риск серьезных коронарных осложнений (включая нефатальный инфаркт миокарда или смерть, связанную с ИБС) на 27%, необходимость оперативных вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (включая аорто-коронарное шунтирование и чрескожную транслюминальную ангиопластику), а также периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации на 30% и 16% соответственно, на 25% - риск развития инсульта. Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) снижалась на 17%. Риск серьезных коронарных и сосудистых осложнений снижался на 25% у пациентов с или без ИБС, включая больных с сахарным диабетом и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая нарушения периферического кровообращения. У больных с сахарным диабетом Зокор снижал риск развития серьезных сосудистых осложнений на 21%, в т.ч. необходимость проведения операций по восстановлению периферического кровотока (хирургических или ангиопластику), ампутации нижних конечностей и возникновение трофических язв.

В другом многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании с участием 404 пациентов с использованием количественной оценки коронарного кровотока при коронарной ангиографии, Зокор замедлял прогрессирование коронарного атеросклероза и развитие как новых повреждений, так и новых тотальных окклюзии, тогда как у пациентов, получавших стандартную терапию в течение 4 лет, наблюдалось неуклонное прогрессирование атеросклеротических повреждений коронарных артерий.

Анализ в подгруппах 2 исследований, в который вошло 147 пациентов с гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона) показал, что Зокор в дозе от 20 до 80 мг/сут снижает уровень триглицеридов до 21-39% (в группе плацебо 11-13%), ЛПНП до 23-35% (в группе плацебо 1-3%), всех липопротеидов, помимо ЛПВП, до 26-43% (в группе плацебо до 1-3%) и повышает ЛПВП до 9-14% (в группе плацебо - до 3%).

У 7 пациентов с дисбеталипопротеинемией (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона), Зокор в дозе 80 мг/день уменьшал ЛПНП, включая ЛППП до 51% (в группе плацебо - до 8%) с ЛПОНП и ЛППП до 60% (в группе плацебо - до 4%).

Фармакокинетика

Метаболизм

Главными активными метаболитами симвастатина в плазме крови являются бетагидроксиацид и его 6'-гидрокси, 6'-гидроксиметил, и 6'-эксометилен производные. C_{max} в плазме крови метаболитов симвастатина достигается через 1.3-2.4 ч после приема одной дозы. Есть данные о достижении C_{max} симвастатина и его метаболитов в период до 4 ч и ее медленном снижении через 12 ч примерно на 10%. При приеме симвастатина в рекомендованных терапевтических дозах (5-80 мг/сут) сохраняется линейный характер профиля AUC активных метаболитов в общем кровотоке. Линейная зависимость сохраняется при повышении дозы до 120 мг.

Симвастатин является неактивным лактоном, который легко гидролизуется, превращаясь в B-гидроксиаксид, L-654,969, мощный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. В плазме крови представлены метаболит L-654,969 и еще 4 активных метаболита. Ингибирование ГМГ-КоА редуктазы лежит в основе всех фармакокинетических исследований метаболитов B-гидроксиаксида (активных ингибиторов) и, следуя основе гидролиза, активных с латентными ингибиторов (всех ингибиторов). И те, и другие определяются в плазме крови при назначении симвастатина.

Всасыванию подвергается около 85% принятой внутрь дозы симвастатина.

Распределение

После приема внутрь в печени определяются более высокие концентрации симвастатина, чем в других тканях.

Содержание активной формы симвастатина L-654,969 в системном кровотоке составляет менее 5% от принятой внутрь дозы, 95% от этого количества находится в связанном с белками состоянии. Результатом активного метаболизма симвастатина в печени (более 60% у мужчин) является его низкое содержание в общем кровотоке.

Возможность проникновения симвастатина через гематоэнцефалический барьер и гематоплацентарный барьер не изучена.

Выведение

При первом прохождении через печеночный кровоток симвастатин метаболизируется с последующим выведением препарата и его метаболитов с желчью.

В исследовании 100 мг препарата назначалось в капсулах (5 х 20 мг), меченный симвастатин C^{14} накапливался в крови, моче и фекалиях. Около 60% меченного препарата было выявлено в каловых массах и всего около 13% - в моче.

Коэффициент вариации AUC в общем кровотоке не изависит от дозы симвастатина. В данном исследовании пациенты принимали внутрь таблетки симвастатина в дозах 5, 10, 20, 60, 90 и 120 мг. Прием пищи (в рамках стандартной гипохолестериновой диеты) сразу после приема симвастатина не нарушает фармакокинетического профиля препарата. Фармакокинетические показатели при приеме разовой дозы и длительном лечении симвастатином показывают, что симвастатин не накапливается в тканях при длительном лечении. C_{max} ингибиторов в плазме крови достигается в течение 1.3-2.4 ч после приема препарата.

В исследовании у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс кратинина менее 30 мл/мин) после приема одной дозы препарата концентрации общего числа ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в плазме крови были приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Показания к применению:

У пациентов с высоким риском развития ИБС (при наличии гиперлипидемии или без нее), например, у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с инсультом или другими цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, у пациентов с заболеваниями периферических сосудов, или у пациентов с ИБС или предрасположенностью к ИБС Зокор показан для:

— снижения риска общей смертности за счет снижения смертности в результате ИБС;

— уменьшения риска серьезных сосудистых и коронарных осложнений: нефатальный инфаркт миокарда, коронарная смерть, инсульт;

— операции реваскуляризации;

— уменьшения риска необходимости проведения операций по восстановлению коронарного кровотока (таких как аорто-коронарное шунтирование и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика);

— уменьшения риска необходимости оперативного вмешательства по восстановлению периферического кровотока и других видов не коронарной реваскуляризации;

— снижения риска госпитализации в связи с приступами стенокардии.

Гиперхолестеринемия - как дополнение к диете, когда применение только диеты и других не медикаментозных методов лечения недостаточно, для:

— снижения повышенного уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов. аполипопротеина В (апо В);

— для повышения холестерина ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона);

— снижения соотношения холестерина ЛПНП к холестерину ЛПВП и общего холестерина к холестерину ЛПВП;

— гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона);

— дополнение к диете и другим способам лечения больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения повышенного уровня общего холестерина, ЛПНП холестерина и аполипопротеина В;

— первичная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона).

У пациентов с сахарным диабетом - Зокор снижает риск развития периферических сосудистых осложнений (проведение операций реваскуляризации, ампутации нижних конечностей, возникновения трофических язв).

У пациентов с ИБС с повышенным содержанием холестерина, Зокор снижает развитие коронарного атеросклероза, включая развитие новых повреждений и осложнений.

Относится к болезням:

- Ангина
- Атеросклероз
- Гипертриглицеридемия
- Гиперхолестеринемия
- Инсульт
- Инфаркт миокарда
- Миокардит
- Сахарный диабет
- Стенокардия
- Холера

Противопоказания:

— заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение трансаминаз в плазме крови неясной этиологии;

— беременность;

— период лактации;

— повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

С *осторожностью:*

— многие из пациентов, перенесших рабдомиолиз во время терапии симвастатином, имели осложненный анамнез, в т.ч. страдали почечной недостаточностью, как правило, вследствие сахарного диабета. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения. Терапия симвастатином должна быть временно прекращена у таких пациентов за несколько дней до выполнения больших оперативных вмешательств, а также в послеоперационном периоде;

— пациентам с устойчивым повышенным уровнем сывороточных трансаминаз, превышающим в 3 раза границы верхней нормы, препарат следует отменить;

— при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах, превышающих 10 мг/сут. Если такие дохзировки считаются необходимыми, следует назначать их с осторожностью;

— злоупотребление алкоголем до начала лечения.

Способ применения и дозы:

До начала лечения препаратом Зокор пациенту следует назначить стандартную гипохолестериновую диету, которая должна соблюдаться в течение всего курса лечения.

Рекомендуемые дозы Зокора - от 5 до 80 мг, следует принимать 1 раз/сут в вечернее время. При подборе дозы Зокора ее изменение следует производить с интервалами не менее, чем в 4 недели. Максимальная суточная доза - 80 мг.

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) или высоким риском развития ишемической болезни сердца

Стандартная начальная доза Зокора для *пациентов с высоким риском развития ИБС (в сочетании с гиперлипидемией или без нее - пациенты с сахарным диабетом, пациенты с инсультом или другими цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, пациенты с заболеваниями периферических сосудов), а также для пациентов с ишемической болезнью сердца или риском ее возникновения*составляет 40 мг/сут 1 раз/сут вечером.Медикаментозная терапия должна быть начата одновременно с использованием диеты и лечебной физкультуры.

Пациенты с гиперхолестеринемией (не входящие в перечисленные выше категории риска)

Обычно начальная доза составляет 20 мг/сут, которая назначается 1 раз/сут вечером. Для пациентов, которым необходимо значительное (более, чем на 45%) снижение уровня ЛПНП, начальная доза может составлять 40 мг 1 раз/сутвечером. *Пациентам с легкой или умеренной гиперхолестеринемией* можно назначать Зокор в начальной дозе

10 мг. Подбор доз, в случае необходимости, должен осуществляться способом, изложенным выше.

Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Зокор рекомендован в дозе 40 мг/сут, принимаемой однократно вечером, или 80 мг/сут в 3 приема: 20 мг утром, 20 мг днем и 40 мг вечером. У таких пациентов Зокор применяют как дополнение к другому лечению, снижающему уровень холестерина (например, ЛПНП плазмаферез) или без другого лечения, если оно недоступно.

Сопутствующая терапия

Зокор рекомендуется к применению как в виде монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот.

У пациентов, принимающих циклоспорин, даназол, гемфиброзил или другие фибраты (кроме фенофибрата), или липидоснижающие дозы (>1 г/сут) ниацина совместно с Зокором, максимальная рекомендуемая доза препарата Зокор составляет 10 мг/сут. Для пациентов, одновременно с препаратом Зокор принимающих амиодарон или верапамил, суточная доза Зокора не должна превышать 20 мг

При почечной недостаточности

Поскольку Зокор выделяется почками в небольшом количестве, нет необходимости в изменении дозировки у **больных, страдающих умеренно выраженной почечной недостаточностью**. При **тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин),** следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах, превышающих 10 мг/сут. Если такие дозировки считаются необходимыми, следует назначать их с осторожностью.

Побочное действие:

Зокор в целом хорошо переносится, побочные эффекты в основном слабо выражены и являются преходящими. Менее 2% процентов пациентов было исключено из клинических исследований в связи с предположением о развитии, связанных с применением Зокора, побочных эффектов.

До начала широкого использования препарата, неблагоприятными эффектами, возникающими с частотой 1% или более, которые оценивались исследователями как возможно, вероятно или определенно связанные с приемом препарата, были боль в животе, запор и метеоризм. Другими побочными эффектами, возникающими у 0.5-0.9% больных, были астения и головная боль. Имелись редкие сообщения о развитии миопатии.

Широкое применение Зокора в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет в исследовании по защите сердца (HPS) подтвердило сопоставимость профиля безопасности Зокора у пациентов, получающих Зокор (n= 10269) и не получающих препарат (n= 10267): отказ от лечения в результате нежелательных явлений составил 4.8% в группе пациентов, получавших Зокор, и 5.1% в группе пациентов, получавших плацебо. Случаи развития миопатии у пациентов, получающих Зокор, составили менее 0.1%. Повышение активности печеночных трансаминаз (более, чем в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы и подтвержденное повторным исследованием) – 0.21% пациентов, получавших Зокор и у 0.09% пациентов, получавших плацебо.

В Скандинавском исследовании (4S, n=4444), профили безопасности и переносимости были сопоставимы у пациентов, принимавших Зокор (n=2221) в дозе 20-40 мг и у пациентов группы плацебо (n=2223) при наблюдении этих пациентов более чем 5.4 года.

Есть сообщения о возможности развития следующих побочных эффектов:

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия (тошнота, рвота, диарея); редко - гепатит и желтуха, панкреатит

Со стороны ЦНС: головокружение, периферическая невропатия,

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия; редко - рабдомиолиз

Аллергические и иммунопатологические реакции: ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, увеличение СОЭ, артрит, артралгия, крапивница, фотосенсибилизация, лихорадка, гиперемия кожи , одышка, общее недомогание.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, зуд, алопеция , дерматомиозит.

Прочие: анемия, общее недомогание, судороги мышц, парестезии.

Лабораторные показатели

Имеются редкие сообщения о развитии выраженного и стойкого повышения уровня трансаминаз. Также сообщалось о повышении активности щелочной фосфатазы и гамма-глютамилтранспептидазы. Отклонения в показателях функциональных печеночных проб обычно слабо выражены и носят преходящий характер. Имеются сведения о случаях повышения активности креатинфосфокиназы.

Передозировка:

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, максимальная принятая доза составляла 3.6 г. Ни у одного пациента последствий передозировки не выявлено.

Для лечения передозировки применяются общие меры, включая поддерживающую и симптоматическую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Зокор противопоказан и не должен назначаться беременным, а также женщинам, у которых беременность предполагается или планируется.

Т.к. безопасность для беременных не доказана и нет данных, что лечение Зокором при беременности приносит большую пользу, чем риск для плода, прием препарата следует немедленно прекратить при наступлении беременности. Если в процессе лечения Зокором возникает беременность, препарат должен быть отменен, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода.

Данных о выделении симвастатина в молоко нет, но поскольку небольшое количество других лекарственных препаратов данного класса выделяется в женское молоко, женщинам, принимающим Зокор, не рекомендуется кормление грудью в связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций у детей.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Симвастатин метаболизируется CYP3A4, однако, не обладает ингибирующей активностью в отношении этого кофермента, это предполагает, что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под воздействием CYP3A4. Мощные ингибиторы CYP3A4 (см. ниже) увеличивают риск миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. К числу таких средств относятсяитраконазол, кетоконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы, нефазодон.

Риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при совместном назначении циклоспорина или даназола с высокими дозами симвастатина. Другие гиполипидемические средства, способные вызывать развитие миопатии.

Риск развития миопатии повышается в результате сопутствующего приема других гиполипидемических средств, которые не являются сильными ингибиторами CYP3A4, но способны вызывать миопатию в условиях монотерапии. Такими препаратами являются гемфиброзил и другие фибраты(кроме фенофибрата, при комбинированном приеме которого с симвастатином, риск возникновения миопатии не превышает таковой при монотерапии каждым препаратом), а также липидоснижающие дозы (>1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты).

Риск развития миопатии увеличивается вследствие сопутствующего приема амиодарона или верапамила с высокими дозами симвастатина.

Риск развития миопатии незначительно увеличивается у пациентов, получающих дилтиазем одновременно с симвастатином в дозе 80 мг.

Симвастатин в дозе 20-40 мг/сут потенцирует эффект кумариновых антикоагулянтов и увеличивает риск возникновения кровотечений: протромбиновое время, определенное как Международное Нормальное Отношение (МНО), возрастает от исходного уровня 1.7 до 1.8 у здоровых добровольцев, и от 2.6 до 3.4 у пациентов, страдающих гиперхолестеринемией. У пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, протромбиновое время должно определяться до начала терапии симвастатином, а также достаточно часто в начальный период лечения для исключения значительных изменений этого показателя. Как только достигается стабильный уровень показателя протромбинового времени, его дальнейшее определение следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для контроля пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. Та же самая процедура должна быть повторена при изменении дозировки или прекращении приема симвастатина. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, терапия симвастатином не была связана с возникновением кровотечений или изменениями протромбинового времени.

Сок грейпфрута содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP3A4 и могут повысить уровень содержания в плазме крови препаратов, метаболизирующихся CYP3A4. Эффект обычного употребления сока (один стакан 250 мл/сут) является минимальным (увеличение на 13% активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы исходя из измерения площади под кривой концентрация-время) и не имеет клинического значения. Однако очень большие объемы потребления сока (более 1 л/сут) значительно повышают плазменный уровень активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы во время терапии симвастатином. В связи с этим необходимо избегать потребления сока грейпфрута в больших объемах.

Особые указания и меры предосторожности:

Данных по эффективности и безопасности применения у детей недостаточно, поэтому применение у детей не рекомендуется.

Миопатия/рабдомиолиз

Зокор, как и другие ингибиторы ГМ-КоА-редуктазы, может вызывать миопатию, которая проявляется в виде мышечной боли, болезненности или общей слабости, сопровождающимися возрастанием креатинфосфокиназы (более чем в 10 раз выше верхнего предела нормы). Миопатия может проявляться в форме рабдомиолиза, иногда сопровождающегося вторичной острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией, в редких случаях приводящего к летальному исходу. Риск миопатии увеличивается за счет повышения концентрации в плазме крови веществ, обладающих ингибирующим действием в отношение ГМГ-КоА-редуктазы.

Риск развития миопатии/рабдомиолиза при терапии симвастатином повышается вследствие сопутствующего приема следующих лекарственных средств:

— активные ингибиторы CYP3A4: итраконазол, кетоконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы и нефазодон, особенно, в сочетании с высокими дозами симвастатина;

— гемфиброзил и другие фибраты (кроме фенофибрата), а также липидоснижающие дозы (>1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты), особенно в сочетании с высокими дозами симвастатина. Нет доказательств того, что при назначении симвастатина одновременно с фенофибратом, риск развития миопатии превышает суммарный риск, создаваемый приемом каждого из этих препаратов;

— циклоспорин или даназол - риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается особенно при назначении высоких доз Зокора;

— амиодарон или верапамилв сочетании с высокими дозами симвастатина. В ходе клинических исследований сообщалось о развитии миопатии у 6% пациентов, получавших одновременно симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон;

— риск развития миопатии у пациентов, получающих дилтиазем одновременно с симвастатином в дозе 80 мг немногоувеличивается и составляет приблизительно 1%. Риск развития миопатии у пациентов, получающих дилтиазем, одновременно с симвастатином в дозе 40 мг был приблизительно одинаковым с риском развития миопатии у пациентов, получавших терапию симвастатином в дозе 40 мг без сопутствующего приема дилтиазема.

Зависимость риска развития миопатии/рабдомиолиза от дозы препарата

В клинических исследованиях с мониторингом, контролирующим отсутствие любой сопутствующей терапии, частота возникновения миопатии/рабдомиолиза составляла приблизительно 0,03% среди пациентов, получавших симвастатин в дозе 20 мг/сут, 0.08% среди пациентов, получавших симвастатин в дозе 40 мг/сут и 0.4% у пациентов, получавших симвастатин, в дозе 80 мг/сут.

Меры по снижению риска развития миопатии/рабдомиолиза

1. Следует избегать одновременного приема симвастатина со следующими препаратами: итраконазол, кетоконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы и нефазодон. Если терапию перечисленными препаратами невозможно отменить, следует приостановить на время курса лечения этими препаратами прием симвастатина. Сопутствующий прием любого из перечисленных ингибиторов CYP3A4 в терапевтических дозах должен быть исключен, если преимущества от такой комбинированной терапии не превысят возможного риска.

2. Доза Симвастатина не должна превышать 10 мг/сут для пациентов, которые принимают циклоспорин, даназол или гемфиброзил или другие фибраты (кроме фенофибрата), или липидоснижающие дозы (>1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты). Следует избегать одновременного назначения симвастатина с этими препаратами, если только преимущества от влияния на уровень липидов не превышают риск от применения таких лекарственных комбинаций. Дополнение терапии симвастатином приемом фибратов или ниацина, как правило, обеспечивает небольшое дополнительное снижение концентрации ЛПНП, однако может быть также достигнуто дополнительное снижение уровня ТГ и повышение концентрации ЛПВП.

3. Дозы симвастатина для пациентов, получающих одновременно амиодарон или верапамил, не должны превышать 20 мг/сут. Одновременное применение симвастатина в дозах свыше 20 мг мг/сут с амиодароном или верапамилом должно быть исключено, если только преимущества от использования такой комбинации не превышают потенциального риска развития миопатии.

4. Все пациенты, которые начинают терапию симвастатином, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу, должны быть предупреждены о возможности возникновения миопатии и проинформированы о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения любых необъяснимых болей или болезненности в мышцах или мышечной слабости. Терапия симвастатином должна быть немедленно прекращена, если миопатия диагностирована или хотя бы предполагается. Наличие вышеперечисленных симптомов и/или более, чем 10-кратное по сравнению с верхней границей нормы повышение концентрации креатиняфосфокиназы указывают на наличие миопатии. В большинстве случаев после немедленного прекращения приема симвастатина симптомы миопатии разрешаются, а концентрация креатинфосфокиназы снижается. У пациентов, начинающих принимать симвастатин или переходящих на повышенные дозы препарата, целесообразно периодическое определение концентрации

креатинфосфокиназы, однако нет гарантий, что такой мониторинг способен предотвратить развитие миопатии.

5. Многие из пациентов, перенесших рабдомиолиз во время терапии симвастатином, имели осложненный анамнез, в том числе страдали почечной недостаточностью, как правило, вследствие сахарного диабета. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения. Терапия симвастатином должна быть временно прекращена у пациентов за несколько дней до выполнения больших оперативных вмешательств, а также в послеоперационном периоде.

У пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты,показатель протромбинового времени должен контролироваться до начала терапии симвастатином и в начальный период лечения, для исключения значительных изменений этого показателя. Как только достигается стабильный уровень протромбинового времени, его дальнейшее определение следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для контроля пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. Та же самая процедура должна быть повторена при изменении дозировки или прекращении приема симвастатина. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, терапия симвастатином не была связана с возникновением кровотечений или изменениями протромбинового времени.

Влияние на печень

В клинических исследованиях у нескольких взрослых пациентов, получавших симвастатин, отмечалось устойчивое повышение уровня печеночных ферментов (более чем в 3 раза превышающее верхний предел нормы). При прекращении или прерывании назначения препарата активность трансаминаз обычно постепенно возвращаются к исходному уровню. Повышение уровня трансаминаз не связано с желтухой или другой клинической симптоматикой, но может быть связано с отклонением в результатах функциональных печеночных проб и/или злоупотреблением алкоголем до начала лечения. Реакций повышенной чувствительности выявлено не было.

В исследовании 4S число пациентов с более чем одним повышением уровня сывороточных трансаминаз (более чем в 3 раза превышающее верхний предел нормы) не отличалось достоверно в группах, принимавших симвастатин и плацебо 0.7% и 0.6%. Повышение уровня сывороточных трансаминаз стало причиной прекращения лечения у 8 пациентов (из 2221) в группе симвастатина и у 5 пациентов (из 2223) в группе плацебо. Все пациенты в этом исследовании получали начальную дозу 20 мг симвастатина, у 37% доза была увеличена до 40 мг.

В 2 контролируемых клинических исследованиях на 1105 пациентах связанное с применением препарата стойкое повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 0.7% и 1.8% случаев при приеме 40 мг и 80 мг препарата соответственно.

В исследовании HPS на 20536 пациентах при приеме Зокора в дозе 40 мг/сут повышение уровня сывороточных трансаминаз (более чем в 3 раза превышающее верхний предел нормы) составило 0.21% (n=21) и 0.09% (n=9) в группах, принимавших симвастатин и плацебо соответственно.

Перед началом лечения, а затем - в соответствии с клиническими показаниями всем пациентам рекомендуется проводить исследование функции печени. Пациентам, у которых планируется повысить дозу симвастатина до 80 мг/сут, следует проводить дополнительные исследования функции печени прежде, чем перейти к указанной дозировке, через 3 месяца после начала ее применения и далее периодически повторять (например, 1 раз/полгода) на протяжении первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам с повышенным уровнем сывороточных трансаминаз. Этим пациентам необходимо повторить исследование в ближайшее время и в последующем проводить его регулярно до нормализации уровня сывороточных трансаминаз. В тех случаях, когда уровень трансаминаз нарастает, особенно при устойчивом превышении в 3 раза верхней границы нормы, препарат следует отменить.

В процессе лечения симвастатином, как и при лечении другими гиполипидемическими средствами, наблюдалось умеренное (менее чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы) увеличение активности сывороточных трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели преходящий характер, не сопровождались какими-либо симптомами и не требовали прерывания лечения.

Влияние на орган зрения

Данные современных длительных клинических исследований не содержат информации относительно неблагоприятного воздействия симвастатина на хрусталик глаза человека.

Пожилой возраст

У пациентов в возрасте старше 65 лет, эффективность Зокора, оцениваемая по уровню снижения общего холестерина и холестерина ЛПНП, такая же, как и в популяции в целом, достоверного увеличения частоты клинических или лабораторных побочных эффектов не наблюдалось

При нарушениях функции почек

Поскольку Зокор выделяется почками в небольшом количестве, нет необходимости в изменении дозировки у **больных, страдающих умеренно выраженной почечной недостаточностью**. При **тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин),** следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах, превышающих 10 мг/сут. Если такие дозировки считаются необходимыми, следует назначать их с осторожностью.

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах, превышающих 10 мг/сут. Если такие дохзировки считаются

необходимыми, следует назначать их с осторожностью.

При нарушениях функции печени

Пациентам с устойчивым повышенным уровнем сывороточных трансаминаз, превышающим в 3 раза границы верхней нормы, препарат следует отменить.

Противопоказан:

— заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение трансаминаз в плазме крови неясной этиологии.

Влияние на печень

В клинических исследованиях у нескольких взрослых пациентов, получавших симвастатин, отмечалось устойчивое повышение уровня печеночных ферментов (более чем в 3 раза превышающее верхний предел нормы). При прекращении или прерывании назначения препарата активность трансаминаз обычно постепенно возвращаются к исходному уровню. Повышение уровня трансаминаз не связано с желтухой или другой клинической симптоматикой, но может быть связано с отклонением в результатах функциональных печеночных проб и/или злоупотреблением алкоголем до начала лечения. Реакций повышенной чувствительности выявлено не было.

В исследовании 4S число пациентов с более чем одним повышением уровня сывороточных трансаминаз (более чем в 3 раза превышающее верхний предел нормы) не отличалось достоверно в группах, принимавших симвастатин и плацебо 0.7% и 0.6%. Повышение уровня сывороточных трансаминаз стало причиной прекращения лечения у 8 пациентов (из 2221) в группе симвастатина и у 5 пациентов (из 2223) в группе плацебо. Все пациенты в этом исследовании получали начальную дозу 20 мг симвастатина, у 37% доза была увеличена до 40 мг.

В 2 контролируемых клинических исследованиях на 1105 пациентах связанное с применением препарата стойкое повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 0.7% и 1.8% случаев при приеме 40 мг и 80 мг препарата соответственно.

В исследовании HPS на 20536 пациентах при приеме Зокора в дозе 40 мг/сут повышение уровня сывороточных трансаминаз (более чем в 3 раза превышающее верхний предел нормы) составило 0.21% (n=21) и 0.09% (n=9) в группах, принимавших симвастатин и плацебо соответственно.

Перед началом лечения, а затем - в соответствии с клиническими показаниями всем пациентам рекомендуется проводить исследование функции печени. Пациентам, у которых планируется повысить дозу симвастатина до 80 мг/сут, следует проводить дополнительные исследования функции печени прежде, чем перейти к указанной дозировке, через 3 месяца после начала ее применения и далее периодически повторять (например, 1 раз/полгода) на протяжении первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам с повышенным уровнем сывороточных трансаминаз. Этим пациентам необходимо повторить исследование в ближайшее время и в последующем проводить его регулярно до нормализации уровня сывороточных трансаминаз. В тех случаях, когда уровень трансаминаз нарастает, особенно при устойчивом превышении в 3 раза верхней границы нормы, препарат следует отменить.

В процессе лечения симвастатином, как и при лечении другими гиполипидемическими средствами, наблюдалось умеренное (менее чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы) увеличение активности сывороточных трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели преходящий характер, не сопровождались какими-либо симптомами и не требовали прерывания лечения.

Применение в пожилом возрасте

У пациентов в возрасте старше 65 лет, эффективность Зокора, оцениваемая по уровню снижения общего холестерина и холестерина ЛПНП, такая же, как и в популяции в целом, достоверного увеличения частоты клинических или лабораторных побочных эффектов не наблюдалось.

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 30°С в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zokor